

Clonidina vs clonidina-Melatonina en el manejo preanestésico de los pacientes en cirugías estéticas

*Cristina Abril C., Ma. Ángeles Caamones V, Patricio Pintado P. *Estudiantes de Medicina de Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador. 2010

*Dr. Jorge Miranda. * Jefe de Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda; Dr. Eduardo Guzmán. *Jefe de Anestesiología de la Clínica de cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda.

RESUMEN

Introducción: El propósito de la medicación pre- anestésica es disminuir el nivel de estrés pre quirúrgico y con esto disminuir las complicaciones de manera trans- quirúrgica y post- quirúrgica. En los últimos años, la clonidina como coadyuvante pre- anestésico ha estado tomando mayor importancia en el área de anestesiología. Como agonista alfa 2 adrenérgico de manera central ayuda en gran proporción a la anestesia debido a la disminución presión arterial, frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y produce sedación en relación a la dosis (1). Con estos beneficios reduce la dosis requerida de anestésicos (opioides o agentes de inhalación potente) y mejora la estabilidad cardiovascular, de manera post- quirúrgica (1). La melatonina, neurohormona nocturna, además de otras funciones ya conocidas como: antiinflamatoria, oncostático, anticonvulsivante y regulador de ritmo circadiano tiene una función de importancia para la anestesia como es la hipnosis y por lo tanto ha comenzado a utilizarse como sedante preoperatorio (3), pero aún no hay estudios suficientes que demuestren tal eficacia. **Objetivos:** Comprobar cuál de los dos protocolos pre-anestésicos promueven un menor consumo de analgésicos trans- operatorios. Comprobar cuál de los dos esquemas a estudiarse produce menor variabilidad en la presión arterial. Comprobar cuál de los dos esquemas a estudiarse produce menor variabilidad en la gráfica respiratoria. **Resultados:** En cuanto a la variable de pCO₂ no se evidenciaron cambios significativos en las curvas entre ambos grupos estudiados. Sin embargo, en el grupo 1 se mostró valores mayores de PCO₂ a diferencia del grupo 2. Con respecto a la Presión arterial en el grupo 1 se observó que la curva de Presión arterial se mantuvo dentro de los valores normales y de manera constante, a diferencia del grupo 2 donde a pesar de que los valores de presión arterial se mantuvieron dentro de los límites normales se pudieron observar picos de aumento o disminución de Presión arterial. Existió mayor consumo de remifentanil en pacientes del grupo 1 (dosis mayor de remifentanil 0.04 mg/kg peso) a diferencia grupo 2 (mayor dosis de 0.032 mg/kg). En el grupo 1 también requirieron una dosis total de fentanil de 1.3mg/kg peso a diferencia del grupo 2 donde se necesitó una dosis total de rescate de fentanil de 1.2 mg/kg peso, también hubieron pacientes que no necesitaron dosis adicionales de fentanil (grupo2-grupo1: 8 pacientes vs 7 pacientes). **Conclusiones:** En cuanto a los esquemas a estudiarse se pudo observar que existió mayor variabilidad en la curva de presión arterial y pCo₂ en el grupo 2 lo cual demuestra que el esquema combinado no llenó las expectativas que se esperaban a pesar de que se mantuvieron las presiones dentro del rango normal y lo que se observó fue que hubieron mayores picos en las curvas. La clonidina combinada con la melatonina no da un beneficio notable comparado a la clonidina sola. En cuanto al consumo de analgésicos si se pudo evidenciar que en el grupo 2 se requirieron menos dosis de remifentanil y menos dosis adicionales de fentanil durante las cirugías, pero que como terapia relativamente nueva necesita más estudios que demuestren más datos que beneficien a una terapia con respecto a la otra. **Palabras claves:** Melatonina, Clonidina, Alfa 2agonistas, Pre- anestesia, Remifentanil, Fentanil.

SUMMARY

Background: The purpose of the pre-anesthetic medication is to decrease the level of pre-surgical stress and this way decrease the complications of trans-operative and post-surgical. In recent years, clonidine pre-anesthetic adjuvant has been taking more importance in the field of anesthesiology. As an Alpha-2 adrenergic agonist, support in a central way, a large proportion of anesthesia due to decreased blood pressure, heart rate, cardiac output and produces sedation in a dose-related (1). With these benefits reduce the required dose of anesthetics (opioids or potent inhalation agents) and improved cardiovascular stability in post-surgical state (1). Melatonin, a night neurohormone, and with some many functions already known as anti-inflammatory, oncostatic, anticonvulsant and regulator of circadian rhythm has an important role for hypnosis as anesthesia and therefore has begun to be used as a sedative before surgery (3) but still there are not enough studies that demonstrate this effectiveness. **Objectives:** Test which of the two pre-anesthetic protocols promote less consumption of trans-operative analgesics. Test which of the two schemes to be studied produce less variability in blood pressure. Check which of the two schemes to be studied produce less variability in pCo2 values. **Results:** Values of pCO₂ did not show significant changes in the curves between the two groups. However, group 1 showed higher PCO₂ values as opposed to group 2. In blood pressure values, group 1, the curve of blood pressure remained within normal values and constant, as opposed to group 2 where despite blood pressure values were within the normal limits were observed peaks of blood pressure that increased or decreased. There was also increased use of remifentanil in patients of group 1 (higher dose of remifentanil 0.04 mg / kg) as opposed to group 2 (higher dose 0.032 mg / kg). Group 1 also required a total dose of fentanyl 1.3mg/kg weight difference group 2 which required a total dose of fentanyl 1.2 mg / kg, there were also patients who did not need additional doses of fentanyl (group2-group1: 8 patients vs 7 patients). **Conclusions:** For the schemes studied it was observed that there was greater variability in blood pressure curve and PCO₂ in group 2 which shows that combined treatment does not live up to expectations that were expected to be maintained, despite the pressures were registered in normal range, it was seen that there were major peaks in the curves. Clonidine combined with melatonin does not give a notable benefit compared to clonidine alone. On the consumption of analgesics, Group 2 required fewer doses of remifentanil and fewer additional doses of fentanyl during surgery, but as a relatively new therapy (clonidine + melatonin) needs further studies and more data showing significant benefit of one therapy respect to the other. **Keywords:** Melatonin, clonidine, alpha 2 agonists, Pre-anesthesia, Remifentanil, Fentanyl.

Introducción

El propósito de la medicación pre anestésica es disminuir el nivel de estrés pre quirúrgico y con esto disminuir las complicaciones de manera trans- quirúrgica y post- quirúrgica. En los últimos años, la clonidina como coadyuvante pre- anestésico ha estado tomando mayor importancia en el área de anestesiología. Los beneficios de este fármaco han estado en la mira de varios estudios y ha demostrado claramente su eficacia en cuanto al trans- operatorio y post- operatorio refiere. Como agonista alfa 2 adrenérgico de manera central ayuda en gran proporción a la anestesia debido a la disminución presión arterial, frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y produce sedación en relación a la dosis (1). Con estos beneficios reduce la dosis requerida de anestésicos (opioides o agentes de inhalación potente) y mejora la estabilidad cardiovascular, de manera post- quirúrgica (1). Conociendo ya la clonidina y su valor en pre- anestesia ha surgido la incógnita de un nuevo fármaco que se podría utilizar así mismo como coadyuvante en pre- anestesia. La melatonina, neurohormona nocturna, además de otras funciones ya conocidas como: antiinflamatoria, oncostático, anticonvulsivante y regulador de ritmo circadiano tiene una función de importancia para la anestesia como es la hipnosis y por lo tanto ha comenzado a utilizarse como sedante preoperatorio (3), pero aún no hay estudios suficientes que demuestren tal eficacia.

Actualmente no hay suficiente evidencia que demuestre mayores beneficios entre un esquema y otro. Nuestra duda radicó en comprobar la eficacia entre una terapia y otra para así obtener un menor consumo de analgésicos trans- operatorios disminuyendo su consumo pero sin disminuir su acción.

Debido a los pocos estudios que comparen los dos esquemas se decidió hacer de esto nuestra primera interrogante y comprobar cuál de los dos protocolos pre- anestésicos (clonidina sola vs clonidina- melatonina) promueve un menor consumo de analgésicos trans- operatorios mediante el registro de presión arterial y la PCO₂.

Metodología

El presente es un estudio clínico, doble ciego donde se incluyeron 40 pacientes tanto de sexo femenino como de sexo masculino que fueron sometidos a una intervención quirúrgica de tipo estética y que acudieron a la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda que comprendían entre 25 años y 65 años edad y pacientes que fueron clasificados según la sociedad Americana de Anestesiología tipo I y II (ASA I, ASA II), es decir aquellos que no hayan tenido ninguna patología de antemano o que estuvieron controlados en la misma, y que se realizaron cualquier tipo de cirugía que ofrezca esta clínica. Fueron excluidos aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugías mayores de cinco horas sabiendo que la vida media de la clonidina es de 4 horas, en el caso que se hubieran seleccionado cirugías mayores a este tiempo se hubiera requerido un mayor consumo de analgésicos los cuales iban a sesgar el estudio. Tampoco fueron seleccionados pacientes que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas y que no necesitaron anestesia general. Se recogieron los datos en el periodo de Julio 2010 a Septiembre del 2010. Antes de iniciar el proceso de estudio a cada paciente se los citó a la clínica un día previo a su cirugía para que se le realizaran historia clínica, valoración cardiológica, la valoración peri- operatoria; y los exámenes de laboratorio respectivamente.

El día de la cirugía los pacientes ingresaron a las siete de la mañana y según nuestros criterios de inclusión eran escogidos e iban siendo ubicados aleatoriamente en los grupos estudiados. En el Grupo 1 los pacientes recibieron clonidina sola y en el Grupo 2 recibieron la combinación clonidina- melatonina. Esta fue la única diferencia que existió entre los dos grupos ya que ambos recibieron el mismo protocolo de inducción pre- anestésica y fueron a ser tratados por los mismos profesionales. Las cirugías se programaron a las ocho de la mañana en orden de llegada debido a que la clonidina comienza a hacer efecto a los 30 minutos posterior a su administración por vía oral.

Como inductores pre anestésicos se usó fentanil (75 mg) , lidocaína (5ml) y midazolam (0.003 mg), como anestésicos inhalatorios se uso el sevoflurano (1.25%) y como relajante muscular se usó el bromuro de ipatropio (5mg) (esmeron), se administró remifentanil a dosis respuesta. Nuestro estudio analizó el consumo de analgésicos trans- operatorios con los dos esquemas mencionados y para ello se uso las siguientes variables: presión arterial e hipercapnia. Considerando un patrón normal de presión arterial de 120/80 mmHg y una hipercapnea permisiva de 45-55 mmHg se evaluó el consumo total de analgésicos (Remifentanil) de manera trans- operatoria. Se tomó cada cinco minutos, valores CO₂, Saturación O₂, Presión arterial y Frecuencia cardiaca. Para valorar el consumo analgésico trans- operatorio se anotó la cantidad inicial y final de remifentanil en el volutrol. También se registraron el uso de fentanil. Para despertar al paciente se utilizó neostigmina y atropina. Finalmente se registro la dosis de analgésicos trans- operatorios usados sea de remifentanil y/o de fentanil. Los datos recogidos fueron ingresados al programa Microsoft Office Excel 2007 para su respectiva tabulación, análisis y su relación con los objetivos planteados.

Cabe mencionar que los dos esquemas que comparamos son protocolos pre- anestésicos ya establecidos y utilizados en la clínica, por tanto quedó a nuestro criterio el uso de un esquema y otro basado en los principios de la clínica.

Resultados

Durante el período de observación comprendido entre Junio de 2010 a Septiembre 2010 se llevaron a cabo un total de 126 cirugías con un promedio total de 3 a 4 cirugías diarias dependiendo de la disponibilidad del quirófano y del tiempo que el cirujano planifica en cada cirugía. De este total se incluyeron 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se obtuvieron los siguientes resultados, la cirugía más frecuente fue la liposucción (15%), seguida de la abdominoplastia (12.5%) y cirugía aumentativa de mamas (12.5%). Cabe destacar que el mayor porcentaje corresponde a las cirugías que tuvieron más de dos procedimientos quirúrgicos por ejemplo pacientes que se realizaban ritidectomías con blefaroplastia o abdominoplastia con cambio de prótesis y estas fueron catalogadas en un solo grupo. La edad promedio del grupo 1 (clonidina sola) es de 43.4 años y del Grupo 2 (clonidina y Melatonina) de los pacientes fue de 43.1 años con predominio de mujeres que en hombres. Véase el gráfico 1.

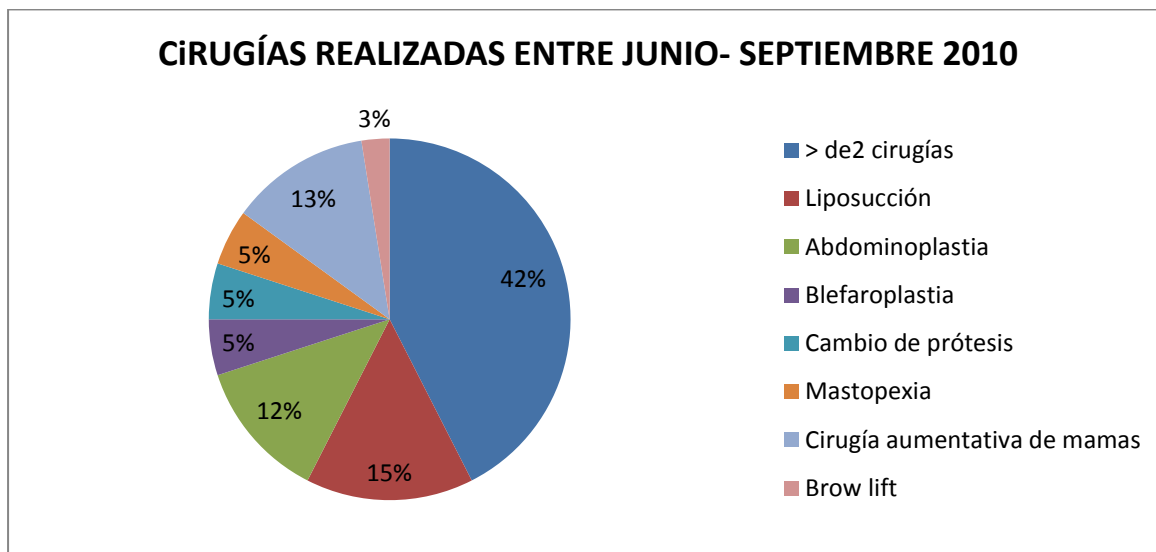
Para realizar la comparación entre dos grupos se analizaron dos variables: Presión arterial y pCO₂. En cuanto a la variable de pCO₂ (véase gráfico 2) no se evidenciaron cambios significativos en las curvas entre ambos grupos estudiados. Sin embargo, en el grupo uno (clonidina sola) se mostró valores mayores de PCO₂ a diferencia del grupo 2 (Clonidina- Melatonina). Se analizó el resultado de los valores de pCo₂ entre ambos grupos y se constató que existió una variabilidad de 2-3mmHg en los grupos estudiados, aunque en algunos se evidenció que hubo una variabilidad de incluso 4 mmHg (véase tabla 1). Con respecto a la Presión arterial en el grupo 1 (clonidina sola) se pudo observar que la curva de Presión arterial se mantuvo dentro de los valores normales y de manera constante, a diferencia del grupo 2 donde a pesar de que los valores de presión arterial se mantuvieron dentro de los límites normales se pudieron observar picos de aumento o disminución de Presión arterial, en contraste a lo que se evidenció en grupo 1. Véase gráfico 2 y 3.

En la mayoría de las cirugías la dosis total de remifentanil fue igual en ambos grupos, a pesar de esto, se observó un ligero contraste en ambos grupos. En la gráfica 3 existió mayor consumo de remifentanil en

pacientes del grupo 1 (clonidina sola) donde la mayor dosis utilizada fue de 0.04 mg/kg peso y la menor dosis usada fue de 0.008 mg/kg peso de remifentanil. A diferencia del grupo 2 (clonidina- melatonina) donde la mayor dosis fue de 0.032 mg/kg peso y la menor dosis fue de 0.004 mg/kg peso de remifentanil.

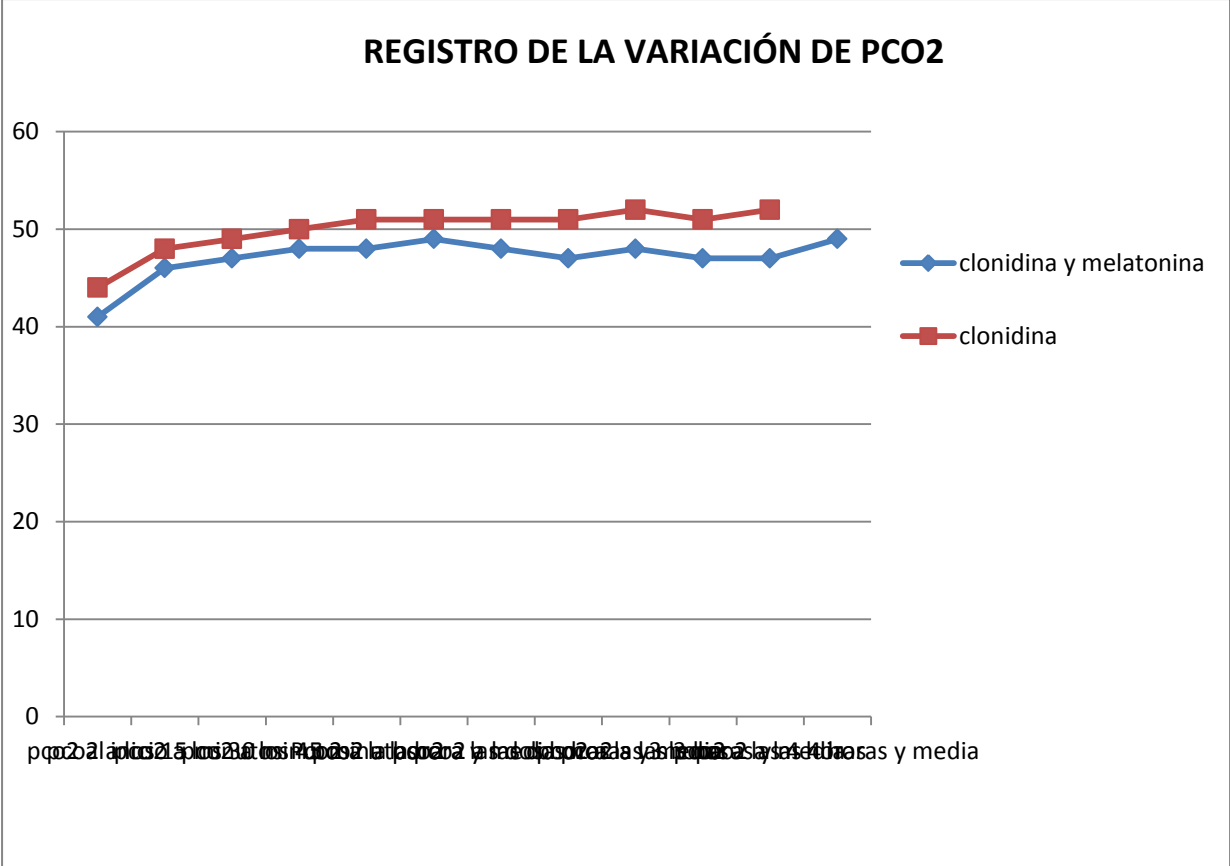
Véase grafico 4.

La gráfica de fentanil nos muestra que en el grupo de pacientes que se les administró clonidina sola (grupo 1) requirió una dosis total de fentanil de 1.3mg/kg peso; en cambio en el grupo de pacientes con clonidina y melatonina (grupo 2) necesito una dosis total de rescate de fentanyl de 1.2 mg/kg peso. En el grupo 2 (clonidina- melatonina) hubieron menos pacientes que necesitaron dosis adicionales con un total de 7 pacientes a diferencia del grupo 1 (Clonidina) donde 8 pacientes no necesitaron dosis adicionales. Véase gráfico 5.



Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Gráfico 1.- Gráfica que muestra el tipo de cirugías realizadas en la clínica durante el periodo de Junio 2010 a Septiembre 2010.



Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

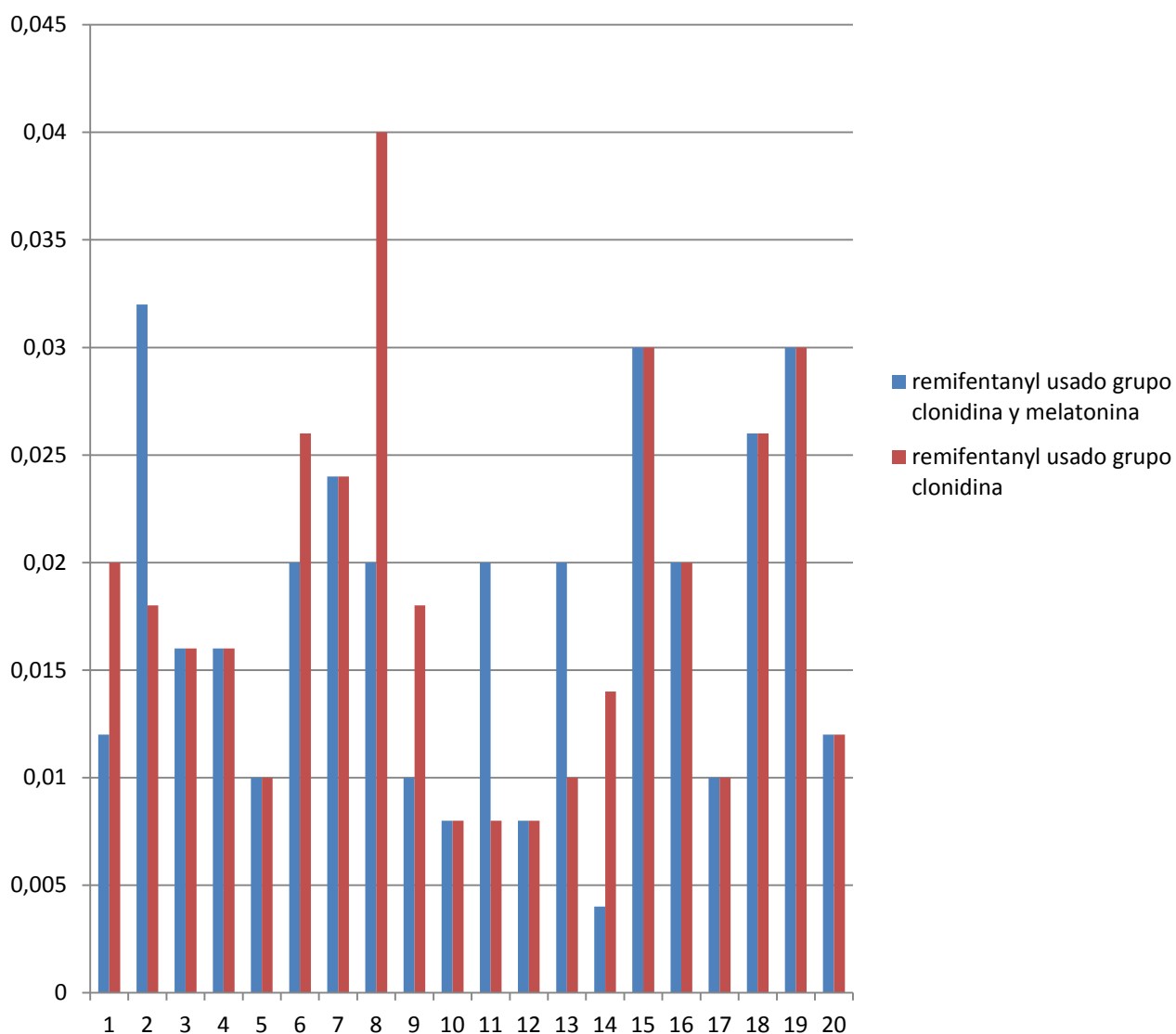
Gráfico 2.- Gráfica que registra y compara la variación de PCO2 durante las cirugías realizadas con los dos esquemas estudiados: Clonidina sola y Clonidina- Melatonina.

<u>VARIABILIDAD pCO2 EN AMBOS GRUPOS ESTUDIADOS</u>			
Tiempo	Grupo 1 (Clonidina sola)	Grupo 2 (clonidina+melatonina)	Variabilidad (mmHg)
inicio	44	41	3
15 min	48	46	2
30 min	49	47	2
45 min	50	48	2
1 hora	51	48	3
1 hora 30min	51	49	2
2 horas	51	48	3
2 horas y 30min	51	47	4
3 horas	52	48	4
3 horas y 30min	51	47	4
4 horas	52	47	5
4 horas y 30min		49	

Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

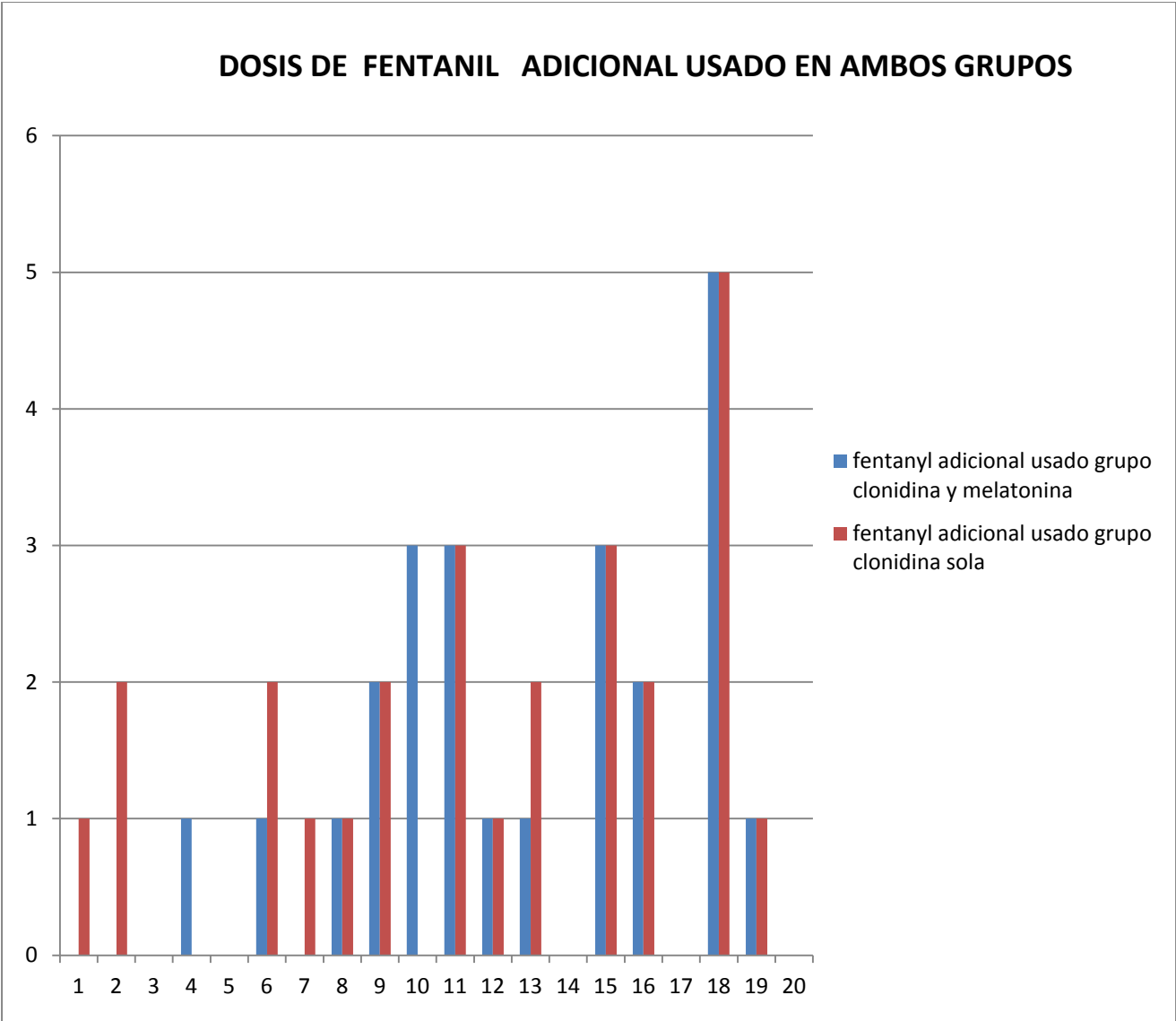
Tabla 1. Tabla que registra y compara la variación de PCO2 durante las cirugías en pacientes del Grupo 1 y Grupo 2.

DOSIS DE REMIFENTANIL USADO EN AMBOS GRUPOS



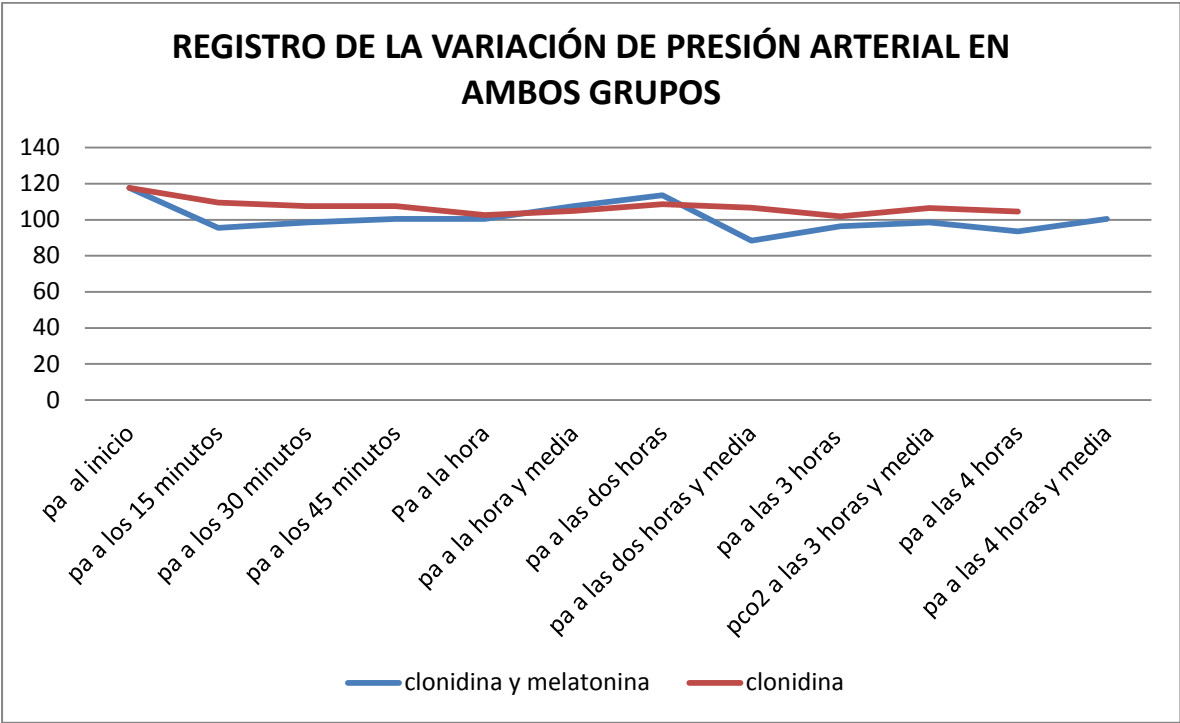
Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Gráfico 3.- Gráfica que muestra y compara la dosis de Remyfentanil usado en las cirugías en ambos grupos estudiados: Clonidina sola y Clonidina- Melatonina.



Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Gráfico 4.- Gráfica que muestra y compara la dosis de Fentanil adicional usado en las cirugías en ambos grupos estudiados: Clonidina sola y Clonidina- Melatonina.



Datos obtenidos de pacientes de la Clínica de Cirugía Estética y Plástica del Dr. Jorge Miranda. Elaborada por Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Gráfico 5.- Gráfica que registra y compara la variación de presión arterial durante las cirugías realizadas con los dos esquemas estudiados: Clonidina sola y Clonidina- Melatonina.

Discusión

La medicación pre- anestésica es esencial para la disminución de dolor, náuseas, vómito, ansiedad, protección neurovegetativa y cardiovascular tanto en el trans- quirúrgico como en el post- operatorio. La clonidina es un alfa 2 agonista, que provee sedación pre- operatoria, analgesia y estabilidad hemodinámica. Al ser la melatonina considerada como un hipnótico de nueva generación y al administrarse a dosis bajas como la que se administró en el estudio ayuda en la sedación del paciente con lo cual se complementó con los fármacos usados en pre anestesia.

En este estudio se observó que ambos grupos estudiados, tanto el grupo de clonidina sola como el grupo de clonidina con melatonina presentaron un menor consumo de analgésicos trans- operatorios.^{5, 12, 14,}

Cabe mencionar que las drogas estudiadas (clonidina y melatonina) fueron analizadas en función a un grupo de drogas mas no como drogas individuales en el manejo pre- anestésico, es decir que ambos grupos recibían 5ml de lidocaína al 2% sin epinefrina, 1,5ml de fentanyl que equivaldría a 0,15mg del mismo y 2,5 ml de midazolam de una presentación de ampollas de 15mg en 3ml con lo que luego se las diluía con 17cc de agua destilada, administrando a cada paciente 0,73mg, con lo cual se buscaba analizar que tanto mejoraba el protocolo pre- anestésico al agregar la melatonina. Sabiendo que con el protocolo inicial de lidocaína, fentanyl y midazolam se disminuye el consumo de analgésicos trans- operatorios y se logra mejor estabilidad hemodinámica del paciente, se le agregó un alfa 2 agonista (clonidina), dado que había estudios que promovían a la clonidina como coadyuvante en el manejo pre- anestésico debido a sus propiedades analgésicas similares a los opiáceos, ansiolíticas similares a las benzodiazepinas, simpaticolíticas como los agentes volátiles y con efectos reversibles como los relajantes musculares.¹⁷

Y con la aparición de estudios que promovían a la melatonina como coadyuvante en el manejo pre- anestésico debido a que por si sola no era muy eficaz para producir una correcta sedación,¹⁸se comprobó mediante estudios que la melatonina potencializa el efecto de la clonidina en cuanto al efecto ansiolítico y

sedante. En cuanto a los esquemas a estudiarse se pudo observar que existió mayor variabilidad en la curva de presión arterial y pCo₂ en el grupo 2 lo cual demuestra que el esquema combinado no llenó las expectativas que se esperaban a pesar de que se mantuvieron las presiones dentro del rango normal y lo que se observó fue que hubieron mayores picos en las curvas. Con esto, a pesar de la bibliografía investigada la clonidina combinada con la melatonina no da un beneficio notable comparado a la clonidina sola. Se sabe que el esquema combinado (Clonidina- melatonina) es relativamente nuevo y que no se han presentado muchos datos en cuanto a esta terapia pero con los datos obtenidos se puede decir que este esquema no ha lanzado datos que justifiquen su uso como protocolo para inducción pre- anestésica. En cuanto al consumo de analgésicos si se pudo evidenciar que en el grupo 2 se requirieron menos dosis de remifentanilo y menos dosis adicionales de fentanyl durante las cirugías. Esto también se pudo observar debido al resultado estadístico de una p de 0,04 la cual demuestra que la diferencia entre los dos grupos no se debe por casualidad sino que fueron producto de la propia melatonina. Se puede decir que como terapia relativamente nueva necesita más estudios que demuestren más datos que beneficien a una terapia con respecto a la otra.

En conclusión, en nuestro estudio se comprobó lo importante que es el uso de protocolos pre- anestésicos para poder dar mayor protección a los pacientes, ya que de esta manera los pacientes llegan más tranquilos al quirófano y tienen un mejor manejo hemodinámico, además se comprobó que en el grupo clonidina- melatonina hubo menos signos de dolor, menor consumo de analgésicos con lo cual se evidencia menor riesgo de adicción a los mismos. Además como terapia relativamente nueva, clonidina- melatonina, necesita más estudios que demuestren más datos que beneficien a una terapia con respecto a la otra. Claro que este estudio valoró pacientes ASA I y ASA II sería importante realizar estudios similares en pacientes con ASA III y IV para ver si con la medicación pre- anestésica mejora las expectativas de vida.

Bibliografía

1. Hardman, J., Limbird, L., Molinoff, P., Ruddon, R., Goodman Gilman, A. "LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEÚTICA". Novena Edición. McGraw Hill Companies. 1996.
2. Pascal A., Parrand, A., Gaude-Joindreu, V., Guignard, B., Sessier, D., Chauvin, M. "NEFOPAM AND ALFENTANIL ADDITIVELY REDUCE THE SHIVERING THRESHOLD IN HUMANS WHEREAS NEFOPAM AND CLONIDINE DO NOT". *Anesthesiology*, V 111, No 1, 2009.
3. Kain, Z., MacLaren, J., Hermann, L., Mayes, L., Rosenbaum, A., Hata J., Lerman, J. "PREOPERATIVE MELATONIN AND ITS EFFECTS ON INDUCTION AND EMERGENCE IN CHILDREN UNDERGOING ANESTHESIA AND SURGERY" *Anesthesiology*, V11, No 1, 2009.
4. Granados D., Márquez A. "CLONIDINA POR VÍA EPIDURAL EN EL MANEJO DEL DOLOR POST-OPERATORIO" *Acta Médica* V.17, No 5 Dominicana 2007.
5. Heredia M., Guerrero J., "ANALGESIA POST- OPERATORIO: FENTANIL VS CLONIDINA EN ANESTESIA PERIDURAL SIMPLE EN PACIENTES SOMETIDOS A CESÁREAS" *Boletín Médico de Postgrado* Vol X No 1 2007.
6. Holler U., Seguí P., Zambada C., Horta E., Luna P., "EFECTO DE LA CLONIDINA, MEPERIDINA Y MAGNESIO SOBRE EL CONSUMO DE OXÍGENO (VO₂) MEDIDO POR CALIROMETRÍA INDIRECTA EN EL POST ANESTÉSICO" *Rev. Mex. Anest.* V 22, No 5, 2005.
7. Martínez L., León A., Orizondo S., "CLONIDINA INTRATECTAL PARA EL ALIVIO DEL DOLOR POST- OPERATORIO EN CIRUGÍA PROCTOLÓGICA. SU COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES" *Rev Cubana* Vol 40, No 4 2006.
8. Kaiser H and The Permanente Medical Group "HOW TO HELP YOUR CHILD TO SLEEP BETTER". California, Oakland. 2008

9. Fajardo Adriana. "TRASTORNO DEFICITARIO DE ATENCION E HIPERACTIVIDAD Y SUEÑO". Acta Neurología Colombia Vol. 24, No. 1 Suplemento (1:1) Abril 2008.
10. Artigas-Pallarés J. "TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL RETRASO MENTAL" rev neurología España Vol 42 (Supl 1) 2006.
11. Muñoz Hoyos A., Molina Carballo A. "MELATONINA: INTERES CRONOBIOLOGICO Y PATOLOGICO" Bol pediatría. Vol 35. Granada-España. 1994
12. Ruiz Carcache Y., Palma Guzmán S. "COMPARACION DE FARMACOS UTILIZADOS EN PREANESTSIA INHIBIDORES DE NEUROTRANSMISORES CENTRALES QUE POTENCIALICEN EFECTOS ANALGÉSICOS EN EL POSTQUIRÚRGICO". Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello. Departamento de Anestesiología. 2003
13. WATANABE, T., Inagaki, Y., ISHIBE, Y. "LA CLONIDINA: SUS EFECTOS COMO PREMEDICACIÓN EN LA INDUCCIÓN INHALATORIA CON SEVOFLURANO EN ADULTOS" Número: Volumen 50 (2), Totoori. Japón. 2006.
14. Laredo, F., Redondo I., Gómez Villamandos R. "LA PREANESTESIA: ANALGESIA, INMOVILIZACIÓN FARMACOLÓGICA, TRANQUILIZACIÓN Y ANSIOLISIS". Vol 37, No 9. España 2001
15. Shinichi K., Shinichi I., Yuichi Y., Hidenori T., Yasuyuki B., Yukinao K. "THE AWAKENING CONCENTRATION OF SEVUFLOURANE IN CHILDREN". Vol 91. No 8. Ibaraki, Japón. 2000.
16. Lambértus T. "MEDICACIÓN PREANESTÉSICA" .U.A.S.D., U.N.A.M.. México. 2003.
17. Sidney H., Gnam W., Ralevski E., Brown G. "MELATONIN RESPONSES TO CLONIDINE AND YOHIMBINE CHALLENGES". Psychiatric Neuroscience, Vol 20, No 4. Toronto-Cánada. 1995
18. Flores González J., Martínez García R., Herrera Estupiñán S., y Larrondo Muguercia H. "CLONIDINA ORAL EN LA MEDICACIÓN PREANESTÉSICA DEL PACIENTE HIPERTENSO". Rev Cubana Invest Bioméd Vol 15. No 1. Cuba. 1996

19. Darío Ruiz I., Orozco F., Illera Rivera D. "ALPRAZOLAM Y CLONIDINA PARA LA PREMEDICACIÓN ORAL EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL INHALATORIA". Universidad del Cauca, Vol 6. No 13. Colombia. 2009
20. Moreno Perales L., Cervantes, M., Ocampo A., Chávez I., Sánchez, R. "EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN PREANESTÉSICA DE CLONIDINA SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE FENTANIL Y PROPOFOL DURANTE LA ANESTESIA". Rev Mex Anestesiología. Vol 14. No 3. México. 1991.