

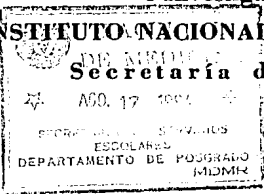
11202  
2eje



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**División de Estudios de Posgrado  
e Investigación**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**Secretaría de Salud**

AGO. 17 1994  
SECRETARIA DE SALUD  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
(MDMR)

**“COMPARACION ENTRE KETAMINA  
ORAL VS. CLONIDINA ORAL COMO  
PREMEDICACION EN NIÑOS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

que presenta:

**LEANDRO FELIPE BERMUDEZ RUBIO**

Para obtener el Diploma de Especialista en  
**ANESTESIOLOGIA GENERAL**



**MEXICO, D. F.**

**1994**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**SECRETARIA DE SALUD**

**" COMPARACION ENTRE KETAMINA ORAL VS.  
CLONIDINA ORAL COMO PREMEDICACION  
EN NIÑOS "**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:**

**LEANDRO FELIPE BERMUDEZ RUBIO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**ANESTESIOLOGIA GENERAL**

**MEXICO D.F.**

**1 9 9 4 .**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

COMPARACION ENTRE KETAMINA ORAL VS. CLONIDINA ORAL  
COMO PREMEDICACION ANESTESICA EN NIÑOS

T E S I S QUE PRESENTA  
DR. LEANDRO FELIPE BERMUDEZ RUBIO



PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

  
DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA  
DIRECTOR GENERAL

  
DR. RIGOBERTO MARTINEZ BEAVIDES  
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

  
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE ENSEÑANZA DE PRE Y  
POSGRADO

  
DR. ANDRES DE LA ROSA MENDOZA  
JEFE DE ANESTESIOLOGIA

**" COMPARACION ENTRE KETAMINA  
ORAL VS. CLONIDINA ORAL COMO  
PREMEDICACION ANESTESICA  
EN NIÑOS "**

\* Dr. Leandro Bermúdez Rubio.

\*\* Dr. Andres de la Rosa.

\* Residente del servicio de anestesiología del Instituto  
Nacional de Pediatría.

\* \* Jefe del servicio de anestesiología del Instituto Nacional de  
Pediatría.

## RESUMEN:

Los pacientes menores de 6 años y que no han sido premedicados, pueden tener experiencias traumáticas dentro de un quirófano e incluso conductas regresivas: es por esto que la importancia de la premedicación en anestesiología pediátrica es muy grande.

Se estudiaron 27 niños divididos al azar en dos grupos de 14 y 13 respectivamente, administrándoles clonidina oral 4 mg/kg al primero y ketamina oral 6 mg/kg al segundo, treinta minutos antes de ingresar al quirófano. La inducción a base de etomidato, atropina, succinil colina y la intubación nasotraqueal. El mantenimiento de la anestesia fue a base de halotano a concentraciones variables y oxígeno.

No hubo diferencias significativas en el grado de sedación, estabilidad hemodinámica, consumo anestésico y recuperación anestésica entre los grupos: pero si con respecto a pacientes manejados sin medicación preanestésica.

Se concluye la gran utilidad de estos fármacos para premedicación oral en pacientes de 2 a 6 años de edad.

## S U M M A R Y :

Patients under 6 years old without premedication, have traumatic experiences inside the surgery room: this is the reason to give premedication drugs to children in pediatric anesthesiology.

We studied 27 children randomized in two groups of 14 and 13, giving oral clonidine 4 g/kg to the first one and oral ketamine 6 mg/kg to the second one, 30 minutes before the surgery. Induction was with hypnomidate, atropine and suxametonio with a nasotracheal intubation. Maintenance with halothane and oxygen.

There was not significative differences with sedation, haemodynamicx stability, anesthetic consume and recuperation between the two groups.

We conclude the utility of this two drugs in pediatric anesthesiology in patients of 2 to 6 years old, as premedication drugs.

## INTRODUCCION :

La medicación preanestésica consiste en la administración de un fármaco al paciente, antes de ser enviado al quirófano, con el objeto de disminuir la necesidad que genera separarse de los seres queridos y ser llevado a un lugar extraño sabiendo que va a ser operado. (1) (2). Está bien documentado que los niños, sobre todo entre uno y seis años de edad que van a ser operados, y que no recibieron medicación preanestésica, pueden tener experiencias traumáticas como miedo a los médicos, pesadillas y conductas regresivas. (3) (4).

La medicación preanestésica ideal deberá ser fácilmente administrada, bien aceptada, que actúe rápidamente, que no prolongue el tiempo de recuperación anestésica y que tenga pocos o ningún efecto colateral. (5) (6).

La vía de administración es de gran importancia ya que una de las principales causas de "stress" en los niños, es el uso de agujas ó el uso de la vía rectal: procedimientos utilizados por médicos y enfermeras y que causan dolor. (7) (8).

Muchos niños recuerdan más el dolor causado por la inyección de la premedicación ó la aplicación rectal de la misma, que el dolor asociado con el procedimiento operatorio, por lo que estas dos vías deberían desecharse para la administración de la medicación preanestésica. (9) (10).

Aunque el uso de la ketamina y la clonidina en la medicina moderna no ha sido utilizado solamente en anestesiología, es en esta especialidad en la que ambos medicamentos actualmente encuentran un lugar preponderante.



La ketamina es un fármaco derivado de la fenilciclodina. que es la base para la fabricación del ácido lisérgico ó llamado LSD. que fué usado como alucinógeno. Contiene un átomo de carbono asimétrico. por lo que es posible obtener dos isómeros. siendo la forma racémica la que se aceptó para su uso en 1970. Es una solución ligeramente ácida (pH 3.5-5.5). con un peso molecular de 238 dalton y con cloruro de bencetonio como conservador. (5).

Produce un estado disociativo. en el cual se ha descrito como una disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas tálamo cortical y límbico. al parecer bloqueando los impulsos aferentes del diencéfalo y afectando al parecer también el puente. (5) (11) (12). En la clínica produce un estado denominado "cataleptico" caracterizado por la permanencia de los ojos abiertos con un ligero nistagmus ascendente. aunque los ojos permanezcan abiertos los reflejos fotomotor y corneal permanecen intactos. el paciente presenta pérdida de los reflejos ortostáticos. encontrando grados variables de hipertonicidad y movimientos involuntarios sin relación con el estímulo doloroso: encontrando los reflejos llamados protectores como la tos y la deglución conservados. (5) (11) (12). Produce por otra parte analgesia efectiva en áreas somáticas como piel. músculo y huesos: y pobre en el área visceral.(5) (11).

La ketamina es metabolizada en su gran mayoría por las enzimas hepáticas: la vía mayor de biotransformación involucra la N-desmetilación vía citocromo P 450 para formar norketamina. pudiendo tener también hidroxilación sin N-desmetilación. (5)(11). Los niveles plasmáticos pico son alcanzados al minuto de administrados por vía intravenosa. cinco minutos por vía intramuscular y 20 minutos por vía oral. (5) (11) (12).

Solo si se administra rápidamente y sin diluir por vía intravenosa produce depresión respiratoria: mientras que por vía intramuscular. rectal. nasal. oral e intravenosa lenta y diluida. no la produce. (5) (12). Los efectos colaterales principales

son la xialorrea, nistagmus, diplopia, alucinaciones, taquicardia y aumento de la tensión arterial. (12). Muy recientemente aunque con poca experiencia clínica, se ha observado que administrada por la vía oral tiene propiedades, además de las ya conocidas, de disminuir sus efectos colaterales en grados variables. (12) (13) (14) (15) (16) (17).

También es de gran utilidad en procedimientos que requieren solo de sedación, como los procedimientos dentales (17), para el manejo de pacientes con alteraciones de conducta (18) y para procedimientos diagnósticos que solo requieren ansiolisis en pediatría (19).

La clonidina es una imidazolina y está relacionada químicamente con la tolazolina, que es un agente alfa agonista, con efectos vasodilatador periférico, con una eficaz acción descongestiva nasal y que al ser utilizada para este efecto, se observó que producía una importante acción hipotensora, de sedación y bradicardia. (5) (20).

Su mecanismo de acción es activando los receptores a dos diferentes niveles: A nivel presináptico en el Sistema Nervioso Central. Esto produce reducción del flujo simpático, aumentando el tono vagal, produciendo sedación, analgesia y ansiolisis.(5) (20). Los efectos presinápticos, periféricos en las terminaciones simpáticas disminuyen la liberación del transmisor y disminuyen la recaptación de norepinefrina. (5) Los efectos postsinápticos han sido demostrados en el músculo liso de los vasos y en el corazón, lo que acarrea vasoconstricción y bradicardia. (5) (20).

Se absorbe bien después de la administración oral y su biodisponibilidad es del 100%. La vida media de eliminación es de aproximadamente doce horas.(5).

Se ha observado que la clonidina produce efectos secundarios tales como: sedación, xerostomía, hipotensión ortostática y con menor frecuencia vértigo, ansiedad.

angioedema. prurito. euforia. náusea y dificultad para la micción en pacientes de edad. (5) (20).

Por sus propiedades observadas. en la actualidad se ha utilizado en gran medida en la práctica anestésica (21) (22). tanto para el control de la respuesta adrenérgica que genera la intubación endotraqueal (23) (24) (25) (26). muy importante en pacientes hipertensos o con síndrome de cráneo hipertensivo. como para el control transanestésico de la taquicardia sinusal y la hipertensión. (23).

Además por su capacidad de sedación se ha utilizado con éxito como premedicación anestésica. facilitando la inducción anestésica y el mantenimiento. reduciendo el consumo de anestésicos utilizados. (26) (27) (28) (29).

## M E T O D O L O G I A :

Se estudiaron 27 niños preescolares, entre los dos años de edad y los seis años de edad, divididos en dos grupos elegidos al azar de catorce y trece niños cada uno. Fueron sometidos a cirugía de rehabilitación bucal llevadas a cabo por los mismos equipos quirúrgicos. Se premedicaron con clonidina oral a una dosis de 4 mg/kg el primer grupo (14 niños) y con ketamina oral a una dosis 6 mg/kg el segundo grupo (13 niños). Los medicamentos fueron diluidos en 0.2 ml/kg de refresco de cola y se les administraron treinta minutos antes de ingresar a la sala de cirugía.

Se valoró la aceptación y separación de los padres o tutores, al grado de sedación al ingresar a la sala de cirugía y la tolerancia a la venopunción para la administración de soluciones intravenosas.

La monitorización se llevó a cabo con estetoscopio precordial, cardioscopio, oxímetro de pulso y baumanómetro de presión tipo DINAMAP.

La inducción anestésica se llevo a cabo con etomidato a una dosis de 300 mcg/kg intravenosos, atropina a una dosis de 10 mmcg/kg una dosis única y la relajación muscular con succinil colina a una dosis de 1 mg/kg intravenosos. Se intubó a los niños por vía nasotraqueal y se asistió a la ventilación con un sistema anestésico tipo BAIN. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con halotano a concentraciones variables, iniciando con 2.0 vol% durante cinco minutos, disminuyendo cada cinco minutos 0.25% hasta que el paciente se moviera, momento en el cual se aumentó la concentración 0.25% periódicamente hasta que el paciente se dejo de mover, encontrando así la mínima concentración para mantener el plano anestésico. Se anotaron

todos los cambios registrados durante la anestesia en la hoja de flujo anestésico.

Finalmente se valoraron en la sala de recuperación el despertar de los pacientes, midiendo el tiempo en que esto sucedió, anotando la escala de Aldrete de recuperación anestésica (30) a los 10, 20 y 30 minutos. Las complicaciones presentadas se anotaron en la hoja.

## RESULTADOS :

No existieron diferencias significativas en cuanto a las características de los pacientes estudiados en ambos grupos (cuadro 2).

La aceptación de separación de los padres o tutores tanto con clonidina como con ketamina fue muy similar, considerándose en ambos como poco cooperador y sin llanto de acuerdo a la valoración utilizada en el estudio. (figura 1). En cuanto al grado de sedación también ambos fármacos se comportan de forma parecida entre sí, considerándose como despierto y tranquilo (figura 2). La tolerancia a la venopunción en cambio, presentó diferencias entre los fármacos ya que con clonidina se alcanzaron cifras menores considerándose buena, mientras que con ketamina se consideró regular (figura 3).

Al análisis de la tensión arterial sistólica en el trans-anestésico, se observó que cada individuo en cada uno de los grupos tuvo un comportamiento estable de acuerdo a su basal y estadísticamente significativo ( $p$  menor 0.01). Al comparar ambos grupos también existió significancia estadística ( $p$  menor 0.01) observándose que hubo mayor estabilidad con menos cambios con la ketamina (figura 4).

La tensión arterial diastólica se comportó igual que la sistólica en cada individuo y por grupos de acuerdo a su basal, con significancia estadística ( $p$  menor 0.01).

En cuanto a la frecuencia cardíaca se observaron cifras mayores en el grupo de la ketamina y cifras menores en el grupo de la clonidina, comportándose de forma estable ambos grupos y teniendo significancia estadística ( $p$  menor 0.01) (figura 6).

En cuanto a la saturación no se encontraron cambios importantes en cada individuo y por grupos entre sí, teniendo significancia estadística ( $p$  menor 0.01).

No se encontró significancia estadística ( correlación no fundamentada  $r=-0.029$ ) con análisis de T de student, al relacionar el minuto en el cual se movió el paciente y el requerimiento de anestésico. Sin embargo en el análisis por separado, se observó que al minuto  $50.35 \pm 11.84$  se movieron los pacientes y que el requerimiento promedio fue  $0.596 \pm 0.296$ .

En recuperación se observó que ambos grupos se comportaron de forma similar cada uno por separado y entre sí, teniendo significancia estadística ( $p$  menor 0.01) (cuadro 3).

## DISCUSION :

En la actualidad, es innegable la importancia de la premedicación anestésica no solo en los niños, sino también en los adultos, debido a las ventajas ya conocidas que ésta ofrece (2) (3) (4). También la gran ventaja que ofrece la vía oral para la administración de la premedicación en pediatría (7) (8) (9), es la razón por la que en el presente estudio fue la vía elegida.

La valoración de la separación de los padres o tutores, el grado de sedación y la tolerancia a la venopunción no se presentó grandes diferencias en los grupos al compararlos entre sí; sin embargo se traduce con estos resultados la utilidad de la premedicación en pediatría para que tolere mejor tanto el impacto emocional como físico al ingresar a la sala de quirófano.

Los cambios hemodinámicos observados en el estudio tradujeron una estabilidad cardiovascular en ambos grupos, sin presentar algún cambio de importancia al ir disminuyendo el consumo de anestésico progresivamente durante el procedimiento. Tanto la tensión arterial sistólica, diastólica, así como la frecuencia cardíaca tuvieron cifras mayores en el grupo de la ketamina, lo cual se explica por los efectos propios de la misma tanto a nivel cardíaco, como en las resistencias periféricas (11) (12); mientras que la clonidina por sus efectos alfa 2 agonistas, provoca tanto a nivel cardíaco como en las resistencias periféricas (20) (22) efectos diferentes que la ketamina.

El consumo de anestésico se encontró disminuido de forma muy importante, ya que el requerimiento promedio que manejaron los pacientes fue muy bajo, esto favorecido tanto por el anestésico local aplicado por el equipo quirúrgico, como por el efecto analgésico tanto de la clonidina como de la ketamina a nivel de SNC (11) (12) (21) (22).



El tiempo de recuperación anestésica (30 minutos) en ambos grupos se debe considerar rápido, tomando en cuenta el tiempo de recuperación promedio de estos mismos procedimientos al no utilizar premedicación anestésica.

No se observaron efectos colaterales en ninguno de los individuos, aunque se reportó en la hoja de flujo anestésico que al ingresar a la sala los pacientes premedicados con clonidina presentaron una disminución del 10% de la basal de frecuencia cardíaca, mientras que con ketamina lo observado fue nistagmus leve y salivación que no favoreció complicaciones.

## CONCLUSIONES :

La calidad de la sedación es muy aceptable cuando se premedica con clonidina o con ketamina por vía oral, a los pacientes en edad preescolar.

El consumo de anestésico inhalatorio disminuye de manera muy importante al premedicar a preescolares con clonidina y con ketamina por vía oral.

No existen cambios hemodinámicos importantes durante el transanestésico, ni existen complicaciones trans o postanestésicas, cuando se premedica con clonidina o con ketamina por vía oral a pacientes preescolares.

El tiempo de recuperación anestésica es disminuido cuando se premedica a pacientes preescolares con clonidina o con ketamina por vía oral.

**CVADRO 1.-**

**CLONIDINA VS. KETAMINA**  
Escala de valoración del estudio.

**SEPARACION :** ( de los familiares ).

- 1.- Cooperador y tranquilo
- 2.- Poco cooperador y sin llanto.
- 3.- Lloro y no coopera.
- 4.- A la fuerza.

**SEDACION :**

- 1.- Somnoliento.
- 2.- Despierto y tranquilo.
- 3.- Angustiado.
- 4.- Muy agitado.

**VENOPUNCION :** ( tolerancia ).

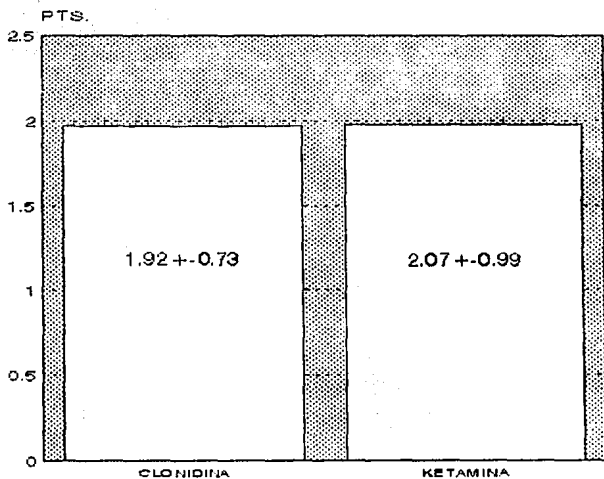
- 1.- Excelente.
- 2.- Buena.
- 3.- Regular.
- 4.- Mala.

**CVADRO 2.-****CLONIDINA VS. KETAMINA**  
Características de los pacientes.

	CLONIDINA	KETAMINA
EDAD (meses)	38.3+-9.77	35.3+-6.03
PESO (kg)	13.38+-1.34	13.40+-2.45
SEXO M/F	5/9	7/6

**VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D.E.**

CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comparación de la separación de los padres.  
Figura 1.

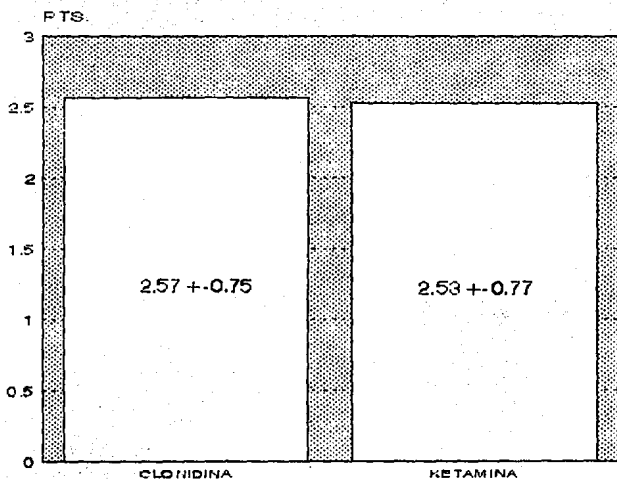


- 1: Cooperador y tranquilo
- 2: Poco cooperador sin llanto
- 3: llora y no coopera
- 4: A la fuerza

VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.

CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comparación del grado de sedación.  
Figura 2.

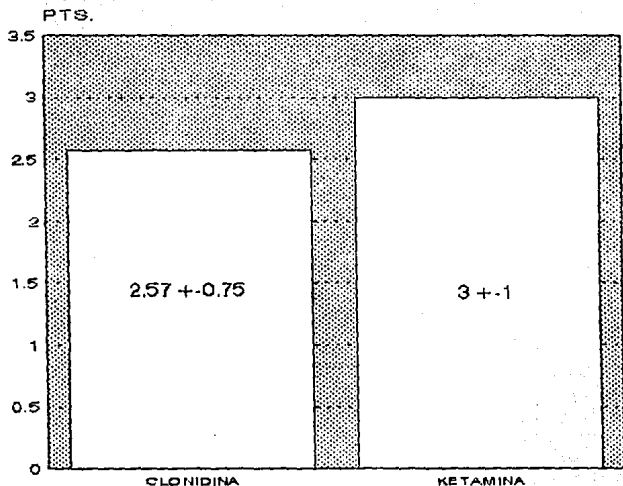
---



- 1: Somnoliento
- 2: Despierto y tranquilo
- 3: Angustiado
- 4: Muy agitado

VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.

CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comparación de la tolerancia a la venopunción  
Figura 3.

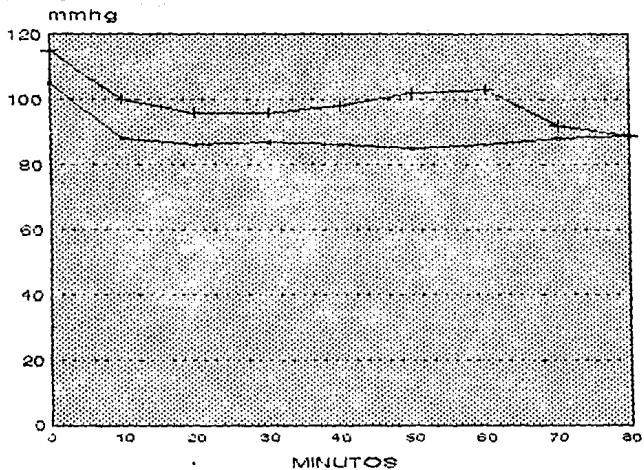


- 1: Excelente
- 2: Buena
- 3: Regular
- 4: Mala

VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comportamiento de la tensión arterial sistólica.  
Figura 4.

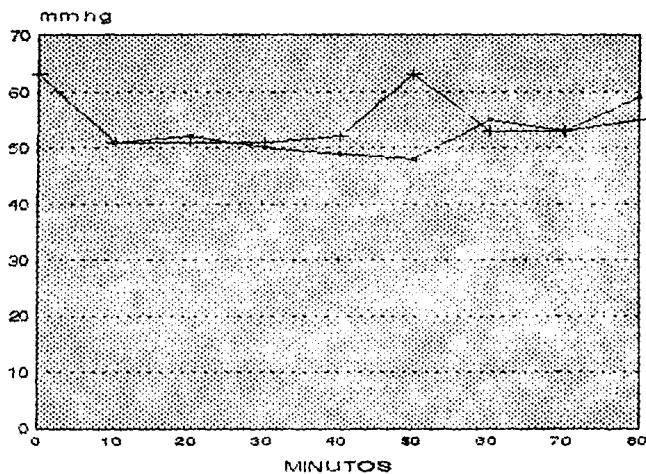


VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.  
( $p$  menor 0.01)

—□— CLONIDINA + —×— KETAMINA



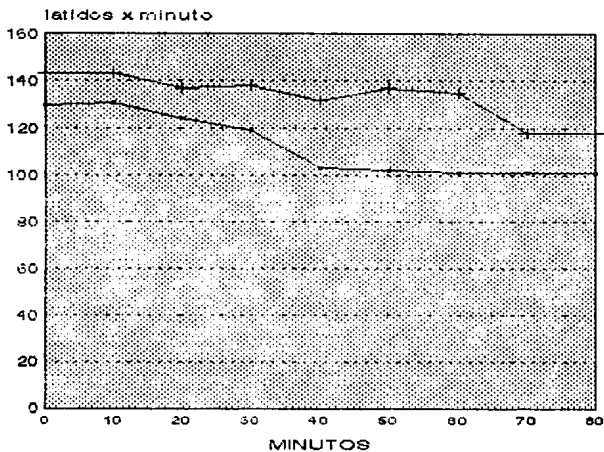
CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comportamiento de la tensión arterial diastólica.  
Figura 5.



VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.  
( $p$  menor 0.01)

○ CLONIDINA    □ KETAMINA

CLONIDINA VS. KETAMINA  
Comportamiento de la frecuencia cardiaca.  
Figura 6.



VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D. E.  
( $p$  menor 0.01)

— CLONIDINA + KETAMINA

**CVADRO 3.-**

**CLONIDINA VS. KETAMINA**  
**Comparación de la recuperación.**

**( Escala de Aldrete )**

<b>MINUTOS</b>	<b>CLONIDINA</b>	<b>KETAMINA</b>
<b>10 min .</b>	<b>8.71+-0.6</b>	<b>8.30+-0.48</b>
<b>20</b>	<b>9.85+-0.53</b>	<b>9.84+-0.37</b>
<b>30</b>	<b>10.0</b>	<b>10.0</b>

**VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y D.E.**  
**( p menor 0.01 ).**

## B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Charlotte Bell, Cindy H., Tea H., The pediatric Anesthesia Handbook. Mosby Year Book 1 Ed. 1993 71-80
- 2.- Strecard D. J., Psychological preparation and premedication. Pediatric Anesthesia. Gregory G. A. Second Edition. Churchill Livingstone. 1989. vol 1 523-536.
- 3.- Krane J. E., Davis P. J. Preoperative preparation. Anesthesia for infants and children. Mosby Company Fifth Edition. 1990. 201-216.
- 4.- Moyers J. R. Preoperative Medication. Clinical anesthesia. Baras P. J. Lippincot Company. 1989. 485-503
- 5.- Price Henry. Anestésicos Generales. Goodman-Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. Interamericana. 1989.
- 6.- Morhan H., Bangman J. A. A review of placebo controlled trials of sedatives. Anesthesia. 1990. Jun 45(6) 427-435.
- 7.- Fayans E. Compendium. 1989 Pediatric oral premedication: changes in the patterns of administration and safety. Oct. 10(10) 570-574.
- 8.- Van der Walt J. H., Jacob R., Murrell D. The perioperative effects of oral premedication in children. Anaesth Intensive Care. 1990 Feb. 18(1) 5-19.

- 9.- Cook Ryan D., Davies J.P. Pediatric Anesthesia Pharmacology. Apleton-Lange. 1988. 121-154.
- 10.-Brzustowics R. M., Nelson D. A. Efficacy of oral premedication for pediatric outpatient surgery. Anesthesiology. 1984. 60. 475-77.
- 11.-Reich D. L., Silvia G. Ketamine: an update on the first 25 years of clinical experience. Can J Anaesth 1989. Mar 36(2) 186-97.
- 12.-Grant I. S., Nimmo W. A., Clements J. A. Pharmacokinetics and analgesic effects of im and oral ketamine. B.R. J. Anaesth. 1981. 53 805-810.
- 13.-Howard B., Gsteins M. D., Kristein L. Oral ketamine preanesthetic medication in children. Anesthesiology 1976. 76: 28-33.
- 14.-Petros A. J., Oral ketamine. Anesthesia . 1991. vol 46 646-47.
- 15.-Morgan A. J., Dutkiewics T.W.S. Oral ketamine. Anesthesia. 1983 38: 293.
- 16.-Hain W.S. Oral ketamine. Anesthesia. 1983. 38: 810-811.
- 17.-Confalonieri F.B., Carsarino G. Oral administration of ketamine in dentistry: clinical experience of extractions an outpatient pedodontics. Farmacologia odontostomatologica. 1983. 32: 915-7.
- 18.-Bragg C.L., Miller B.R. Oral ketamine facilitates induction in a combative mentally retarded patient. Journal of clinical anesthesia. 1990. 2: 121-122.
- 19.-Tobias J.D., Phipps S., Swich B. Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in pediatric oncology patients. Pediatrics. 1992. oct 90(4): 537-41.

- 20.-Berbaro J.M., Quintin L., Pinaud M. Clonidine: from treatment of hypertension to its use in anesthesia: preoperative use. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990. 9(5) 423-432.
- 21.-González Machado J.L. Clonidina y anestésica. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 1989. 36: 119-123.
- 22.-Bloor B.C. Clonidine and other alpha 2 adrenergic agonist: An important new drug class for the perioperative period. *Seminars in Anesthesia.* 1988. 170-177.
- 23.-Nishikawa T., Kimura T., Ikemura A. The effects of preanesthetic oral clonidine upon heart rate response to intravenous atropine in patients during general anesthesia. *Masui.* 1992. Sep 41(9) 1450-1454.
- 24.-Pouttu J., Touminen M., Scheinin M. Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989. Feb. 33(2) 137-141.
- 25.-Orko R., Pouttu J., Ghignone M. Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and on gastric pH. *Acta anaesthesiol Scand.* 1987. 31: 325-328.
- 26.-Pouttu J., Scheinin B. Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987. 31: 7300-734.
- 27.-Wright P.M., Carabine V. A. Preanesthetic medication with clonidine. *Br. J. Anaesth.* 1990. Nov 65(5) 628-632.
- 28.-Richards M.J., Skues M.A., Jarvis A.P. Total iv anesthesia with propofol and alfentanil " dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth.* 1990. Aug 65(2) 157-163.

29.-Maze M., Birch B., Vichert R. Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology*. 1987. 67: 868-869.

30.-Aldrete J.A. Kroulik D. Vn score recovery. *Anesth Analg*. 1970 49: 924-934.