

Premedicación Oral en Niños: Una Comparación de dos Dosificaciones de Midazolam en Cirugía Ambulatoria

Mario Vidal Pineda Díaz*, Tomas Dector Jiménez**, Ma. del Carmen López Flores§, Ma. del Pilar González Guzman†, German Sánchez Rodríguez

RESUMEN

La medicación preoperatoria ha sido utilizada ampliamente en pacientes pediátricos que requieren de anestesia. El objetivo principal es el de producir sedación y ansiólisis, reducir el trauma emocional y facilitar la inducción de la anestesia. En este estudio se evaluó la efectividad de dos dosis diferentes de midazolam por vía oral previos a cirugía ambulatoria; 60 niños de 1 a 14 años recibieron midazolam a 0.50 o 0.75 mg/kg diluido en 5 ml de jugo de manzana, 35 minutos antes de la anestesia. Se le calificaron los niveles de sedación según la escala de Lawrence, la calidad de separación de los padres, el grado de cooperación durante la inducción de la anestesia inhalatoria, así como los efectos respiratorios (SpO_2) y eventos cardiovasculares. El grupo que recibió midazolam a 0.75 mg/kg alcanzó niveles altos de sedación desde los 15 minutos, así como la adecuada separación de su familia; únicamente el 6.6% presentó miedo a la mascarilla pero con persuasión cooperó, (mientras que con midazolam a 0.50 mg/kg la incidencia se elevó hasta 26.6%). En el postoperatorio se recuperaron más rápidamente los niños con midazolam a 0.50 mg/kg, sin embargo al final no hubo diferencias en ambos grupos; tampoco se registraron diferencias significativas en los parámetros cardiovasculares y respiratorios. El estudio muestra que una alta proporción de niños ambulatorios son tranquilizados antes de la inducción de la anestesia y que el midazolam por vía oral es una medicación preanestésica efectiva.

Palabras clave: Anestesia; paciente ambulatorio, pediatría; Benzodiazepinas: midazolam, premedicación oral.

SUMMARY

ORAL PREMEDICATION IN CHILDREN: A COMPARISON OF TWO DOSE SCHEDULES OF MIDAZOLAM IN PEDIATRIC AMBULATORY SURGERY

Preoperative medication is widely used for pediatric inpatients requiring anesthesia. The aims of administering such medication are to produce sedation and anxiolysis, reduce emotional trauma, and facility the smooth, quiet induction of anesthesia. We evaluated the effectiveness of two different doses of oral midazolam prior to ambulatory surgery. In this study 60 children, ages 1-14 years, received midazolam 0.50 or 0.75 mg/kg oral route mixed with apple juice (5 ml) thirty five mins. prior to anesthesia. A blinded observer noted the child's level of sedation, the quality of separation from parents, and the degree of cooperation with an inhalation induction of anesthesia; cardiovascular effects, and respiration (SaO_2). The group receiving 0.75 mg/kg showed increased sedation at the 15 mins time interval, as well as at the time of separation from their family, only 6.6% were good slight fear of mask, easily calm (vs 26.6% in the midazolam 0.5 mg/kg). In the postanesthetic recovery room there was no difference between groups. The effects of the preanesthetic medication on ventilatory or cardiovascular variables were no statistically different. The study show that a high proportion of unsedated children were calm at induction of anesthesia and that oral midazolam is an effective premedication in children for day-stay anesthesia.

Key Words: Anesthesia: outpatient, pediatric. Anesthetics: hypnotics: midazolam. Premedication, oral.

*Jefe del Departamento de Anestesiología, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). **Jefe del Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, §Anestesiólogo Adscrito al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. IMSS, †Residentes de III año de anestesiología del Hospital de Especialidades CMN. Siglo XXI. IMSS. Correspondencia: Mario Vidal Pineda Díaz. Departamento de Anestesiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

La atención a pacientes ambulatorios para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico se han incrementado progresivamente, esto requiere de una preparación general¹. El paciente pediátrico necesita una visita previa del anestesiólogo que incluya la medicación preoperatoria que ayude a disminuir la angustia, el miedo y la ansiedad al trauma que ocasiona la separación de los padres; por otra parte, debe facilitar la inducción de la anestesia, reducir las respuestas endógenas al estrés, el control de la actividad refleja y disminuir el consumo de anestésicos con una recuperación rápida de la conciencia^{2,3}.

Anteriormente se pensaba que la medicación preanestésica debería ser suprimida o minimizada en pacientes ambulatorios puesto que prolongaba el periodo de recuperación, actualmente con el advenimiento de drogas con características específicas para este tipo de procedimientos, han vuelto a utilizarse. Las benzodiazepinas han sido las drogas ideales en la medicación preanestésica como agentes ansiolíticos y amnésicos, que hacen que la evolución de un procedimiento anestésico-quirúrgico sea más placentero y seguro⁴⁻⁶.

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, hidrosoluble, de la familia de las imidazobenzodiazepinas, se absorbe rápidamente por vía oral con una vida media de 8 minutos, el tiempo de concentración plasmática máxima es de 30 minutos, con distribución de 10 minutos, con vida media de eliminación en pacientes pediátricos de 1.2 hrs. Se une a las proteínas plasmáticas en un 96%, del 30 al 50% del agente activo se metaboliza en hígado conjugándose con ácido glucurónico, eliminándose por vía renal. Su principal metabolito el a hidroximidazolam es activo y también tiene una vida media corta^{7,8}. El midazolam se ha administrado por varias vías para la medicación preanestésica en el paciente pediátrico, sugiriendo algunos autores que la vía oral es tan efectiva como las demás⁹⁻¹³; a dosis bajas tiene propiedades ansiolíticas y anticonvulsivantes, mientras que a dosis altas actúa como hipnótico y provoca amnesia anterógrada. Los efectos cardiovasculares son mínimos disminuyendo de 5 a 15% la presión arterial sin modificaciones en la frecuencia cardíaca, disminuyendo el consumo de oxígeno en miocardio y el metabolismo cerebral; la administración endovenosa no evita la depresión respiratoria cuando se asocia a morfínicos^{14,15}.

Debido a las variaciones anatómicas, fisiológicas y metabólicas de los pacientes pediátricos, las respuestas para abatir la ansiedad difiere de los patrones de dosificación estandarizados, esto se ha observado para la sedación con midazolam; por esto, el objetivo y justificación de este estudio fue la evaluación de dos dosis: la primera de 0.5

mg/kg de peso y la segunda de 0.75 mg/kg de peso por vía oral.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron sesenta pacientes pediátricos al azar programados para cirugía ambulatoria con una duración máxima de 90 minutos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social con estado físico ASA I-II, mayores de 10 kilogramos y de un año de edad en adelante; se solicitó el consentimiento de los padres previa explicación del estudio, además se solicitó la aprobación y autorización por el Comité de Investigación y Bioética local.

A todos los niños se les efectuó una valoración preanestésica previa al procedimiento quirúrgico para evaluación del estado de conciencia, estado físico y parámetros clínicos basales; el monitoreo clínico se efectuó para la frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial y cardioscopio en DII (Vitalert 1000), presión arterial sistémica, Frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (SpO₂, sensor digital-pulso-oxígeno Vitaler 1000).

En la sala preoperatoria los niños se dividieron en dos grupos para recibir la medicación preanestésica: treinta niños recibieron midazolam oral a dosis de 0.5 mg/kg en 5 ml de jugo de manzana; el otro grupo de 30 pacientes recibió midazolam por vía oral a dosis de 0.75 mg/kg en cinco ml de jugo de manzana. A partir de este momento se midieron los parámetros clínicos y nivel de sedación cada 5 minutos hasta su ingreso al quirófano (de 30 a 45 minutos después); en este momento, se calificó el grado de sedación y condiciones previas a la inducción de acuerdo a la Escala de Lawrence: I (malo) pobre efecto, temeroso, combativo, llora vigorosamente; II (regular) pobre efecto, temeroso, combativo, llora; III (bueno) temeroso a la mascarilla, con persuasión coopera y IV (excelente) sin miedo, cooperador, acepta fácilmente la mascarilla.

Los niños fueron inducidos por vía endovenosa con atropina a 0.01 mg/kg, citrato de fentanyl a 2 µg/kg y

Cuadro I
Condiciones de sedación previas a la inducción

Midazolam (Dosis)	Excelent	Bueno	Regular	Malo
0.50 mg	22	8	0	0
0.75 mg	28	2	0	0

Prueba exácta de Fisher (s)

Cuadro II
Evolución de la frecuencia respiratoria a las diferentes dosis de midazolam

Tiempo en minutos	DOSIS (0.5 mg/kg)	DOSIS (0.75 mg/kg)
0	20.83 ± 3.38	23.50 ± 5.90
5	20.33 ± 3.73	22.56 ± 5.80
10	19.20 ± 3.45	20.90 ± 5.00
15	18.03 ± 3.54	19.40 ± 4.09
20	16.90 ± 3.39	18.16 ± 4.02
25	16.50 ± 3.20	17.40 ± 3.93
30	16.10 ± 3.05	16.43 ± 3.90
35	15.63 ± 3.32	16.30 ± 3.95

propofol a 2.5 mg/kg. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano al 1.5% y oxígeno al 100% con control de la ventilación en sistema anestésico tipo Bain. Al finalizar la cirugía fue suspendido el anestésico, se evaluó el estado de recuperación de la conciencia de acuerdo a la siguiente escala: I no despierta con ningún estímulo; II dormido y despierta con estímulo importante; III dormido y despierta con facilidad; IV vigil con tendencia al sueño y V vigil. Por otra parte, se captaron los efectos o reacciones adversas. Los resultados fueron agrupados por promedios aritméticos, desviaciones estándar; los grupos fueron comparados mediante pruebas de tipo t de Student, prueba exacta de Fischer con una significancia estadística menor de 0.05.

RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo constituido por 60 pacientes pediátricos con edad promedio de 5 años, mínima de un año y máxima de 14; el peso promedio fue de 17.565 kilogramos con un rango de 10 a 43 kilogramos de peso corporal; treinta y ocho fueron masculinos y 22 femeninos. El estado físico fue: 58:I y 2:II según la ASA.

El grado de sedación y condiciones previas a la inducción según la escala de Lawrence, a los pacientes que se le administró la dosis de 0.75 mg/kg de peso, los resultados fueron excelentes en 28 pacientes y bueno en dos; mientras que con midazolam a dosis de 0.50 mg/kg, únicamente fueron excelentes en 22 niños y buenos en 8 pacientes, al ser comparados estadísticamente mediante prueba exacta de Fisher las diferencias fueron significativas (Cuadro I).

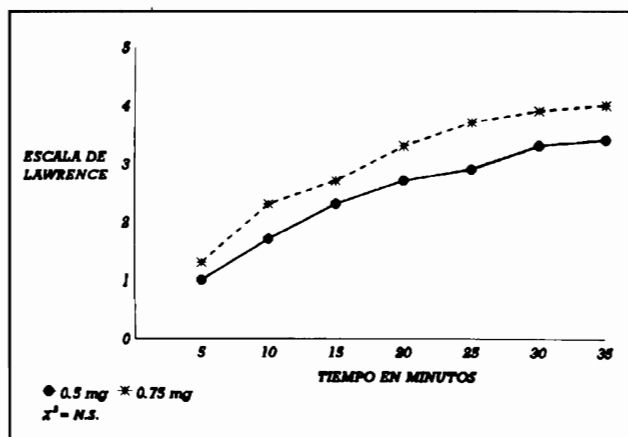


Figura 1. Evolución comparativa del estado de sedación según la Escala de Lawrence

La evolución preanestésica de la sedación de ambas dosis demostró lo siguiente: a los 15 minutos a la dosis de midazolam de 0.75, los niños se encontraban prácticamente en el grado III de la escala, mientras que el grupo de midazolam a la dosis de 0.5 mg/kg apenas sobrepasa el grado II de sedación; por otra parte, al pasar al quirófano a los 35 minutos, se apreció una mejor sedación a la dosis de 0.75 mg en forma progresiva, que si bien la dosis de 0.5 mg siguió la misma dirección, ésta fue más lenta y de menor calidad, por lo que al ser comparadas estadísticamente por medio de prueba de χ^2 en forma global, si hubo diferencias significativas (figura 1).

La recuperación del estado de conciencia se presentó más rápidamente en el grupo de midazolam a dosis de 0.5 mg/kg alcanzando su pico máximo entre los 25 y 30 minu-

Cuadro III
Modificaciones de la SpO_2 con dos diferentes dosis de midazolam

Tiempo en minutos	DOSIS (0.5 mg/kg)	DOSIS (0.75 mg/kg)
0	96.66 ± 1.32	96.73 ± 1.33
5	96.60 ± 1.35	96.23 ± 1.65
10	96.06 ± 1.20	95.10 ± 1.68
15	95.30 ± 1.36	94.60 ± 1.61
20	95.03 ± 1.29	94.06 ± 1.61
25	94.63 ± 1.47	93.33 ± 1.96
30	94.40 ± 1.52	93.20 ± 1.93
35	94.36 ± 1.54	92.96 ± 2.07

Cuadro IV
Modificaciones en la frecuencia cardiaca a dos dosis de midazolam

Tiempo en minutos	DOSIS (0.5 mg/kg)	DOSIS (0.75 mg/kg)
0	110.20 ± 19.78	107.10 ± 17.95
5	108.73 ± 18.90	105.46 ± 18.26
10	106.10 ± 19.28	102.60 ± 17.46
15	103.50 ± 19.58	100.93 ± 17.22
20	101.50 ± 18.50	98.96 ± 16.55
25	99.30 ± 18.42	96.23 ± 16.41
30	97.70 ± 17.73	95.00 ± 16.68
35	96.93 ± 17.33	93.80 ± 16.30

tos, mientras que en el grupo de midazolam a dosis de 0.75 mg/kg se registró una recuperación más lenta, manteniéndose estática entre los 10 y 25 minutos; por otra parte, a los 35 minutos se obtuvo una recuperación semejante, que si bien a los 25 minutos al ser comparados ambos grupos, sí hubo significancia estadística, al final del estudio los valores comparativos no fueron significativos (figura 2).

Como complemento del estudio, se evaluaron los parámetros cardiocirculatorios y respiratorios para determinar si existía repercusión por la sedación de midazolam. Al observar la evolución de la frecuencia respiratoria, se nota una disminución progresiva del número de respiraciones de ambos grupos, de tal manera que al comparar los valores basales con los finales si existen diferencias significativas; en el grupo de midazolam a 0.5 mg/kg la diferencia es de 5.2 respiraciones, mientras que

en el grupo de 0.75 son 7.2 respiraciones de diferencia, que al ser comparados por prueba t de Students si existen diferencias significativas; esto es la respuesta ventilatoria depende de la dosis de midazolam administrada. Sin embargo, al evaluar las modificaciones en la saturación de oxígeno durante el estudio en ambos grupos, los descensos no representaron límites peligrosos en el transporte de oxígeno, de tal manera que no tuvieron significancia estadística (Cuadros II y III).

La frecuencia cardiaca bajo el efecto de la sedación se modificó de la siguiente manera: con la dosis de 0.5 mg de midazolam de la cifra basal de 112 ± 19.78 latidos por minuto, descendió hasta 96.93 ± 17.33 latidos, con una diferencia de 13.27 latidos; mientras que con la dosis de midazolam a 0.75 mg/kg en que el promedio basal fue de 107.10 ± 17.95 latidos por minuto, a los 35' los valores descendieron hasta 93.80 ± 16.30 , también con una diferencia de 13.30 latidos; no obstante de las diferencias de latidos en los diferentes periodos del estudio, al ser comparados los grupos mediante prueba t de Student, no tuvieron significancia estadística (Cuadro IV). El comportamiento de la presión arterial media por el efecto del midazolam fue semejante, hubo un detrimento y progresivo en ambos grupos hasta en un 13.69% significativo (Cuadro V).

DISCUSION

Por más de 25 años, las benzodiazepinas han proporcionado una útil y segura ansiolisis farmacológica; las bases tradicionales de la medicación sobre analgésicos morfínicos han sido relegadas más o menos, puesto que la

Cuadro V
Modificaciones en la presión arterial a dos dosis de midazolam

Tiempo en minutos	DOSIS (0.5 mg/kg)	DOSIS (0.75 mg/kg)
0	94.36 ± 7.08	95.77 ± 6.31
5	93.48 ± 6.98	93.72 ± 6.95
10	89.11 ± 8.39	88.33 ± 7.24
15	85.55 ± 8.93	85.55 ± 7.84
20	83.66 ± 7.92	82.16 ± 7.39
25	82.77 ± 7.67	81.10 ± 6.81
30	81.55 ± 7.03	80.00 ± 6.72
35	81.44 ± 6.89	79.33 ± 6.85

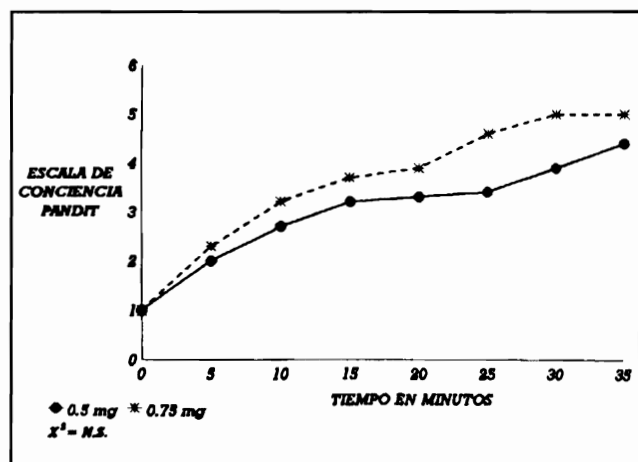


Figura 2. Evolución comparativa de la recuperación del estado de conciencia

ansiolisis guarda más importancia que la analgesia particularmente en el paciente pediátrico. El midazolam se ha utilizado para sedación preoperatoria por diferentes rutas de administración, algunas con desventajas que pueden ocasionar dolor, trauma psíquico, sabor amargo desagradable, etc. Sin embargo, la calidad de sedación es satisfactoria¹⁶⁻¹⁸. Se han realizado estudios comparativos en relación a vías de administración, así en 1984, Sjovell¹⁹ administra midazolam por vía oral a dosis mínimas de 0.2 mg/kg contra meperidina a 1 mg/kg de peso por vía intramuscular, su conclusión fue que la sedación proporcionada por midazolam fue de mejor calidad, que en el grupo de meperidina además se encontró un índice elevado de secreciones.

Saarnivara²⁰, administra también midazolam por vía oral a dosis de 0.4 a 0.6 mg/kg. 65 minutos previos a la inducción en pacientes pediátricos, sin embargo la calidad de ansiolisis se reporta como regular en niños menores de 5 años pero buena en mayores de 5 años. Feld y Cols, a partir de 1985 han realizado seguimiento de midazolam por vía oral en forma comparativa en pacientes pediátricos; en un primer estudio lo administra a dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg vía oral contra midazolam a 0.1 - 0.2 mg/kg intramuscular, se determinó que la dosis oral era más efectiva para sedación en pacientes ambulatorios²¹. Más adelante, diseñó un segundo estudio para definir la dosis más apropiada por vía oral de midazolam en niños, comparó las dosis de 0.5 y 0.75 mg/kg en edades de uno a diez años; observó que esta última dosis produjo excelentes condiciones de sedación, facilitando la separación de los padres y mejorando la calidad de inducción^{22,23}. Nuestros hallazgos en los resultados fueron semejantes en los niveles de sedación, confirmando que la dosis de 0.75 mg/kg de midazolam a los 20 minutos la calidad de sedación era excelente, no así con la dosis de 0.5 mg/kg que hasta después de los 30 minutos alcanzaba esta calidad.

El midazolam cuando se administra por vía oral presenta una biodisponibilidad limitada y disminuida, lo cual explica los requerimientos de altas dosis, ya que la absorción de las drogas está determinada por factores como superficie de absorción, flujo sanguíneo, estado físico de las drogas y concentración local; en el presente caso lo determina el paso de absorción. Payne y Cols, determinaron que la biodisponibilidad del midazolam a dosis de 0.15 mg/kg es del 27% por vía oral, mientras que a dosis de 0.45 a 1.0 mg/kg es del 15% como resultado de una absorción incompleta y de un extensivo primer paso metabólico²⁴. Por eso, cuando se retarda el inicio de la cirugía por más de 60 minutos y debido a la farmacocinética del midazolam, sus efectos desaparecen rápidamente y el estado de conciencia

retorna a niveles basales. Esto explica porqué Saarnivara²⁰ encontró diferente ansiolisis a dosis de 0.4 a 0.6 mg/kg de midazolam en niños por vía oral; por lo que recomendamos que cuando los niños reciban medicación preanestésica sea 30 minutos antes de entrar a cirugía.

La presentación de midazolam en solución o jarabe por vía oral no existe en el mercado, sin embargo, la solución de la presentación parenteral se ha utilizado, así como las tabletas pulverizadas para ser dosificadas y administradas en los pacientes pediátricos para la medicación preanestésica por vía oral. Como vehículo para dilución de la solución de midazolam se han utilizado jarabes dulces para requerir concentraciones aceptables y enmascarar su sabor irritante y amargo que presenta; la administración de pequeñas cantidades de líquidos (5 a 10 ml) a los niños no presenta riesgo significativo con respecto a la aspiración de contenido gástrico²⁵. Bosques y Gois utilizaron el midazolam disuelto en chocolate en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria con buena aceptación de la presentación de la medicación²⁶. Por otra parte, algunos de nuestros pacientes mostraron expresiones faciales sugiriendo que no era placentera, pero en general aceptaron la forma mezclada sin dificultad. Por esta vía de administración oral de midazolam no se han reportado efectos indeseables, únicamente un índice muy bajo de vómito postoperatorio^{27,28}. Los parámetros cardio respiratorios como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y oximetría presentaron descensos no significativos que nunca representaron peligro al paciente; sin embargo se han reportado depresiones profundas respiratorias con paro respiratorio²⁹⁻³⁰.

En conclusión, el midazolam administrado por vía oral representa una excelente alternativa para niños que requieren medicación preanestésica a dosis de 0.5 a 0.75 mg/kg, la calidad de sedación es adecuada, la recuperación de la conciencia es rápida.

No obstante que han existido combinaciones farmacológicas y diferentes vías de administración del midazolam para sedación, en la actualidad la vía oral se considera el mejor método.

REFERENCIAS

1. Berry FA, Jones PM, Fragen RJ. Preoperative assesment and general managment of outpatients. *Int Anesthesiology Clin.* 1982; 20: 3-8.
2. Bevan JC, Johnston C, Haig MJ, Tausignant G. Preoperative parental anxiety predices behavioral and emotional responses to induction of anesthesia in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 177-182.
3. Visintainer MA, Wolfer JA. Psychological preparation for

- surgical pediatric patients: The effect on children's and parents stress responses and adjustment. *Pediatrics* 1975; 56: 187-194.
4. Rita L, Selem FE, Mazurek A. Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: A double-blind controlled study with morphine. *Anesthesiology* 1985; 63: 528-535.
 5. Goldstein D, Dreber MC, Davis PJ, Knetchmon E. Double-blind comparison of oral transmucosal fentanyl citrate with oral meperidina, diazepam and atropine as preanesthetic medication in children with congenital Heart disease. *Anesthesiology* 1991; 74: 28-33.
 6. Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M. Benzodiazepines; A summary of pharmacokinetic properties. *Br J Anaesth* 1981; 11: 11-18.
 7. Reves JGZ, Fragen RJ, Vinik HR. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-324.
 8. Amrein R, Netzel W. Pharmacology of dromicum (Midazolam) and anaxate (Flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34. Sup. 92: 6-15.
 9. Karl HW, Rosemberg JL, Larach MG. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanyl for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 76: 209-215.
 10. Sain-Maurice C, Meistelman C, Rey E. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986; 65: 536-538.
 11. Wabergh EJ, Wilss RJ, Echert J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1989; 71: 8-10.
 12. Nicolson Sc, Betts EK, Jobes DR. Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 8-10.
 13. Weldon BC, Marcha MF, White PF. Oral midazolam in children; Effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg* 1992; 75: 51-55.
 14. Whitman JG. Resedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 70-74.
 15. Shaffer A, White PF, Uguhart ML. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71: 495-501.
 16. Saint-Maurice C, Landais A, Dellur M, Steve C. The use of midazolam in diagnostic an surgical short procedures in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: Sup 92: 39-41.
 17. Malinowsky JM, Lejus C, Servin F, Lepage JF. Plasma concentrations of midazolam after iv, nasal or rectal administration in childre. *Br J Anesth* 1993; 70: 617-620.
 18. Karl HM, Rosemberg JL, Larach MG. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 885-891.
 19. Sjoell S, Kanto J, Iilsalo E, Himberg JJ, Kangas L. Midazolam vs atropine plus petidine as premedication in children. *Anesthesia* 1984; 39: 224-228.
 20. Saarnivara L, Lindgren L, Flemola UM. Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedication in children undergoing otolaryngology surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 390-396.
 21. Feld LH, Negus JR, White PF. Oral midazolam optimal dose for pediatric premedication. *Anesthesiology* 1985; 71: A1054.
 22. Feld LH, Negus JR, White PF. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatient. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-834.
 23. Feld LH, Urquhart ML, White PF, Feasther VW: Premedication in children: oral versus intramuscular midazolam *Anesthesiology* 1989; 71: A745.
 24. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg B. The pharmacokinetics of midazolam in pediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-272.
 25. Splinter WN, Stewart JR, Muir JD. The effect of properative apple juice in gastric contents, thirst and hunger in children. *Can J Anaesth*. 1989; 36: 55-58.
 26. Bosques NG, Gois ACLM. Medicación preanestésica por vía oral con midazolam disuelto en chocolate, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anest* 1992; 15: 171-175.
 27. Parvis SJ, Foate JA, Vander WLT JH. Oral midazolam is an effective premedication for children having day-stay anaesthesia. *Anaesth Inten Care* 1992; 20: 9-14.
 28. Vander Walt JG, Jacob R, Murell D. The perioperative effects of oral premedication in children. *Anaesth Inten Care* 1990; 18: 5-10.
 29. Alexander CH, Teller LE, Gross JB. Slow injection does not prevent midazolam induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1992; 74: 260-264.
 30. Yastrer M, Nichols DJ, Wetrel RC. Midazolam-fentanyl intravenous sedation in children. Case report of respiratory arrest. *Pediatrics* 1990; 86: 463-466.