medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest.
1991; 14:63-71

MEDICACION PREANESTESICA CON MIDAZOLAM POR VIA NASAL EN PACIENTES PREESCOLARES Y ESCOLARES

*SERGIO AYALA-SANDOVAL
**MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ GUZMÁN
***JOHN ESPER CASSIN

RESUMEN

Se estudiaron 60 pacientes pediátricos programados para cirugía. 38 de sexo masculino y 22 del femenino con una edad promedio de 5.06 años y con peso promedio de 21 kilos, clasificados como ASA I, 50 casos y ASA II, 10 casos. Se aplicaron 0.150 mg/k de midazolam por vía nasal, valorándose el estado de ansiedad 7 y 10 minutos después de la aplicación del fármaco, investigando el grado de amnesia anterógrada 4 y 24 horas después de finalizado el procedimiento, investigando el grado de recuperación anestésica y la posibilidad de irritación local. La separación de los padres fue fácil en el 79.6% de los casos, la tolerancia al procedimiento fue excelente en el 68% de los casos y malo en el 6% de los casos. No se apreciaron modificaciones significativas de la FC, TA y FR. En la recuperación anestésica no influyó la aplicación del fármaco. 13 pacientes presentaron amnesia total, 11 parcial, en 17 de ellos no fue valorable y 19 de ellos no presentaron amnesia. Se considera el procedimiento como una alternativa más en la medicación preanestésica en niños.

Palabras clave: Anestesia pediátrica: Medicación preanestésica: vía nasal, benzodiazepinas: midazolam.

SUMMARY

In order to evaluate sedation and amnesia effects with nasal midazolam, sixty pediatric patients undergoing surgery were studied. 38 were male and 22 female with mean age 5.06 years and weight 21 kg. 50 patients were ASA I and 10 patients were ASA II. Midazolam 0.150 mg/kg was instilated via intranasal. Ansiety was valorated 7 and 10 minutes after the instilations, anterograde amnesia was valorated 4 and 24 hours after surgery. Recuperation and venous irritation were investigated. In 79.6% the translation of the patient without parents ware easy. The tolerance to the procedure was excellent in 68% and bad in 6%. There were no changes in heart rate, blood pressure and respiratory frecuency.

Midazolam did not influence anesthetic recuperation. 13 patients had total amnesia, 11 only partial, in 17 patients the amnesia was not valorable and 19 patients had not amnesia.

The authors concluded that the procedure is an alternative in pediatric premedication.

Key words: Pediatric anesthesia: premedication: nasal route benzodiazepines: midazolam.

El midazolam es una imidazobenzodiazepina que fué sintetizada en Hoffman la Roche por R.I. Freyerer y Walser, comparte todas las propiedades de las benzodiazepinas y lo impredescible de su comportamiento, no irrita localmente cuando es aplicado por vía intramuscular (cole, 1982; Vinik, Reves y Wright, 1982) es absorbido rápidamente después de su administración intramuscular (Crevoisier 1981) es un potente ansiolítico (Dundee y cols.; 1980) posee efectos amnésicos (Dundee y Wilson, 1980).[1]

*Médico Jefe del Depto. de Anestesia del Hospital General de Zona No. 1, "Gabriel Mancera" del I.M.S.S.
**Médico Anestesiólogo del Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI, adscrito al Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera" del I.M.S.S.
***Médico Residente de Anestesia del Hospital de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI, del I.M.S.S.
Recibido: 4 de febrero de 1991. Aceptado para publicación: 28 de febrero de 1991.
Sobretiros: Sergio Ayala-Sandoval, calzada de los Tenorios 91, casa 27 "C", Exhacienda de Coapa, México 14300, D.F.

Ha sido utilizado por vía oral, intramuscular y rectal en adultos como medicación preanestésica (Vinik, Reves y Wright, 1982, Fragan y cols.; 1983) y en niños utilizando diversas dosis y vías de administración: oral,[2] intramuscular,[3] rectal[4] y Nasal.[5]

El midazolam tiene un peso molecular de 325.77, posee en su fórmula un imidazol fusionado que es diferente de las benzodiazepinas clásicas. Gracias al nitrógeno en la posición 2 del anillo imidazólico, el midazolam puede formar con ácidos, sales hidrosolubles que dan soluciones acuosas estables y rápido metabolismo.[6] El pKa = 6.5 permite la preparación de sales hidrosolubles. La preparación parenteral usada en la práctica clínica es amortiguada a un pH ácido 3.5, en su preparación se excluyó el propilenglicol. A un pH fisiológico es altamente lipofílico, esto tiene numerosas consecuencias clínicas, en el plasma de sujetos sanos, el grado de unión oscila entre 96 a 97% y es independiente de la dosis y concentración plasmática.[7]

Los estudios doble ciego han demostrado que la preparación farmacológica mejora las condiciones de la inducción de la anestesia y el despertar. El anestesiólogo debe valorar el grado de desarrollo del niño, revisar la evolución y las características del mismo, el tipo de personalidad del paciente, los antecedentes y la actitud de la familia, todo lo anterior modificará los temores de los niños en edad pre-escolar y escolar. La situación ideal es aquella en que la relación establecida entre el anestesiólogo y el niño es tal que permita la colaboración, tranquilidad y no requiera necesariamente de medicación sedante, como preparación a una inducción suave que disminuirá la incidencia de alteraciones de conducta en el posoperatorio (pesadillas, terrores nocturnos).[8]

El uso de sedación preoperatoria en este grupo de edad puede ayudar a disminuir la ansiedad, minimizando el trauma psicológico en los niños. Las desventajas de las diferentes vías de administración incluyen dolor (vía intramuscular), lento inicio de acción (vía oral y rectal), recuperación lenta (vía oral); la vía nasal tiene la ventaja de una rápida absorción ya que el fármaco es colocado en un área ricamente vascularizada, pasando rápidamente al sistema circulatorio sin la desventaja de pasar por la circulación portal.[5, 9] La vía nasal ha sido descrita para el sufentanyl,[10] y con fines preanestésicos ha sido descrita en dos comunicaciones diferentes por Wilton,[5, 9] él y sus colaboradores emplearon dosis de 0.2 a 0.3 mgs/kg, reportando un inicio de acción a los 5 minutos con la primera dosis y a los 10 minutos con la segunda, la dosis propuesta en nuestro estudio es de 0.150 mg/kg, teniendo como base esta modificación las investigaciones de Foster y Gardaz en el que concluyen que 0.150 mg/kg deprimen la respiración en la misma magnitud que 0.300 mg/kg de diazepam, aplicados por vía endovenosa, sugiriendo como mecanismo de acción una menor respuesta al CO_2 y relajación muscular.[11]

MATERIAL Y METODOS

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación Clínica correspondiente y el conocimiento informado de los padres, se estudiaron 60 pacientes en edad pediátrica (pre-escolares y escolares), 38 del sexo masculino (63.3%) y 22 del sexo femenino (36.6%), con edades comprendidas entre 1.6 y 12 años, con una media aritmética de 5.06, peso entre 11 y 45 kilogramos, con medida aritmética de 21. Los pacientes fueron catalogados según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, dentro de la clase I, 50 pacientes, y 10 pacientes en la clase II. (Tabla I).

TABLA I
UNIVERSO DE TRABAJO

Variable			$\bar{X}$	Rango	
Edad (años)			5.96	1.6	12
Peso (kilos)			21.0	11	45
Sexo	F	22			
	M	38			
Estado físico	I	50			
	II	10			

n = 60.

El estudio fue realizado en el Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera" del I.M.S.S. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de alergias, rinitis crónica y con antecedentes medicamentosos a base de benzodiazepinas y anticonvulsivantes.

Antes de decidir si el paciente requería medicación preanestésica, se efectuó valoración del estado de ansiedad del paciente según la siguiente escala (cuadro II).

CUADRO II
CLASIFICACION DE LA ANSIEDAD
CONDICIONES DEL PACIENTE

Grado	
I	Agitado, se sujeta al familiar y llora.
II	Alerta, despierto, no se sujeta al familiar y puede ser llevado al quirófano sin llorar.
III	Calmado, sentado o recostado, despierto.
IV	Adormecido, ojos cerrados y responde al menor estímulo.
V	Dormido, no responde a estímulos.

Veinte minutos antes de iniciar la inducción anestésica se aplicaron 0.150 mg/kg de peso de Midazolam, por vía nasal, empleando un gotero en donde cada gota proporcionaba 0.3 miligramos, el procedimiento se realizó en presencia de los padres (10 casos) y los restantes 50 casos por uno de los padres, previa instrucción y

siempre bajo la vigilancia del anestesiólogo, hasta el quirófano.

Se repitió la valoración del estado de ansiedad a los 7 y 10 minutos después de la aplicación nasal del fármaco, transcurridos éstos se mostraron laminillas con dibujos animados (de acuerdo a edad y desarrollo del paciente), con el fin de que tratara de recordarlas y posteriormente valorar el grado de amnesia anterógrada, esta exploración se repitió 4 y 24 horas después de finalizado el procedimiento anestésico, en todos los casos se calificó el grado de amnesia según la siguiente escala (cuadro III).

CUADRO III
CLASIFICACION DE LA AMNESIA

Grado	Amnesia anterógrada
I	Total
II	Parcial
III	Ninguna
IV	No valorable

Se registraron la frecuencia respiratoria (FR), y tensión arterial media (TAM) no invasiva, en dos períodos, el primero que se consideró basal y el segundo preinductivo.

La inducción anestésica en ningún caso fue iniciada después de 20 minutos de aplicado el midazolam y se valoró el grado de cooperación o aceptación del procedimiento, (monitoreo, venopuntura en su caso, aceptación a la mascarilla y tolerancia a los gases anestésicos) y se le calificó de la siguiente forma:

CUADRO IV
CONDICIONES PREVIAS A LA INDUCCION

Resultado	Condiciones
Excelente	Sin miedo, cooperador, acepta fácilmente la mascarilla.
Bueno	Miedoso a la mascarilla, con persuación coopera.
Regular	Temor a la mascarilla, no se calma con persuación.
Malo	Pobre efecto, miedoso, combativo, llora vigorosamente.

Cuando fué necesario efectuar inducción anestésica por vía endovenosa se utilizó Propofol o Etomidato, dosificado de acuerdo a mgr/kg de peso, la inducción inhalatoria se efectuó con halotano y oxígeno.

El procedimiento anestésico-quirúrgico en ninguno de los casos fué mayor a los 90 minutos de duración. La recuperación anestésica fué calificada según la escala de Aldrete, al salir del quirófano, a los 0 minutos (ingreso a la sala de recuperación) y posteriormente a los 20 y 60 minutos.

Veinticuatro horas después del procedimiento anestésico se exploró al paciente en busca de reacciones locales en ambas narinas y se interrogó al paciente (cuando fue posible), familiares y registro de enfermería, en relación a efectos adversos sobre el SNC y en la esfera gastrointestinal.

En relación a la irritación local ésta se calificó de la siguiente forma:

CUADRO V
IRRITACION LOCAL

I	Ninguna
II	Leve
III	Moderada
IV	Severa

RESULTADOS

En la sala de peroperatorio se observó la actitud del niño y sus padres, posteriormente iniciamos la entrevista para corroborar los datos del padecimiento, motivo de la cirugía y valorar el estado de ansiedad, encontrando que en el Universo de Trabajo el 56.6% (34) de los pacientes se encontraban agitados. El 35% (21) se encontraban alertas y cooperadores y sólo el 8% (5) se encontraban calmados, aceptando la entrevista con sus padres, en la misma se hacía énfasis en el interés del médico hacia el niño y teniendo como objetivo principal el de ganarse la confianza del niño, destacamos que ningún paciente se encontraba adormecido o dormido (figura 1).

Al decidir la aplicación del fármaco, el anestesiólogo lo aplicó a 10 pacientes, y previa instrucción al familiar, éstos se encargaron de la aplicación en 50 pacientes, bajo la vigilancia del médico, en todos se ajustó la dosis a 150 ug/kg. Siete y diez minutos después se evaluó el grado se ansiedad, que presentó las siguientes modificaciones: 7 de los pacientes (11.6%) se encontraron agitados; 35 (58.3%) de los pacientes se mostraron alerta pero cooperadores, 16 de ellos (26.6%) se encontraban calmados. Diez minutos después el número de agitados se redujo a 5, el de alertas se modificó a 18%, y 35 pacientes (58.3%) se encontraban calmados, esta última evaluación coincidió con la separación del niño de sus padres, sólo dos de ellos estaban adormecidos, por lo que podemos concluir que esta separación fue fácil en 79.6% del total de nuestros pacientes. Figs. 2 y 3.

La última evaluación fue realizada en el quirófano, sin el apoyo afectivo de los padres, el niño contó con la presencia del anestesiólogo que se entrevistó con el niño y el anestesiólogo encargado del caso, los que en forma conjunta calificaron la respuesta del niño hacia el monitoreo, la inducción inhalatoria o la venopuntura para efectuar inducción endovenosa. La tolerancia al procedimiento fue excelente en 41 casos (68%), bueno en 12

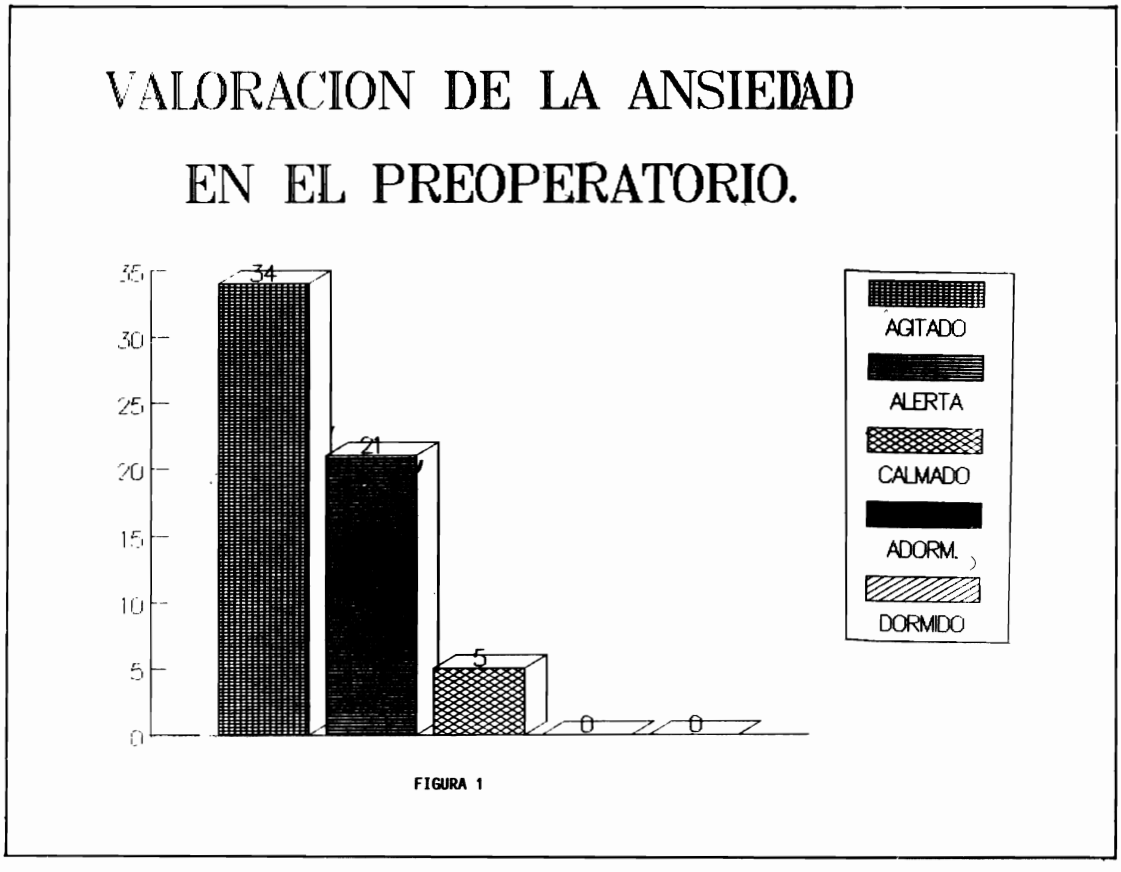

FIGURA 1

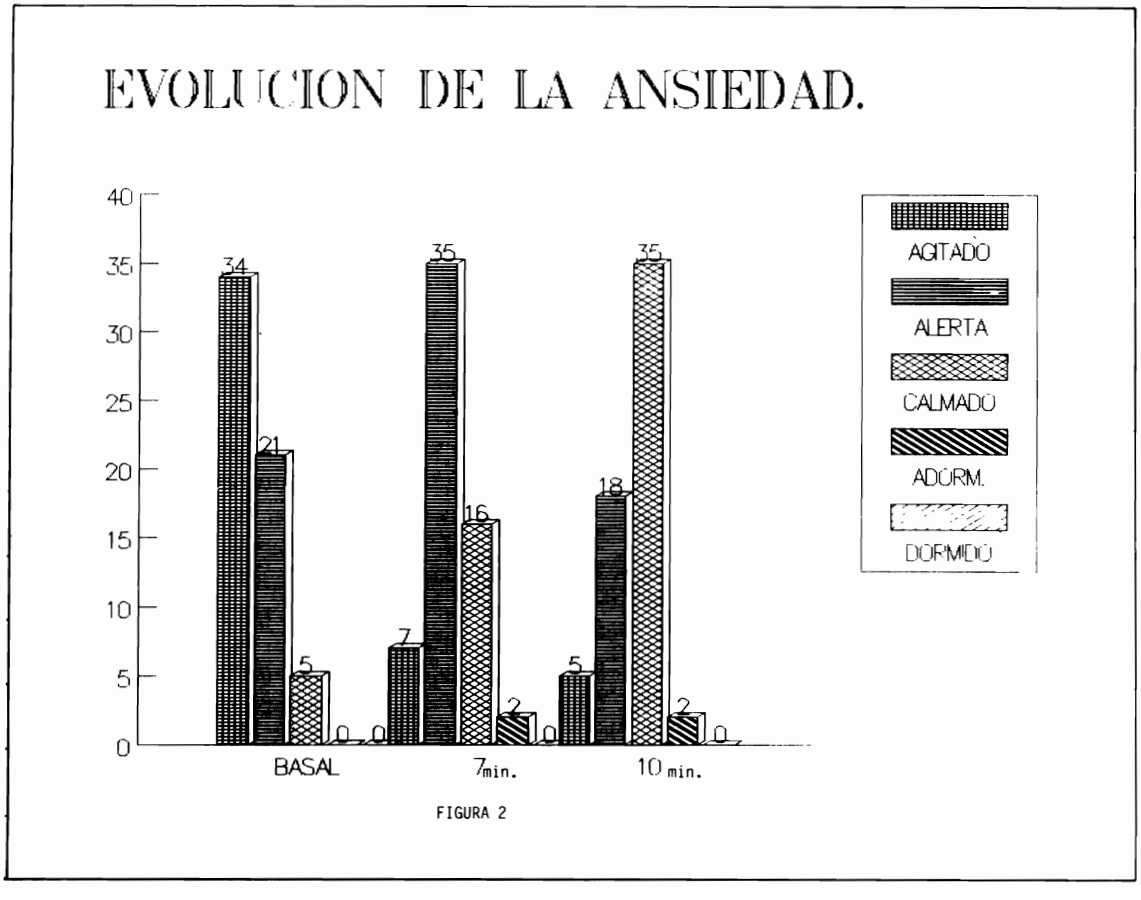

FIGURA 2

(20%), regular en 1 (2%) y malo en 6 (10%), figura 4.

Por lo que toca a la modificación de F.R., en dos períodos basal e inductivo, el comportamiento fue el siguente: (cuadro VI).

La diferencia entre el registro basal, mostró un $\bar{X}$ de 22.90 y el preinductivo de 22.10, con una $P > 0.01$, es decir sin significancia estadística (cuadro VI). En ningún caso se presentó apnea.

Las modificaciones en la F.C. encontradas en dos períodos diferentes del procedimiento no mostraron sig-

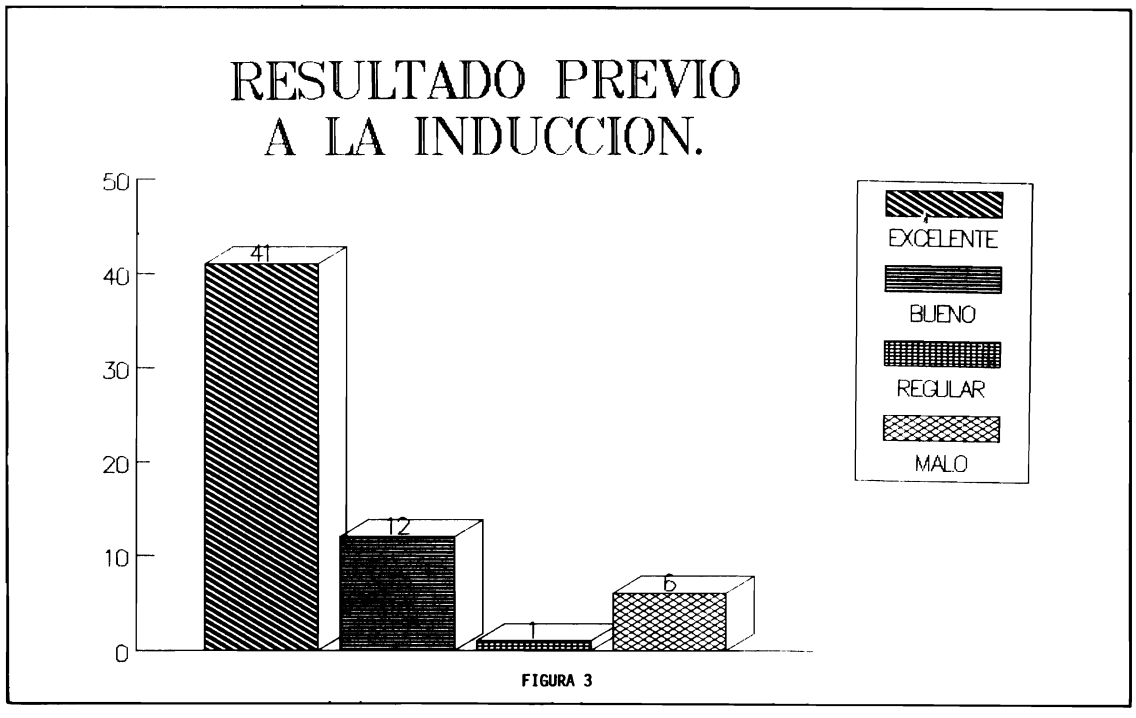

FIGURA 3

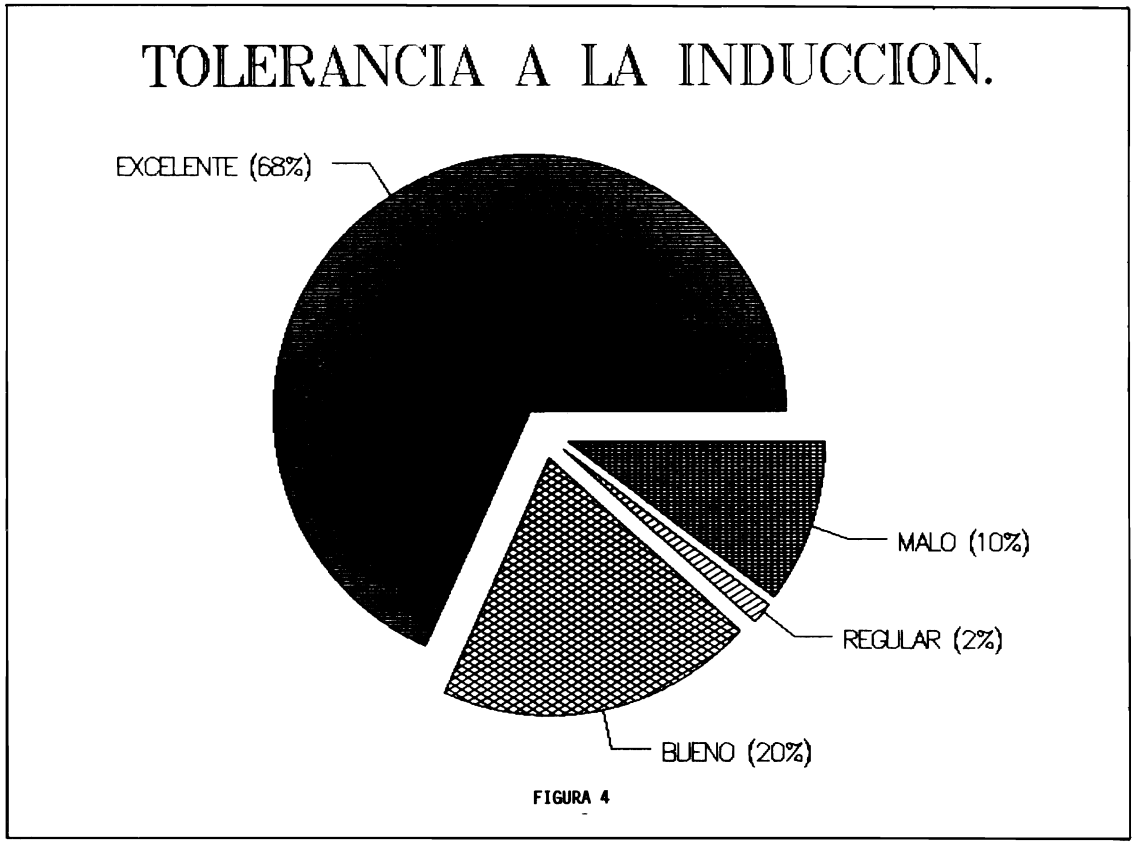

FIGURA 4

CUADO VI
ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

Etapas del estudio	$\bar{X}$	D.S.	E.S.	P
Basal	22.90	± 2.64	± 0.38	
Preinductivo	22.10	± 2.46	± 0.35	> 0.01

n = 60. t Student. $\bar{X}$ ± DS

nificancia estadística P > 0.001, ya que la diferencia entre la etapa basal y la preinductiva sólo hay una diferencia de 7 latidos por minuto (cuadro VII).

CUADRO VII
ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Etapas del estudio	$\bar{X}$	D.S.	E.S.	P
Basal	96.73	± 17.35	± 0.58	
Preinductivo	89.80	± 14.77	+ 0.62	> 0.001

n = 60 t Student. $\bar{X}$ ± DS.

El registro de la TAM con técnica no invasiva mostró los siguientes datos (cuadro VIII).

CUADRO VIII
ANALISIS ESTADISTICO DE LA T.A.M.

Etapas del estudio	$\bar{X}$	D.S.	E.S.	P
Basal	79.20	± 7.54	± 0.38	
Preinductivo	73.29	± 7.96	± 0.45	> 0.05

n = 60. t Student. $\bar{X}$ ± D.S.

La T.A.M. no mostró cambios significativos entre los dos períodos, basal y preinductivo ya que registró $\bar{X}$ 79.20 y 73.29, con una D.S. de ± 7.96 con una P > 0.05.

Se concluye que la administración del fármaco no indujo cambios significativos en los tres parámetros investigados.

La recuperación anestésica se evaluó según el método de Aldrete, al salir del quirófano, a los 20 y 60 minutos (cuadro IX).

En el momento de salir del quirófano 9 pacientes (15%) fueron calificados con 8, 28 pacientes (46.6%) se calificaron con 9, y 23 pacientes (38.3%) se calificaron con 10.

A los 20 minutos de finalizado el procedimiento anestésico y ya en la sala de recuperación fueron calificados en la siguiente forma: 8 pacientes con 9 y 52 con 10.

CUADRO IX
RECUPERACION ANESTESICA

Calificación de Aldrete	Al salir de de quirófano	20 min.	60 min.
7	0	0	0
8	9	0	0
9	28	8	1
10	23	52	59

n = 60

A los 60 minutos, 59 pacientes fueron calificados con 10 y sólo uno con 9.

La aplicación del fármaco en el preoperatorio no influyó en la recuperación anestésica.

Al investigar la amnesia anterógrada (24 horas después) encontramos (fig. 5) que 13 pacientes presentaron amnesia total, 11 de ellos la presentaron parcial, en 17 de ellos no fue posible valorarla en razón a su edad y 19 de ellos no presentaron amnesia. La entrevista se orientó a investigar alteraciones de la conducta y alteraciones del sueño, así como efectos adversos sobre el S.N.C. como son somnolencia, apatía, desorientación, confusión, disturbios visuales y cefalea, en la esfera gastrointestinal el interrogatorio se orientó a investigar sequedad de boca, náuseas y constipación. Encontrando que en ningún caso se presentó ninguno de los efectos colaterales mencionados.

DISCUSION

Desde 1960 Mushin[12] definió los objetivos de la premedicación anestésica: disminuir la ansiedad, los requerimientos anestésicos, proporcionar analgesia y reducir la salivación. En la actualidad la disminución de la ansiedad continúa siendo uno de los principales objetivos, lo que se logra con fármacos específicos.

La importancia de la información preoperatoria está bien ilustrada en el estudio efectuado por Agbert.[13]

En los niños el temor y la falta de información hace que se incremente la ansiedad y existe la posibilidad de complicaciones postoperatorias que pueden incluir trastornos de la conducta, por lo que el anestesiólogo debe conocer las características del desarrollo psicológico en las diferentes edades pediátricas.[8, 14] En sus estudios Gray[15] ha involucrado al sistema límbico en los estados de ansiedad, encontrando una sobreactividad en los momentos de ansiedad. Con el empleo de las benzodiazepinas se ha logrado disminuir la ansiedad en el paciente quirúrgico. El midazolam se ha empleado con esta finalidad utilizándose diversas vías para su administración, teniéndose como alternativa la vía nasal.[16]

Tradicionalmente los fármacos administrados por vía nasal se emplean para obtener efecto a nivel local, sin embargo la vía nasal proporciona una vía adecuada para la administración de fármacos que tienen efecto

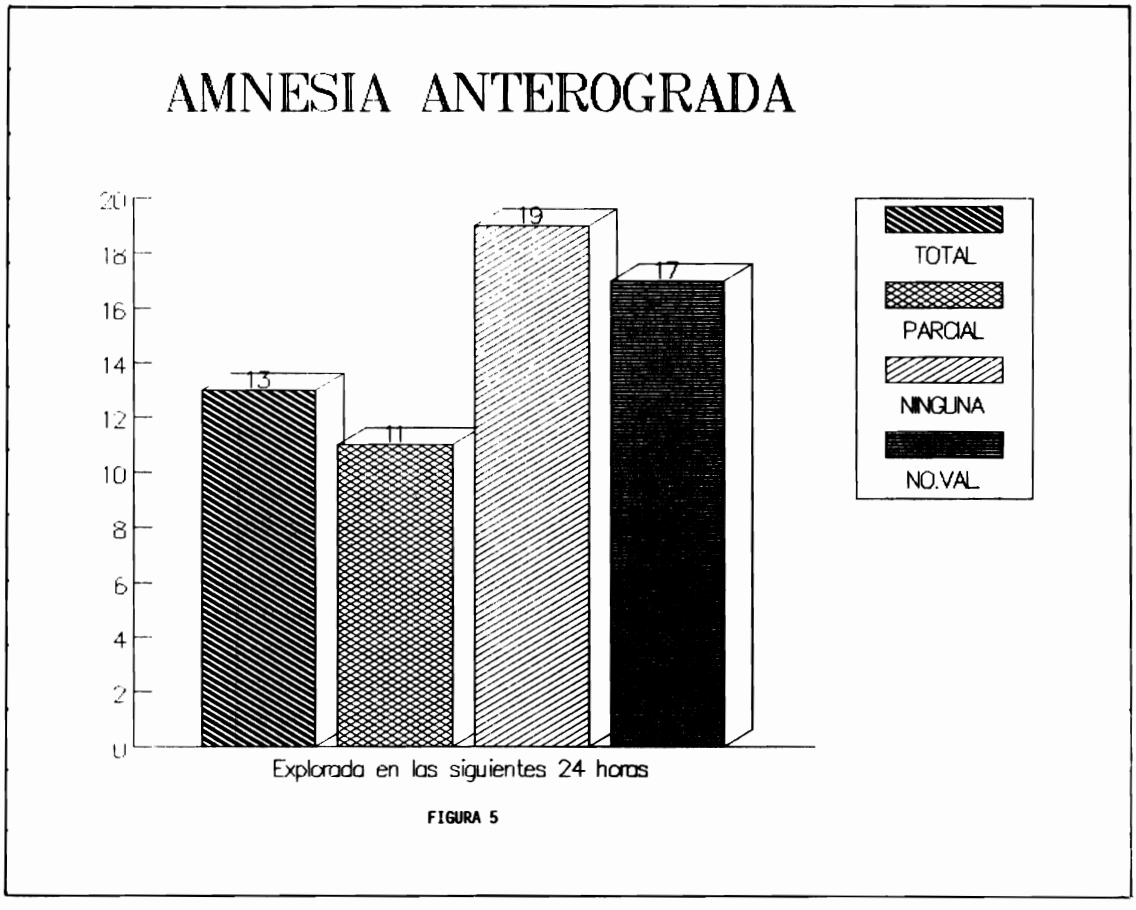

FIGURA 5

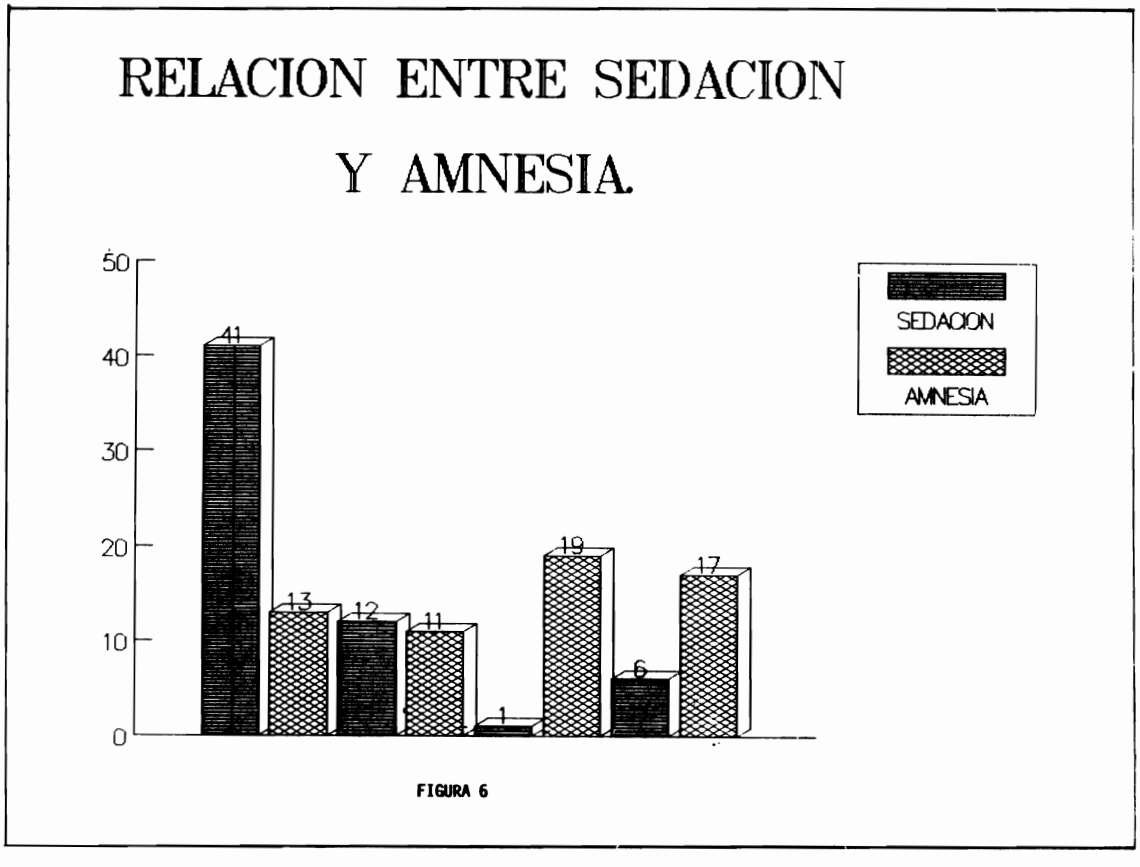

FIGURA 6

sistémico. Volúmenes controlados pueden ser aplicados dentro de la cavidad nasal ya sea como spray o gotas. El sitio donde se deposita el fármaco, así como el grado de depuración pueden tener influencia sobre la eficacia de la dosis recibida por el paciente. El desplazamiento de partículas efectuada por la mucosa ciliar de los cornetes hacia la nasofaringe tienen una velocidad promedio de 6 mm/min, posteriormente esta velocidad se incrementa. El arrastre desde la región nasal anterior que no es ciliada, es lenta debido a que el moco retarda el inicio del drenaje hacia la región ciliar.

En pacientes que tienen alteraciones de la función mucociliar (Sind. de Kartagener, Sind. de Sögien y Fibrosis quística), la depuración es lenta al igual que en pacientes con pólipos nasales, un resfriado común puede causar aumento o disminución de la depuración del fármaco, dependiendo si el paciente tiene congestión o escurrimiento nasal. El sitio de depósito del fármaco dentro de la cavidad nasal, depende del sistema y técnica de administración. Aoki y Crawley compararon la instilación y grado de depuración en relación a la aplicación de grandes volúmenes de soluciones en forma de spray o gotas nasales, encontrando que amplias zonas de las paredes de la cavidad nasal se cubrieron cuando se administraron gotas, independientemente del volumen administrado de 0.1 a 0.75 ml. Los grados de depuración fueron similares después de ambos métodos de administración. Para todos los volúmenes mencionados se aplicaron pequeños volúmenes de menos de 0.1 ml de una solución de albúmina marcada con Tc 99. Las preparaciones empleadas fueron en gotas o spray. Con una gota no se logran cubrir amplias áreas, esto se obtiene empleando 3 gotas, lo que equivale a la administración de volúmenes mayores. El spray tiende a depositarse en los sitios de impacto produciendo mayor localización. La depuración se efectúa durante el desplazamiento del material marcado desde la cavidad nasal hacia la faringe y estómago. La depuración es rápida con una vida media de 6 a 9 minutos, cuando se utilizó spray ésta fue más lenta, 30 minutos.

Al administrar fármacos por vía nasal deben considerarse los siguientes factores:

1. Métodos y técnica de aplicación.
2. Presencia de patología nasal.
3. Los fármacos administrados ya sea por acción local o sistémica deben alcanzar el sitio de acción y/o absorción.
4. Si se aplican grandes volúmenes, éstos pueden ser deglutidos.

La vía nasal ha sido utilizada para la administración de diversas drogas, así Henderson[10] reporta su experiencia con la administración de sufentanil en pacientes pediátricos obteniendo resultados satisfactorios, estos mismos resultados los obtuvo Helmers[17] en adultos. Wilton y cols. en 1988 emplearon el midazolam en la medicación preanestésica para sedación administrándolo por vía nasal en pacientes pediátricos; las dosis utilizadas fueron 0.2 mg/kg y 0.3 mg/kg encontrando el inicio de acción a los 5 minutos con la primera dosis y a los 10 minutos con la segunda, esto debido a que con esta dosis se requiere de mayor volumen para su administración, lo que ocasiona tos y estornudos y con ello expulsión de gran parte de la dosis proporcionada; Folksdorf,[18] Karl y cols.[19] con dosis de midazolam de 0.2 mg/kg obtuvieron buenos resultados. Slover administró dosis más elevadas 0.2, 0.4 y 0.6 mg/kg de peso sin reportar retardo en el inicio de acción con las dos últimas dosis, todas ellas estuvieron proporcioadas en un volumen de 0.12 cc/kg de peso, contrastando con el grupo de Wilton en los que se administró 0.2 ml/5 kg de peso para la dosis de 0.2 mg y 0.3 ml/5 kg para la dosis de 0.3 mg. En nuestro estudio empleamos una dosis de 0.150 mg/kg de peso con lo que obtuvimos un efecto sedante satisfactorio a los 7 minutos siendo elegida esta dosis teniendo en cuenta el trabajo de Foster[11] quien reporta que 0.150 mg de midazolam equivalen a 0.300 mg de diazepam y provocan depresión respiratoria cuando se administra IV, considerando que la mucosa nasal tiene una irrigación importante puede ser comparable a una ruta IV. El tiempo efectivo de sedación está relacionado con los datos reportados por Slover[20] concordando con los resultados reportados por Walbergh y cols.[21, 22] quienes encontraron que la concentración plasmática máxima del midazolam se obtuvo a los 10 $\pm$ 2 minutos, en relación a nuestro estudio puede deberse a que sus pacientes recibieron previo al midazolam, escopolamina, ocasionando sequedad de la mucosa nasal y con ello probablemente retardo en el inició de acción. Hay extensos estudios relacionados con la acción amnésica de las benzodiazepinas.[7, 23, 24, 25] En nuestro estudio encontramos que 40% de los pacientes (n = 24) presentaron amnesia.

En relación a variables cardiorespiratorias éstas se mantuvieron sin variaciones estadísticamente significativas. Se ha reportado depresión respiratoria con el uso de midazolam IM a dosis mayores de 0.2 mg/kg de peso como medicación preanestésica[1] o por vía IV tanto en adultos,[26, 27] como en niños[28] principalmente cuando se asocia al citrato de fentanyl, no encontramos referencias relacionando la vía nasal del midazolam y depresión respiratoria. En nuestro estudio clínicamente no se observó depresión de la respiración. Tampoco hubo evidencia de lesión de la mucosa nasal.

La recuperación postanestésica no fué alterada por el empleo de la benzodiazepina, lo que está de acuerdo con lo reportado por otros autores.[5, 20]

Consideramos que:

1. El midazolam por vía nasal es otra alternativa en la medicación preanestésica para el paciente pediátrico.
2. La dosis empleada de 0.150 mg/kg de peso produce su efecto máximo a los 7 minutos momento en que

el paciente puede ser separado de sus familiares.

3. Grandes volúmenes no se recomiendan ya que pueden ser deglutidos o expulsados.

4. Es bien tolerado por el paciente y no ocasiona alteraciones cardiovasculares o lesión de la mucosa nasal.

5. Siempre debe vigilarse al paciente después de su aplicación ante la posibilidad de depresión respiratoria.

6. No influye en el tiempo de recuperación postanestésica.

7. Debe valorarse su uso en pacientes con patología nasal ya que ésta puede interferir con la absorción del midazolam y alterar los resultados esperados.

REFERENCIAS

1. Charlton A J, Hatc D J, Lindahal S G E, Pnythyon J M, Norden N E. *Ventilation, ventilatory carbon dioxide and hormonal response during halothane anaesthesia and surgery in children after midazolam premedication.* Br J Anaesth 1986; 58:1234-1241.
2. Salrnivaara L, Lindgren L, Klemola M. *Comparison of choral hidrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaringological surgery.* Br J Anaesth 1988; 61:390-396.
3. Feld H L, Urquhart M L, Feaster W W, White P F. *Premedication in children: oral versus intramuscular midazolam.* Anesthesiology 1988; 69:A745.
4. Saint-Maurice E, Meistelman C, Rey E, Esteve C, de Lauture D, Olive G. *The farmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children.* Anesthesiology 1986; 65:536-538.
5. Wilton N T C, Leigh J, Rosen R D, Pandit V A. *Preanesthetic sedation of pre-school children using intranasal midazolam.* Anesthesiology 1988; 69:972-975.
6. Gereche M. *Chemical structure and propierties of midazolam compared with other benzodiazepines.* Br J Clin Pharmacol 1983; 16:155-165.
7. Reves J G, Fragan R J, Vinik R H, Greenblatt J D. *Midazolam pharmacology and uses.* Anesthesiology 1985; 62:310-324.
8. Warner E A, Jeffrey N A. *Sedación preoperatoria en niños.* En Bready LL, Brian S R, Ediciones Doyma. Decisiones en anestesia B.C. Decker, Inc. Philadelphia and Toronto, 1988.
9. Wilton N T C, Leigh J , Rosen D, Pandit V A. *Intranasal midazolam premedication in pre-school children.* Anesth Analg 1988; 67:S266.
10. Henderson J M, Brodsky D A, Fisher D M, Brett C M, Hertzka R E. *Preinduction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil.* Anesthesiology 1988; 68:671-675.
11. Foster A, Gardaz P J, Suter P, Gemperle M. *Respiratory depresion by midazolam and diazepam.* Anesthesiology 1980; 53:494-497.
12. Mushin W W. *Administration of drugs before anaesthesia.* Br M J 1960; 1:1558-1560.
13. Egbert D L, Battit E G, Welch E C, Marshall B K. *Reduction of postoperative pain by encoragement and instruction of patients.* N Eng J Med 1964; 270:825-827.
14. Korsch M B. *The child and the operating room.* Anesthesiology 1975; 43:251.
15. Gray A J. *The neurophyschology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system.* In Broadbent D E, Mc Gaugh J L, Mackintosh N J, Posner M I, Tuluinge, Weiskrantz L (eds) Oxford Psychology series. Clarendon Press New York 1982.
16. Rally F E. *Intranasal opiates: old route for new drugs.* Can J Anaesth 1989; 36:491-493.
17. Helmers H J H J, Noorduin H, Van Peer A, Van Leeuewnt L, Zuurmond A W W. *Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absortion and sedation.* Can J Anaesth 1989; 36:494-497.
18. Folksdorf W, Eick H C, Ambergei M. *Premedication in preschool children with oral, rectal, and nasal midazolam.* Anesth Analg 1991; 72:S297.
19. Karl H W, Keifer A T, Larach M G, Ruffle J M. *Nasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients: implications for intraoperative manegement.* Anesthesiology 1989; 71: A 1169.
20. Slover R, Dedo W, Schlesinger T, Mattison R. *Use of intranasal midazolam in children.* Anesth Analg 1990; 70: S337.
21. Walbergh E J, Eckhert J. *Pharmacokinetics of intravenous (IV) and intranasal (IN) midazolam in children.* Anesthesiology 1989; 71: A 1066.
22. Walbergh E J, Wills R J, Eckhert J. *Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration.* Anesthesiology 1991; 74:233-235.
23. Ghoneim M M, Mewald T. *Benzodiazepines and human memory: a review.* Anesthesiology 1990, 72:926-938.
24. Tamayo E, Muñoz R, Alvarez J F. *Midazolam aspectos farmacológicos y clínicos.* Rev Esp Anestesiol y Reanim 1990, 37: 81-94.
25. Veselis R A, Reinsel R, Alagesan R, Heino R, Bedford R F. *The EEG as a function of amnesia state.* Anesthesiology 1991; 74: 866-874.
26. Power S J, Morgan M, Chakrabarti M K. *Carbon dioxide response curves following midazolam and diazepam.* Br J Anaesth 1983; 55:837-841.
27. Bailey P L, Pace N L, Ashburn M A, Moll W J B, East K A, Stanley T H. *Frequent hipoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl.* Anesthesiology 1990; 73:826-830.
28. Yaster M, Nichols D G. *Midazolam-fentanyl intravenous sedation in children.* Case report of respiratory arrest. Pediatrics 1990; 86:463-467.