



Clonidina caudal para reducción abierta de cadera en pacientes pediátricos

Dra. María de Lourdes González-Flores,* Dr. Efraín Peralta-Zamora,*
Dra. Guadalupe Zaragoza-Lemus,* Dr. Salomón Sergio Flores-Hernández**

* Servicio de Anestesiología. Instituto Nacional de Rehabilitación.

** Cirujano Pediatra. Maestro en Ciencias Médicas-INER.

Solicitud de sobretiros:

Dra. María de Lourdes González-Flores.
Av. México-Xochimilco Núm. 289,
Col Arenal de Guadalupe, Delegación Tlalpan,
México, D.F. 14000.
Tel. 59991000, Ext. 11226.

Recibido para publicación: 26-09-07.

Aceptado para publicación: 29-01-07.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad del bloqueo caudal con clonidina/bupivacaína versus bloqueo caudal con bupivacaína. **Material y métodos:** Se incluyeron 46 niños, de 1 a 8 años de edad, programados para reducción abierta de cadera, con estado físico ASA I-II. Se realizó sedación inhalatoria con sevoflurano al 4% vol; el bloqueo caudal fue bupivacaína al 0.25% a 1.4 mL/kg (grupo 1) o clonidina a 2 µg/kg más bupivacaína 0.25% a 1.4 mL/kg, (grupo 2); el mantenimiento transoperatorio fue con sevoflurano a % de 1.0-1.5 con ventilación espontánea. **Resultados:** La duración de la cirugía y de la anestesia fueron similares, el tiempo de analgesia fue mayor para el grupo 2 que para el grupo 1 (13.06 h vs 7.65 h). La presión arterial y frecuencia cardíaca fue menor en el grupo 2 ($p < 0.05$), la saturación arterial fue igual. La sedación fue mayor en el grupo 2 (en el subgrupo de 12 a 36 meses, $p = 0.006$). El vómito se presentó en el grupo 1 (17.3%) y en el grupo 2 (8.7%) ($p = 0.33$). **Conclusiones:** El agregar clonidina (2 µg/kg) a la bupivacaína 0.25% a 1.4 mL/kg, provee analgesia postoperatoria importante sin repercusiones hemodinámicas significativas.

Palabras clave: Bloqueo caudal, clonidina, niños, sedación.

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy and safety of caudal block with clonidine/bupivacaine versus caudal block with bupivacaine alone. **Methods:** The study was conducted with forty-six children, aged 1 to 8 years scheduled for open reduction of the hip in ASA physical status I-II. Inhalatory sedation was with sevoflurane (4.0 vol%); Group I caudal block was with bupivacaine 0.25% 1.4 mL/kg and group 2 caudal block was with clonidine 2 µg/kg plus bupivacaine 0.25% 1.4mL/kg. Anesthesia was maintained with sevoflurane 10-1.5 vol%. **Results:** The duration of surgery and anesthesia were the same. Group 2 had longer duration of analgesia than group 1 (13.06 vs 7.65 h). The blood pressure and cardiac rate were lower in group 2 ($p < .05$). Arterial saturation was similar. Group 2 had longer sedation. 17.3% of group 1 and 8.7% of group 2 had vomit ($p = 0.03$). **Conclusions:** Adding clonidine (2 µg/kg) to bupivacaine (0.25% 1.4 ml/kg) provided good post-surgical analgesia without significant haemodynamic changes.

Key words: Caudal blockage, clonidine, children, sedation.

INTRODUCCIÓN

La anestesia caudal es una práctica común de la anestesia pediátrica, utilizada para procedimientos ortopédicos, cirugías de abdomen medio, bajo y cirugías genitourinarias. El bloqueo caudal se ha utilizado ampliamente en los niños, por su fácil aplicación y sus pocas complicaciones. El uso del bloqueo caudal se ha limitado en niños hasta los 8 años de edad, debido a cambios en la consistencia de la grasa epidural que limita la difusión de los anestésicos locales y cambios anatómicos en el ángulo sacrococcígeo. A pesar de estas limitaciones, el bloqueo caudal es efectivo en el paciente ambulatorio, en el cual se requiere disminuir las concentraciones del anestésico local en conjunto con la utilización de coadyuvantes.

Los anestésicos locales, comúnmente utilizados para el bloqueo caudal son drogas de vida media prolongada como la bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína en concentraciones de 0.125-0.25%. Usadas solas, proveen analgesia postoperatoria de 4 a 6 h. La selección del anestésico local y su concentración dependen de la edad del niño (en recién nacidos no necesitan concentraciones altas), el tipo de procedimiento y las necesidades de duración del bloqueo.

El bloqueo caudal, combinado con sedación o anestesia general ligera es seguro para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos pediátricos, además de la excelente analgesia postoperatoria⁽¹⁻³⁾. Este bloqueo regional proporciona alivio del dolor postoperatorio en procedimientos de abdomen medio, bajo y extremidades inferiores, tiene una tasa alta de éxito y con una sola dosis de bupivacaína de 2 a 4 mg/kg provee una analgesia satisfactoria de 4 a 6 h⁽⁴⁾; sin embargo, en procedimientos más prolongados puede requerir la colocación de catéter peridural para analgesia, aunque la colocación de éstos resulta más peligrosa que una sola inyección en el bloqueo caudal y se puede asociar con problemas técnicos como la dificultad en la inserción, daño vascular y la posibilidad de infección debido a la zona de colocación⁽⁵⁾.

Las mayores desventajas de la anestesia con el bloqueo caudal con agentes anestésicos locales son la duración de la analgesia postoperatoria, el bloqueo motor y el riesgo de toxicidad de los anestésicos locales⁽⁶⁾.

Debido a que la calidad y duración del bloqueo son las metas principales de la cirugía ambulatoria y por la dificultad del balance entre la duración y los efectos secundarios asociados con la concentración de los anestésicos locales, se han utilizado varios medicamentos como coadyuvantes para prolongar la duración del bloqueo caudal con concentración más baja de anestésicos locales.

Por estos inconvenientes, se han utilizado varias drogas junto con los anestésicos locales para prolongar la duración del bloqueo caudal. La adrenalina generalmente

se agrega a los anestésicos locales, ya que disminuye las concentraciones plasmáticas de éstos⁽⁷⁾. En el caso de la analgesia con lidocaína, la adrenalina sí la prolonga pero tiene pocos efectos sobre la prolongación de la analgesia de bupivacaína⁽⁸⁾. El fentanyl, un opioide lipofílico, es frecuentemente añadido a los anestésicos locales en los niños, pero sus beneficios están en debate⁽⁹⁾. La ketamina, administrada por vía peridural provee analgesia y aumenta la duración y calidad de la analgesia de la bupivacaína en el bloqueo caudal⁽¹⁰⁾, pero el potencial efecto neurotóxico por una administración inadvertida en el espacio subaracnoideo limita su aplicación⁽¹¹⁾.

La clonidina, que es un agonista α_2 adrenérgico, tiene un efecto analgésico más pronunciado después de la inyección neuroaxial, por lo cual ésta es la vía de elección⁽¹²⁾. La administración subaracnoidea o peridural produce analgesia sin depresión respiratoria. Los agonistas α_2 producen sedación excesiva, hipotensión y bradicardia en adultos⁽¹³⁾. En niños, la adición de clonidina a los anestésicos locales prolonga la analgesia postoperatoria después de una plastía inguinal⁽¹⁴⁾ y en procedimientos ortopédicos menores⁽¹⁵⁾. En niños, la mezcla de 1 mL de bupivacaína 0.25% con 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina mejora la duración y calidad de la analgesia, aunque los resultados varían ampliamente, desde 16.4 h para 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁽¹⁴⁾ a 5.8 y 9.8 h para 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, no existen referencias en procedimientos ortopédicos mayores como reducción abierta de cadera, que es una cirugía cruenta y dolorosa, frecuentemente realizado en la población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Rehabilitación. Se incluyeron todos los pacientes de cualquier género con edades de 1 a 8 años de edad, ASA I y II sometidos a reducción abierta de cadera. Se excluyeron todos los pacientes con alteraciones en la coagulación, alteraciones anatómicas del hiato sacro, infección en el sitio del bloqueo, alergia a los anestésicos locales y a la clonidina.

Después de obtener el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de los niños y teniendo el aval del Comité de Ética, estudiamos 46 niños. Ningún paciente se premedicó y a su llegada a quirófano se les monitorizó con electrocardiograma, oxímetro de pulso, presión arterial no invasiva. Posteriormente se realizó sedación inhalatoria con mascarilla facial, sevoflurano a 4.0 vol % y oxígeno al 60%. Despues de colocar un acceso venoso, se administró atropina a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y una carga de 10 mL/kg de solución Hartman.

El bloqueo caudal se realizó en condiciones asepticas y el paciente se colocó en decúbito lateral derecho y una agu-

ja calibre 22 se introdujo a nivel del hiato sacro y con aspiración negativa de sangre o líquido cefalorraquídeo se administró el anestésico local lentamente. Inmediatamente después, el niño se colocó en posición supina.

Se dividió a los pacientes en dos grupos en forma aleatoria por medio de una lista computarizada: el grupo 1 (bupivacaína 0.25%, 1.4 mL/kg) y el grupo 2 (bupivacaína 0.25% más clonidina a 2 µg/kg, en un volumen de 1.4 mL/kg); el volumen se calculó a 1.4 mL/kg con solución salina. Todos los bloqueos se realizaron por el mismo anestesiólogo.

En el transcurso de la cirugía el paciente se mantuvo con sevoflurano a vol% de 1.5, oxígeno al 60% y ventilación espontánea con mascarilla facial. No se administraron opiáceos, benzodiacepinas ni analgésicos en el transcurso de la anestesia.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca se midieron antes de la anestesia. Después del bloqueo caudal estas dos variables se anotaron cada 5 minutos hasta terminar la cirugía. La saturación arterial de oxígeno y la frecuencia respiratoria se monitorizaron durante la anestesia y en recuperación. La pérdida de sangre transoperatoria se reemplazó meticulosamente usando cristaloïdes y sangre. El seguimiento postoperatorio se realizó por una enfermera y un médico ajeno al estudio.

Al terminar el procedimiento anestésico se midió el grado de sedación con el cual se egresa a la UCPA, de acuerdo a la escala de Ramsay (1- ansiedad, agitación; 2- tranquilo, orientado, cooperador; 3- dormido con respuesta a órdenes, 4- dormido con respuesta a órdenes enérgicas, 5- dormido con respuesta sólo al dolor, 6- sin respuesta alguna).

El efecto analgésico del bloqueo caudal se evaluó con la escala de Oucher, que se basa en una escala de 1 a 6 de expresiones faciales. Esta escala se anotó en el momento en que el niño llegó a la UCPA y con horario hasta la primera administración del analgésico. La duración de la analgesia

caudal se definió desde el tiempo en que se realizó el bloqueo caudal hasta las primeras manifestaciones de dolor (escala de Oucher de 3) o hasta el primer requerimiento de analgesia postoperatoria.

RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes, 23 por cada grupo. Los pacientes masculinos y femeninos se distribuyeron proporcionalmente por grupo de estudio: 5 y 18 para bupivacaína (grupo 1); 8 y 15 para clonidina (grupo 2), respectivamente ($p = 0.35$). La edad se dividió en tres subgrupos pronósticos: 12-36 meses, 37-61 meses y 62-96 meses con la distribución de niños como se indica en el cuadro I ($p = 0.11$).

En el cuadro II se comparan los tiempos de anestesia, de cirugía y de analgesia de ambos grupos.

El peso de los pacientes incluidos sólo fue diferente al interior de los subgrupos de edad ($p = 0.0001$) lo cual es esperable, ya que el peso está correlacionado con la edad; sin embargo, comparados subgrupo por subgrupo entre los tratados con bupivacaína contra los de clonidina, los promedios de peso fueron similares ($p = 0.08$) y por tanto comparables.

Cuadro I. Distribución de casos por subgrupos de edad y de tratamiento anestésico.

Subgrupos de edad	Grupos		
	Bupivacaína	Bupivacaína/ clonidina	Total
12-36 meses	16	9	25
37-61 meses	5	9	14
62-96 meses	2	5	7
Total	23	23	46

Cuadro II. Medición de tiempo quirúrgico, anestésico y horas de analgesia.

	Tiempo quirúrgico (min)	Tiempo anestesia (min)	Horas de analgesia (h)
Bupivacaína			
12-36 meses	97.1(± 34.80)	133.4(± 45.66)	6.07(± 1.71)
37-61 meses	110.4(± 44.21)	141.6(± 58.22)	4.44(± 1.57)
62-96 meses	110.0(± 14.14)	150.0(± 21.21)	7.65(± 3.32)
Clonidina			
12-36 meses	105.6(± 39.57)	144.67(± 38.11)	13.06(± 5.63)
37-61 meses	80.8(± 21.11)	116.67(± 19.03)	9.67(± 3.81)
62-96 meses	107.0(± 56.49)	147 (± 56.96)	10.16(± 3.04)
Valores de p	0.55	0.72	0.0001
Promedio (DE)			

En el subgrupo de 12-36 meses de edad los niveles de sedación 2 en la escala de Ramsay fueron proporcionalmente mayores en el grupo tratado con clonidina ($p = 0.006$); en los restantes subgrupos no hubo diferencias significativas (probablemente hay un error tipo 2 o beta que se presenta cuando no se detectan diferencias que sí pueden ser significativas por el pequeño tamaño de las muestras $p = 0.13$ para el subgrupo de 37-61 y $p = 0.21$ para el de 62-96).

El vómito únicamente se presentó como síntoma en ambos grupos: en 4 casos (17.3%) con bupivacaína y 2 casos (8.7%) con clonidina ($p = 0.33$).

El tiempo de analgesia fue mayor en el grupo tratado con clonidina que en el grupo de bupivacaína sola, principalmente en el subgrupo de 12 a 32 meses (13.06 vs 6.07 h) (Figura 1).

La tensión arterial sistólica tuvo una evolución similar en los dos grupos con promedios ligeramente más bajos – de la medición 5 a la 21 – para los intervenidos con clonidina ($p > 0.05$ en la tendencia temporal de los promedios); ambos grupos iniciaron con 101 mmHg; para el grupo con bupivacaína el promedio más bajo fue de 88 mmHg, mientras que para clonidina el promedio más bajo fue de 83 mmHg; empero, hacia las últimas mediciones la TA sistólica convergió a idénticos valores, tal como se puede apreciar en la figura 2.

La TA diastólica tuvo diferencias significativas en los promedios de la 6^a a la décima medición ($p < 0.05$), siempre con niveles más bajos para los intervenidos con clonidina. Los valores del grupo con bupivacaína oscilaron entre 50-60 mmHg, mientras que los de clonidina se mantuvieron entre 45-50. Al igual que la TA sistólica, hacia el final de las mediciones, los promedios de TA diastólica se igualaron entre los grupos (Figura 3).

La frecuencia cardíaca fue sistemáticamente menor con clonidina, sobre todo desde la segunda hasta la medición número 16 inclusive ($p < 0.05$) (Figura 4). En cuanto a la saturación arterial, ésta se mantuvo constante en ambos grupos de estudio; la saturación fue de 99-98%.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en nuestro estudio indican que en el grupo de clonidina más bupivacaína, la analgesia postoperatoria fue mayor en comparación con el grupo de bupivacaína sola. En el análisis estadístico se subdividieron en 3 grupos, por edad, para comparar subgrupos de ambos grupos y se observó que en el grupo 2 la analgesia postoperatoria fue mayor, principalmente en el subgrupo de 12 a 36

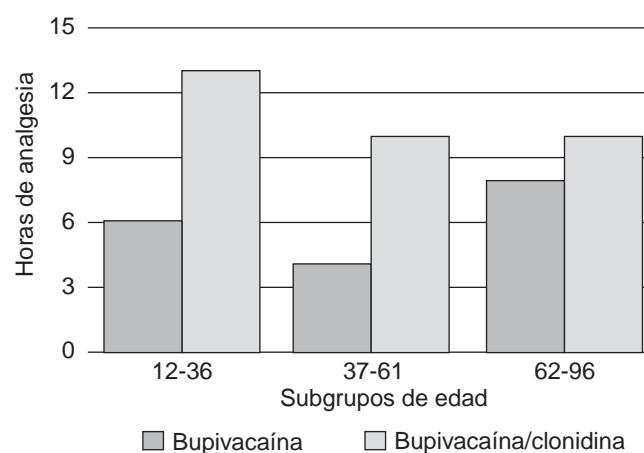


Figura 1. Horas de analgesia por grupo de tratamiento y subgrupo de edad.

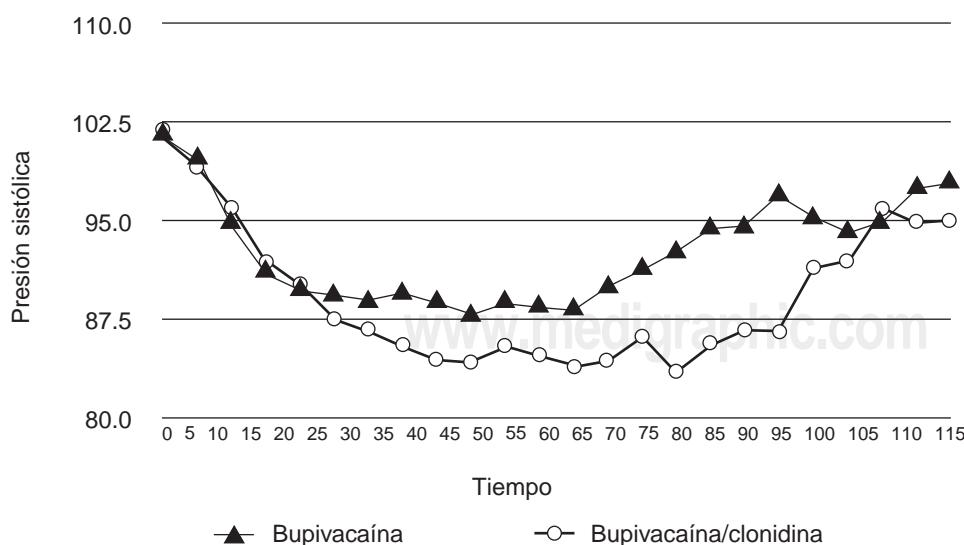


Figura 2. Evolución de la presión arterial sistólica por grupo.

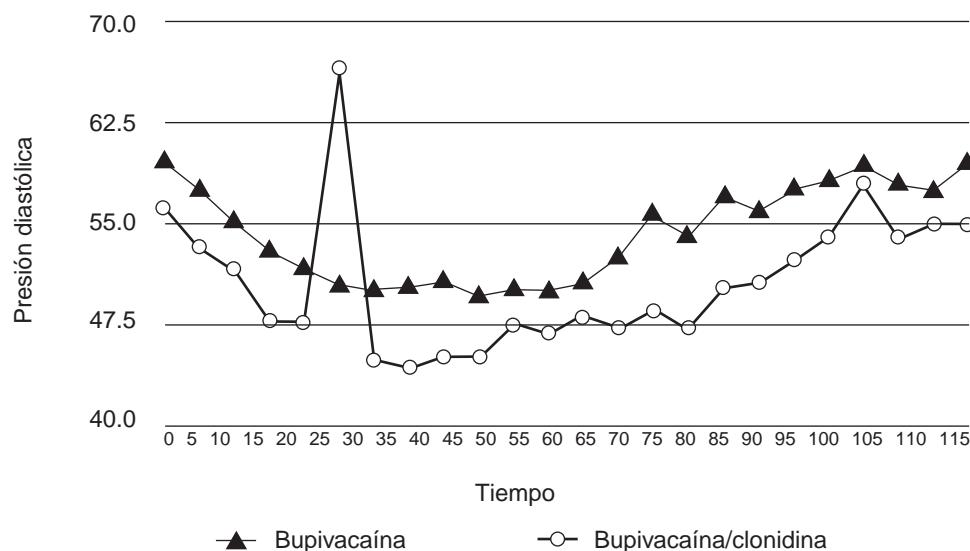


Figura 3. Evolución de la presión arterial diastólica por grupo.

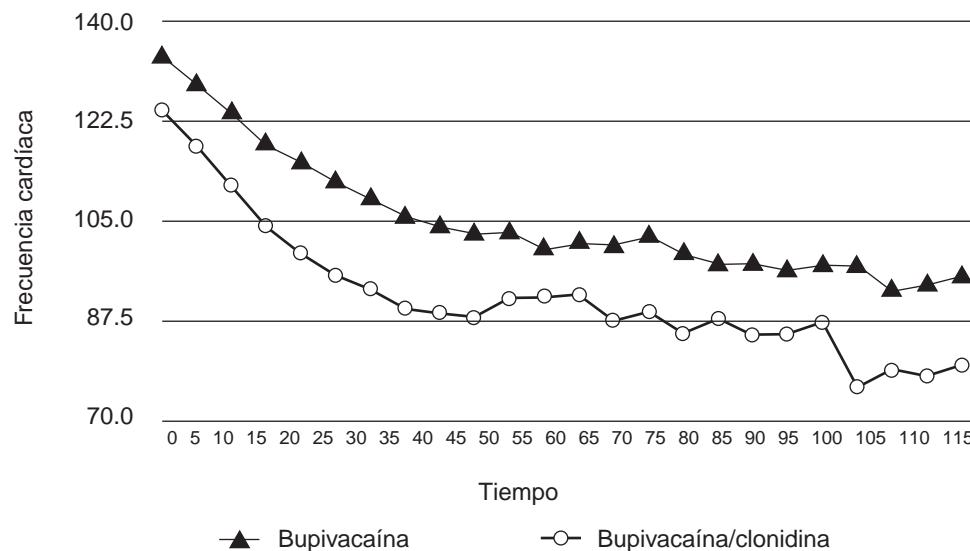


Figura 4. Evolución de la frecuencia cardíaca por grupo.

meses (13.06 y 6.07 h, respectivamente), en concordancia con otros estudios. En un estudio en niños de 1 a 7 años para cirugía infraumbilical y urológica, Jamali y cols⁽¹⁴⁾, encontraron que la duración media de la analgesia postoperatoria de bupivacaína 0.25% (1 mL/kg) se incrementó significativamente con la adición de clonidina a 1 µg/kg (16.5 h) comparado con bupivacaína sola (7.6 h) o bupivacaína con epinefrina 5 µg/mL (6.3 h). Más de la mitad de los niños que recibieron clonidina no requirieron analgésico en el postoperatorio en las primeras 24 h, comparado con el 13% de los que recibieron bupivacaína sola y el 6% en los pacientes con bupivacaína con epinefrina. En este estudio, un niño de 7 años, no requirió analgésico postoperatorio durante su estancia intrahospitalaria.

En un estudio publicado por Lee JJ⁽¹⁵⁾, la adición de clonidina a 2 µg/kg a la bupivacaína 0.25% (1 mL/kg) tuvo una eficacia significativa en la analgesia postoperatoria en niños de 1 a 10 años sometidos a cirugía ortopédica, comparado con bupivacaína sola (9.8 vs 5.2 h respectivamente). Los requerimientos de analgésicos postoperatorios en las siguientes 12 y 24 h, fueron menores en el grupo de clonidina. A pesar del uso de clonidina en ambos estudios, la duración de la analgesia postoperatoria fue menor que lo reportado por Jamali y cols (16.5 vs 9.8 h) y en comparación con nuestro estudio que también se realizó en cirugía ortopédica (reducción abierta de cadera) la analgesia postoperatoria máxima fue de 13.06 h, aproximándose a los resultados publicados por Jamali.

Existen más evidencias de la efectividad de la clonidina caudal en la potencialización de la analgesia postoperatoria, como en el estudio de Klimschad y cols⁽¹⁶⁾. Ellos demostraron que en niños pequeños (menores de 3 años), para plastía inguinal, la adición de clonidina 1 a 2 µg/kg a la bupivacaína al 0.25% (0.75 mL/kg), prolonga los requerimientos de analgésicos en las primeras 24 h, comparado con la bupivacaína sola o con epinefrina. Los efectos analgésicos fueron similares para las dos dosis de clonidina, aunque el poco dolor que ocasiona la plastía hace difícil la separación de la eficacia analgésica de ambas dosis.

Existen también estudios, en los cuales no recomiendan la utilización de la clonidina porque no se encontró beneficio alguno; tal es el caso del estudio publicado por Joshi y cols⁽¹⁷⁾ en el que se estudiaron 36 niños para cirugía electiva, utilizando bupivacaína 0.125% (1 mL/kg) más clonidina 2 µg/kg o solución salina; y los resultados en la analgesia postoperatoria, hemodinamia y requerimientos de analgésicos postoperatorios fue igual en ambos grupos. Pero sí hubo más efectos secundarios postoperatorios como el vómito en las siguientes 24 h (8 casos en los pacientes con clonidina y 2 en el de solución salina, p < 0.05). Probablemente no recomiendan el uso de la clonidina por las concentraciones utilizadas de la bupivacaína, que fueron de 0.125% en comparación de los otros estudios que utilizan la bupivacaína a 0.25%. En nuestro estudio el vómito se presentó como síntoma aislado en ambos grupos: 4 casos (17.3%) en el grupo de bupivacaína sola y 2 casos (8.7%) en el grupo de clonidina (p = 0.33).

En otro estudio se utilizaron volúmenes bajos, de 0.5 mL/kg de bupivacaína 0.25%, con la adición de clonidina 1 a 2 µg/kg y se observó que no hubo beneficio clínico en niños sometidos a reparación de hipospadias y circuncisión, probablemente por los volúmenes pequeños del anestésico local que es insuficiente para trasladar a la clonidina a su sitio de acción⁽¹⁸⁾.

En nuestro estudio, la TA sistólica presentó una evolución similar en ambos grupos, con un promedio ligeramente más bajo para el grupo de la clonidina (p > 0.05), pero en las últimas mediciones la TA sistólica fue similar en ambos grupos. La TA diastólica tuvo diferencias significativas a la hora, en el grupo de la clonidina (p < 0.05), que fue de 45-50

mmHg, comparado con el de la bupivacaína de 50-60 mmHg; pero al igual que la TA sistólica al final del procedimiento las presiones se igualaron en ambos grupos. La frecuencia cardíaca fue menor en el grupo de la clonidina (p < 0.05), en comparación con el de la bupivacaína sola, sin que se presentara bradicardia importante. No hubo casos de pacientes con desaturación; la saturación arterial se mantuvo en 98-99%. Los datos recolectados en nuestro estudio, coinciden con lo reportado por Jamali y cols⁽¹⁴⁾ que mostraron una disminución en la presión arterial sistólica después de la primera o segunda hora de la realización del bloqueo caudal con clonidina, y también coincide con otro estudio, el cual refiere disminución de la presión arterial 1.2 h, posterior al bloqueo^(14,15).

La clonidina administrada vía caudal parece tener un efecto sedativo dependiente en niños. Lee y Rubin demostraron una prolongada sedación postoperatoria después del bloqueo caudal con bupivacaína y clonidina a 2 µg/kg que con la bupivacaína sola (9.1 vs 5.2 h)⁽¹⁵⁾. Este tiempo coincidió con la analgesia postoperatoria y además en este estudio se les premedicó con benzodiacepinas, morfina y atropina; los autores refieren que el incremento de la sedación no solamente refleja el efecto sedativo de la clonidina sino también el efecto analgésico de ésta. En nuestro estudio no premedicamos con opioideos ni benzodiacepinas para valorar más objetivamente la sedación producida por la clonidina y observamos que en el grupo de la clonidina y subgrupo de 12 a 36 meses hubo mayor sedación (p = 0.006), escala 2 de sedación de Ramsay, en comparación con el otro subgrupo.

No observamos ningún caso de depresión respiratoria, ya que éstos se encuentran reportados sólo en los neonatos^(19,20) y nosotros no incluimos en el estudio a pacientes menores de 1 año.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que la adición de clonidina (2 µg/kg) a la bupivacaína 0.25% en el bloqueo caudal, prolonga significativamente la analgesia postoperatoria comparada con la bupivacaína sola, sin incremento en la incidencia de efectos secundarios en niños sometidos a reducción abierta de cadera.

REFERENCIAS

1. McGown RG. Caudal analgesia in children-five hundred cases for procedures below the diaphragm. *Anaesthesia* 1982;37:806-818.
2. Broadman LM, Hannallah RS, Norden JM, et al. Kiddies caudals: experience with 1,154 consecutive cases without complications. *Anesth Analg* 1987;66:S18.
3. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal anesthesia in pediatric surgery: success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. *Anesth Analg* 1989;68:83-89.
4. Brown TC, Eyres RL. Local and regional anaesthesia in children. *Br J Anesth* 1999;83:65-77.
5. Cebrián J. Bloqueos nerviosos periféricos más frecuentes en anestesiología pediátrica. *Act Anest Reanim* 2001;11:47-60.
6. Giaufré E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anaesthesia in children: a one-year prospective survey of the French Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996;83:904-912.
7. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:717-31.
8. Warner MA, Kunkel SE, Offord KO et al. The effects of age, epinephrine and operative site on duration of caudal analgesia in pediatric patients. *Anesth Analg* 1987;66:995-998.
9. Campbell FA, Yentis SM, Fear DW, Bissonnette B. Analgesic efficacy and safety of a caudal bupivacaine-fentanyl mixture in children. *Can J Anaesth* 1992;39:661-664.
10. Naguib M, Sharif AM, Seraj M, et al. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 559-564.
11. Brock JG, Kallichurum S, Mankowitz E. Intrathecal ketamine with preservative: histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S Afr Med J* 1982;61:440-441.
12. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;78:277-287.
13. Eisenach JC, De Kock M, Klinscha W. Alpha-2 adrenergic agonist for regional anesthesia: A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996;85:655-674.
14. Jamali S, Monin S, Begon C, Dubousset AM, Ecoffey C. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:663-666.
15. Lee JJ, Rubin AP. Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 1994;72:258-262.
16. Klinscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, Wildling E, Lerche A, Lorbe C, Brinkmann H, Semsroth M. The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998; 86:54-61.
17. Joshi W, Connelly NR, Freeman K, Reuben SS. Analgesic effect of clonidine added to bupivacaine 0.125% in paediatric caudal blockade. *Paediatric Anaesth* 2004;16:483-486.
18. Sharpé P, Klein JR, Thompson JP. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. *Paediatric Anaesth* 2001;11:695-700.
19. Bouchut JC, Dubois R, Gordard J. Clonidine in preterm-infant caudal anesthesia may be responsible for postoperative apnea. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:83-85.
20. Breschan C, Krumpholz R, Likar R, et al. Can a dose of 2 µg/kg caudal clonidine cause respiratory depression in neonates? *Pae-diatric Anesth* 1999;9:81-83.