



## ORIGINAL

# Medicación preanestésica con dexmedetomidina intranasal y midazolam oral como ansiolítico. Un ensayo clínico



B. Linares Segovia<sup>a,b,\*</sup>, M.A. García Cuevas<sup>b</sup>, I.L. Ramírez Casillas<sup>b</sup>, J.F. Guerrero Romero<sup>b</sup>, I. Botello Buenrostro<sup>b</sup>, R. Monroy Torres<sup>a</sup> y X.S. Ramírez Gómez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México

<sup>b</sup> Servicio de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional Salamanca de Petróleos Mexicanos, Salamanca, Guanajuato, México

Recibido el 5 de septiembre de 2013; aceptado el 16 de diciembre de 2013  
Disponible en Internet el 25 de enero de 2014

### PALABRAS CLAVE

Ansiedad;  
Sedantes;  
Midazolam;  
Dexmedetomidina

### Resumen

**Introducción:** La dexmedetomidina es una opción farmacológica en la sedación del paciente pediátrico. En este estudio, se compara la eficacia de la dexmedetomidina intranasal versus midazolam por vía oral para disminuir la ansiedad preoperatoria en pacientes pediátricos.

**Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, en niños de 2 a 12 años de edad, asignados aleatoriamente a uno de los siguientes dos grupos: a) recibió medicación preanestésica con midazolam por vía oral y placebo intranasal; b) recibió dexmedetomidina intranasal y placebo por vía oral. Se evaluó la ansiedad con la escala de Yale modificada y realizamos el análisis de reducción de riesgo y un número necesario a tratar.

**Resultados:** Se estudió a 108 pacientes, 52 (48,1%) tratados con dexmedetomidina y 56 (51,9%) con midazolam. La ansiedad fue menos frecuente en el grupo de dexmedetomidina a los 60 min ( $p=0,001$ ), en la inducción ( $p=0,04$ ) y en la recuperación ( $p=0,0001$ ). El análisis de riesgo mostró que la dexmedetomidina redujo el riesgo de ansiedad en un 28% (RAR=0,28, IC del 95%, 0,12 a 0,43) y que para prevenir un caso de ansiedad es necesario tratar con dexmedetomidina intranasal a 4 pacientes (NNT=4, IC del 95%, 3 a 9). En el grupo de dexmedetomidina se registraron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y la saturación de oxígeno, sin repercusión clínica; no se registraron casos de bradicardia, hipotensión ni desaturación de oxígeno.

**Conclusiones:** La premedicación con dexmedetomidina intranasal es más eficaz que el midazolam por vía oral para disminuir la ansiedad preoperatoria en pacientes pediátricos.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [blinares70@ugto.mx](mailto:blinares70@ugto.mx), [blinares70@yahoo.com.mx](mailto:blinares70@yahoo.com.mx) (B. Linares Segovia).

**KEYWORDS**

Anxiety;  
Sedative;  
Midazolam;  
Dexmedetomidine

**Pre-anesthetic medication with intranasal dexmedetomidine and oral midazolam as an anxiolytic. A clinical trial****Abstract**

*Introduction:* Dexmedetomidine is a pharmacological option for sedation in children. In this study, the efficacy of intranasal dexmedetomidine to reduce preoperative anxiety in pediatric patients is compared with that of oral midazolam.

*Material and methods:* A prospective, randomized, double-blind, controlled trial was conducted on children 2-12 years of age, randomly assigned to one of the following two groups: group A received premedication with oral midazolam and intranasal placebo, group B received intranasal dexmedetomidine and oral placebo. Anxiety was assessed with the modified Yale scale, and a risk analysis and number needed to treat was performed.

*Results:* A total of 108 patients were included, 52 (48.1%) treated with dexmedetomidine, and 56 (51.9%) with midazolam. Anxiety was less frequent in the dexmedetomidine group at 60 minutes ( $P=.001$ ), induction ( $p=.04$ ), and recovery ( $P=.0001$ ). Risk analysis showed that dexmedetomidine reduced the risk of anxiety by 28% (RAR=0.28, 95% CI; 0.12 to 0.43) and to prevent one case of anxiety, four patients need to be treated with intranasal dexmedetomidine (NNT=4, 95% CI: 3-9). Changes in heart rate, mean arterial pressure, and oxygen saturation, were statistically significant in the dexmedetomidine group, with no clinical consequences. There were no cases of bradycardia, hypotension or oxygen desaturation.

*Conclusions:* Intranasal dexmedetomidine premedication is more effective than oral midazolam to reduce preoperative anxiety in pediatric patients.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Durante un proceso quirúrgico, los niveles elevados de ansiedad a la que son sometidos los niños en el periodo preoperatorio pueden asociarse a consecuencias médicas, psicológicas y sociales negativas. Para reducir el sufrimiento de los niños en la sala de operaciones y para facilitar la inducción de la anestesia, se administra al niño un fármaco sedante antes de pasarlo a quirófano.

Los objetivos fundamentales de la premedicación en los niños consisten en facilitar una suave separación de los padres y la inducción de la anestesia; otros efectos que pueden lograrse mediante la preparación farmacológica del paciente son: amnesia, ansiólisis, prevención del estrés psicológico y reducción de necesidades totales de anestesia. Los grupos de pacientes que obtienen mayores beneficios con la premedicación son los niños que comienzan a andar y los de etapa preescolar, en los que la ansiedad de la separación es muy importante; los adolescentes, que son sensibles con su imagen corporal y la pérdida del control, además de los pacientes que han tenido experiencias hospitalarias previas desagradables y pacientes con dificultades de comunicación o cooperación<sup>1</sup>.

El midazolam es la premedicación más utilizada en los niños<sup>2</sup>; se ha demostrado que el midazolam por vía oral a 0,5 mg/kg es eficaz para reducir la ansiedad y mejorar las condiciones para la inducción de la anestesia, pero se ha asociado a efectos indeseables, como agitación, reacción paradójica y cambios negativos de comportamiento en el postoperatorio<sup>3</sup>. Por esta razón, se han buscado otras alternativas farmacológicas y diferentes vías de administración, entre las que se encuentra la dexmedetomidina.

La dexmedetomidina es un fármaco agonista altamente selectivo de receptores alfa 2 adrenérgicos, que tiene

propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas, además de un importante efecto simpaticolítico. Cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad es del 81,8%<sup>4</sup>. En 1999 la dexmedetomidina fue aprobada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (< 24 h) para sedación/analgesia en las unidades de cuidados intensivos<sup>5</sup>. En voluntarios sanos, la dexmedetomidina administrada por vía intravenosa tiene un inicio de acción de 15 min; también puede tener efectos sistémicos cuando se administra por vía transdérmica, bucal o intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de las últimas 2 vías del 82 y el 104%, respectivamente<sup>6</sup>.

En pacientes adultos se ha demostrado que la administración intranasal de 1 a 1,5  $\mu$ g/kg de dexmedetomidina produce sedación a los 45 a 60 min, con un pico a los 90-105 min, lo que se acompaña de cambios leves a moderados en la frecuencia cardíaca y la presión arterial<sup>7</sup>.

Estudios recientes en pacientes pediátricos muestran que la administración de dexmedetomidina intranasal produce más sedación que el midazolam por vía oral<sup>8</sup>. Se ha empleado con éxito en procedimientos radiológicos diagnósticos, como la resonancia magnética y barridos por tomografía computarizada y en procedimientos invasivos, como la colocación de líneas venosas centrales en bebés, broncoscopia y laringoscopia, cateterización cardíaca y otros<sup>9,10</sup>. Se ha empleado solo o en combinación con otros fármacos para la sedación de pacientes pediátricos sometidos a diferentes tipos de cirugía<sup>11-13</sup>. Estos estudios no reportan el efecto del fármaco sobre la ansiedad, por lo que el objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la dexmedetomidina intranasal como premedicación para disminuir la ansiedad preoperatoria en pacientes pediátricos en relación con el midazolam por vía oral.

## Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego. Se incluyó a niños de 2 a 12 años de edad, de ambos géneros. Con el programa Power and Sample Size, se calculó una muestra de 75 sujetos por grupo ( $n = 150$  sujetos) para detectar una diferencia de al menos un 15% en la frecuencia de ansiedad entre los grupos, con un alfa de 0,05, una beta de 0,20 y una potencia de 0,80.

Los participantes fueron seleccionados por muestreo de casos consecutivos de aquellos programados para cirugía electiva, ASA I, en el Hospital Regional Salamanca de Petróleos Mexicanos en Salamanca, Guanajuato, México, durante el periodo de marzo del 2009 a diciembre del 2011. No se incluyó a pacientes con antecedentes de alergia o reacción de hipersensibilidad al midazolam o la dexmedetomidina, cardiopatía congénita o arritmias cardíacas, retraso mental o quienes recibían tratamiento con fármacos psicoactivos.

Los padres o el responsable del menor fueron informados del objetivo del estudio y del procedimiento a seguir y se les pidió que firmaran el consentimiento para su participación.

Aquellos que firmaron el consentimiento para participar fueron asignados, mediante una tabla de números aleatorios, con secuencia oculta, a uno de los siguientes 2 grupos: el grupo control (midazolam) recibió medicación preanestésica con midazolam 0,5 mg/kg por vía oral y placebo intranasal (solución salina isotónica 0,9 N); el grupo de estudio (dexmedetomidina) recibió medicación preanestésica con dexmedetomidina intranasal 1  $\mu$ g/kg y placebo por vía oral (solución glucosada al 5%). Los fármacos fueron administrados 60 min previos a la inducción anestésica. La dexmedetomidina intranasal fue preparada a partir de la presentación parenteral (100  $\mu$ g/ml) y se administró sin diluir. La preparación de los fármacos utilizados y su administración fueron realizadas por un médico residente de anestesiología que no participó en la evaluación clínica; los anestesiólogos participantes fueron cegados al tratamiento empleado. Durante el procedimiento quirúrgico, todos los participantes recibieron monitorización tipo II (no invasiva) con medición de la presión arterial, saturación de oxígeno por oximetría de pulso y electrocardiografía hasta su alta de la unidad de cuidados postanestésicos.

Para evaluar la ansiedad, se empleó la escala de Yale modificada<sup>14</sup>, que determina la ansiedad del niño en función de 5 categorías, con un total de 22 dominios, a los que se les asignan diferentes puntuaciones: actividad (4 dominios), vocalización (6 dominios), expresividad emocional (4 dominios), estado de alerta (4 dominios) e interacción con los familiares (4 dominios). La escala fue aplicada en 4 momentos: una medición basal, previa a la medicación; a los 60 min previo a la inducción; en la inducción de la anestesia y en la recuperación postanestésica. Se consideró sin ansiedad un valor de 23,4 a 30 y con ansiedad a quienes tuvieron un valor mayor de 30.

Para comparar los grupos se utilizaron las pruebas de la  $\chi^2$  al cuadrado o de la  $t$  de Student, de acuerdo con el tipo de variable. Comparamos la frecuencia de ansiedad entre los grupos con la prueba de la  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba de Fisher de acuerdo con la distribución de los datos; realizamos análisis de reducción de riesgo y análisis por intención de tratar.

Durante la entrevista preanestésica, una semana previa al evento quirúrgico, a los padres o al representante del menor se les informó de manera amplia de las características del estudio, sus riesgos (depresión respiratoria con midazolam y alteraciones hemodinámicas con dexmedetomidina) y posibles beneficios, pidiéndoles que firmaran el consentimiento informado. El protocolo se sometió para su autorización al Comité Local de Investigación del Hospital Regional Salamanca de PEMEX, así como al Comité de Investigación del Departamento de Medicina y Nutrición, y fue aceptado con el N.º de Registro 362-10. Los medicamentos empleados en el proyecto fueron proporcionados por la farmacia del hospital.

## Resultados

Se estudió a 108 pacientes de 2 a 12 años de edad (4 años, IC del 95%, 3 a 5); en el grupo de dexmedetomidina se incluyó a 52 sujetos (48,1%) y en el de midazolam a 56 (51,9%). El estudio incluyó a todos los pacientes sometidos a cirugía electiva en el Hospital Regional Salamanca de Petróleos Mexicanos, durante el periodo establecido. No observamos diferencia significativa en la edad, tampoco en las variables antropométricas ni en las variables hemodinámicas basales (tabla 1).

El tipo de cirugía realizado se muestra en la tabla 2; en el grupo de dexmedetomidina predominó la hernia inguinal (53,5%), seguida de la amigdalectomía (15,3%) y la hernia umbilical (11,5%); mientras que en el grupo de midazolam la cirugía más frecuente fue la circuncisión (28,5%), seguida de la hernia inguinal (25,0%) y la hernia umbilical con el 10,7% de los casos ( $\chi^2 = 22,7$ ,  $p = 0,006$ ).

Previamente a la administración del tratamiento, la ansiedad fue similar entre los grupos ( $\chi^2 = 1,5$ ,  $p = 0,26$ ); sin embargo, como se muestra en la tabla 3, la ansiedad fue menor en el grupo de dexmedetomidina en los 60 min ( $p = 0,001$ ), en la inducción ( $p = 0,04$ ) y en la recuperación ( $p = 0,0001$ ). El análisis de riesgo mostró que, a los 60 min de su administración, la dexmedetomidina redujo el riesgo de ansiedad en un 28% y para prevenir un caso de ansiedad fue necesario tratar con dexmedetomidina intranasal a 4 pacientes (número necesario a tratar = 4, IC del 95%, 3 a 9).

Los datos de la monitorización no invasiva durante el procedimiento quirúrgico se muestran en la figura 1. Se observó que los niños que recibieron dexmedetomidina presentaron una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca ( $F = 7,6$ ,  $p = 0,001$ ), la presión arterial media ( $F = 12,4$ ,  $p = 0,001$ ) y la saturación de oxígeno ( $F = 7,3$ ,  $p = 0,001$ ). El análisis de variancia (ANOVA) con prueba post hoc de Tukey, mostró que la frecuencia cardíaca descendió en promedio 8 latidos por minuto (IC del 95%, 2-13) después de los 45 min de la administración del fármaco ( $p = 0,001$ ), mientras que la presión arterial descendió en promedio 5 mmHg (IC del 95%, 1-8), a partir del minuto 30 ( $p = 0,005$ ); también se registró un descenso promedio de 1,5% (IC del 95%, 1,1-1,9) en la saturación de oxígeno a partir del minuto 30 postratamiento ( $p = 0,001$ ). Ninguno de los casos fue clasificado como bradicardia, tampoco se registraron casos de hipotensión ni desaturación de oxígeno.

**Tabla 1** Características basales de la población estudiada

Variable	Dexmedetomidina, n = 52	Midazolam, n = 56	p
Edad (años)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,61
Sexo (mujeres/hombres)	28/24	24/32	0,25
Peso (kg)	16,0 ± 5,6	17,4 ± 7,12	0,43
Talla (m)	72,4 ± 40,3	71,9 ± 41,9	0,96
FC (latidos/min)	104,8 ± 11,7	102,2 ± 11,7	0,41
PAM (mmHg)	67,8 ± 7,8	67,9 ± 8,9	0,95
SatO <sub>2</sub> (%)	98,9 ± 0,7	98,6 ± 0,8	0,25

FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.  
Los valores corresponden a la media ± DE.

**Tabla 2** Tipos de cirugía realizada en los dos grupos de estudio

Cirugía	Grupo		Total N.º (%)
	Dexmedetomidina N.º (%)	Midazolam N.º (%)	
Amigdalectomía	8 (15,3)	6 (10,7)	14 (12,9)
Circuncisión	4 (7,6)	16 (28,5)	20 (18,5)
Corrección de hipospadias	1 (1,9)	1 (1,7)	2 (1,8)
Endoscopia	0	2 (3,4)	2 (1,8)
Escisión quiste sinovial	0	1 (1,7)	1 (0,9)
Hernia inguinal	28 (53,8)	14 (25,0)	42 (38,8)
Hernia umbilical	6 (11,5)	6 (10,7)	12 (11,1)
Orquidopexia	2 (3,8)	1 (1,7)	3 (2,7)
Resección de pólipo	0	2 (3,4)	2 (1,8)
Otras	3 (5,7)	7 (12,5)	10 (9,2)

**Tabla 3** Modificaciones en la ansiedad después del tratamiento

Tiempo quirúrgico	Dexmedetomidina Con/sin ansiedad	Midazolam Con/sin ansiedad	RR (IC del 95%)	RRR (IC del 95%)	RAR (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Basal	2/50	2/54	1,08 (0,16-7,3)	-	-	-
60 minutos	6/46	22/34	0,29 (0,13-0,67)	0,71 (0,33-0,87)	0,28 (0,12-0,43)	4 (3-9)
Inducción	8/44	18/38	0,48 (0,23-1,01)	0,52 (0,01-0,77)	0,17 (0,01-0,32)	6 (4-93)
Recuperación	2/50	30/26	0,07 (0,02-0,29)	0,93 (0,71-0,98)	0,50 (0,36-0,64)	3 (2-3)

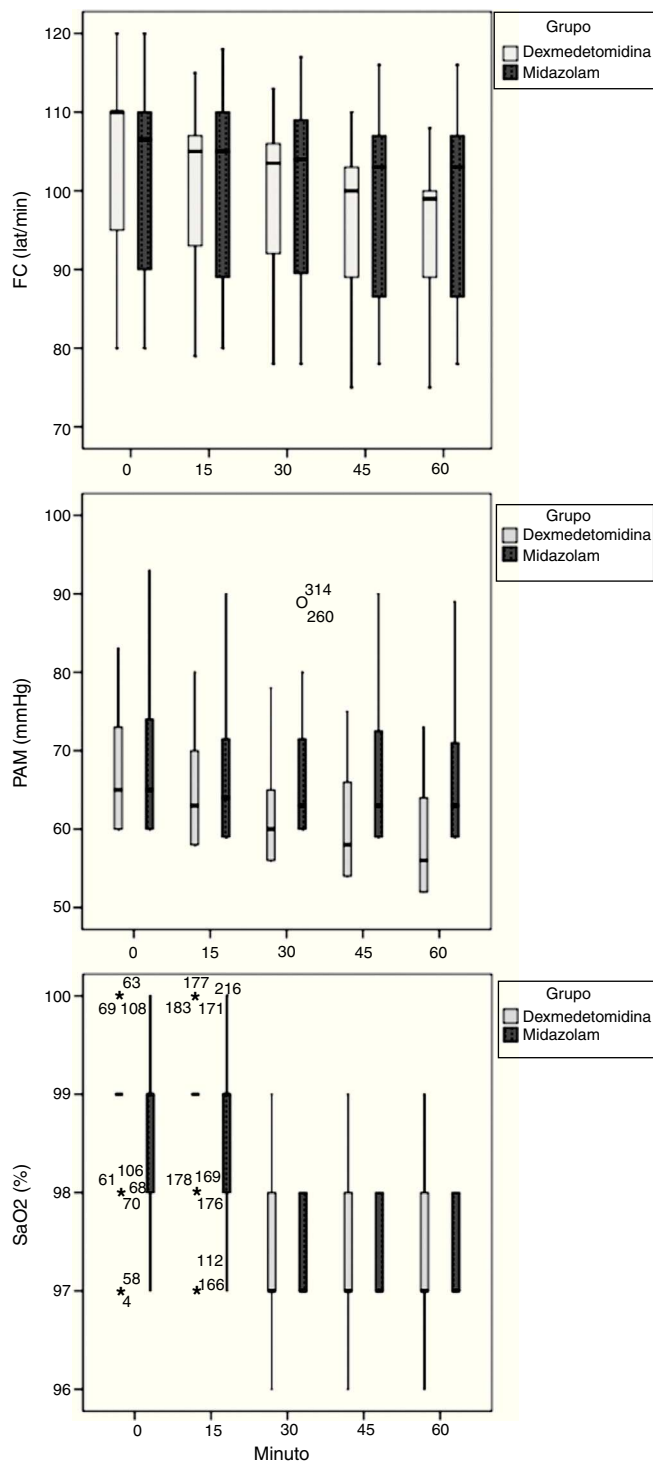
En el grupo tratado con midazolam, no se observaron cambios significativos en la frecuencia cardiaca ( $p=0,47$ ) ni en la presión arterial media ( $p=0,78$ ), pero sí en la saturación de oxígeno ( $p=0,001$ ), que descendió en promedio 1,2% (IC del 95%, 0,8-1,5), después del minuto 15 de la administración del fármaco. En este grupo no se observaron casos de bradicardia, hipotensión ni desaturación de oxígeno.

## Discusión

Diversos fármacos han sido utilizados para la premedicación en el paciente pediátrico con la finalidad de proporcionar hipnosis y ansiólisis, factores importantes para permitir la separación de los padres sin estrés emocional y ofrecer una inducción anestésica segura y no traumática para el paciente. Para la administración por vía oral, se han

empleado el midazolam y la clonidina<sup>15</sup>, el primero se ha asociado a efectos secundarios, como agitación, reacción paradójica y cambios negativos de comportamiento en el postoperatorio, que reducen su seguridad en el paciente pediátrico, y el segundo no se encuentra disponible en el mercado mexicano. La depresión respiratoria es una complicación que puede presentarse como efecto secundario de la sedación o medicación preanestésica con estos fármacos; en niños se ha observado en un 5,5%.

La dexmedetomidina es un fármaco alfa-2-agonista que, administrado por vía intravenosa, ha demostrado su utilidad como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico, tanto adultos como en la edad pediátrica<sup>7</sup>. Recientes estudios han evaluado su capacidad como sedante en la edad pediátrica cuando se administra por vía intranasal con resultados prometedores<sup>8,12,13</sup>; en estos estudios no se ha evaluado el efecto del fármaco sobre la ansiólisis.



**Figura 1** Cambios en las variables hemodinámicas después del tratamiento. En el grupo de dexmedetomidina se registraron cambios estadísticamente significativos en la FC, la PAM y la SaO<sub>2</sub>, sin repercusión clínica.

FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

Hasta la fecha, no se dispone de la dexmedetomidina en presentación para la aplicación intranasal; en este estudio, se empleó la presentación para administración vía parenteral en forma directa, a diferencia de otros autores, que la han utilizado diluida<sup>8</sup>. Estas variaciones podrían implicar un error importante al comparar los resultados. Cabe mencionar que el no diluir el fármaco nos permitió administrar volúmenes pequeños, que fueron bien aceptados por los pacientes y no se observaron efectos hemodinámicos y ventilatorios adversos.

En el diseño del estudio se había calculado una muestra de 75 pacientes por grupo (n = 150) y durante el periodo de estudio logramos reclutar solo a 108 participantes, lo cual no es limitante para desestimar los resultados alentadores, pues con la muestra estudiada se consigue un alfa de 0,05, una beta de 0,20 y una potencia de 0,89.

En nuestra serie, la administración intranasal de dexmedetomidina, produjo una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia cardiaca, la presión arterial media y la saturación de oxígeno, efectos descritos en la farmacodinamia de los  $\alpha$ -2-agonistas<sup>5</sup>; sin embargo, los cambios promedio de estas variables no tuvieron implicaciones clínicas importantes. Este estudio muestra el uso potencial de dexmedetomidina administrada por vía intranasal como una herramienta farmacológica útil en la medicación preanestésica en pacientes pediátricos, sin efectos hemodinámicos y ventilatorios adversos.

## Conclusiones

La premedicación con dexmedetomidina intranasal es más eficaz que el midazolam por vía oral para disminuir la ansiedad preoperatoria en pacientes pediátricos.

## Recomendaciones

Se recomienda el empleo de la dexmedetomidina administrada por vía intranasal para la premedicación anestésica en pacientes pediátricos; el fármaco es de fácil aplicación, la solución administrada es insípida y se administran volúmenes pequeños.

## Conflicto de intereses

Los medicamentos empleados en el proyecto fueron proporcionados por la farmacia del Hospital Regional Salamanca de Petróleos Mexicanos.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bell C, Hughes C, Kain ZN. Manual de anestesia pediátrica. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Mosby; 1998.
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivtza DM, Weinberg ME, Wang S-M, Gaal D. Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995–2002: Results of a follow-up national survey. *Anesth Analg*. 2004;98:1252–9.
- Lonnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: Is the emperor naked or just half-dressed? *Paediatr Anaesth*. 2005;15:263–5.

4. Anttila M, Penttila J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:691-3.
5. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina. Rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:118-33.
6. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin.* 2009;25:451-9.
7. Yuen VM, Hui TW, Yuen MK, Irwin MG. A double blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2007;105:374-80.
8. Yuen VMY, Hui TWC, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: A double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2008;106:1715-21.
9. Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:581-3.
10. Munro HM, Tirota CF, Felix DE, Lagueruela RG, Madril DR, Zahn EM, et al. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:109-12.
11. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:263-6.
12. Jia JE, Chen JY, Hu X, Li WX. A randomised study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children. *Anaesthesia.* 2013;68:944-9.
13. Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: A systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;111:703-10.
14. Guaratini AA, Marques MJ, Bentes TA, Caio BR, Bastos ML, Telles ML. A transversal study on preoperative anxiety in children: Use of the Modified Yale Scale. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56:3591-601.
15. Tazeroualti N, de Groote F, de Hert S, de Ville A, dierick A, Van der Linden P. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial. *Br J Anaesth.* 2007;98:667-71.