

ARTÍCULO ORIGINAL

**Eficacia del midazolam contra la ansiedad en niños de 1-3 años sometidos a cirugía**

**Effectiveness of midazolam against anxiety in children aged 1 to 3 years old who underwent surgery**

**Rosaevelyn Oriolo Estrada<sup>1</sup>, José Guillermo Sanabria Negrín<sup>2</sup>, Leonardo Oriolo Pérez<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Instructora. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Correo electrónico: evelyn@princesa.pri.sld.cu

<sup>2</sup>Especialista de Segundo Grado en Histología y Biología Celular. Dr. en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar y Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: joseg\_50@princesa.pri.sld.cu

<sup>3</sup>Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Titular de Embriología y Profesor Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: oriolo@princesa.pri.sld.cu

**Recibido:** 5 de enero del 2014.

**Aprobado:** 29 de abril del 2014.

---

**RESUMEN**

**Introducción:** cualquier acto quirúrgico crea ansiedad, sobre todo en niños, a lo que se añade la ansiedad parental por separación a la entrada al salón de operaciones.

**Objetivo:** demostrar la eficacia del midazolam jarabe para controlar la ansiedad en niños de 1-3 años que fueron sometidos a cirugía que requería anestesia general en el Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río, en el período 2008-2009.

**Material y método:** se realizó estudio de cohorte, longitudinal y prospectivo de casos y controles en niños. Treinta recibieron dosis de 0.5 mg/kg de peso, y 60 controles que no lo recibieron, previo consentimiento informado de los padres. Se midió tiempo de sedación, signos vitales, reacciones adversas y grado de satisfacción de padres y personal del salón de operaciones. Se calcularon frecuencias que fueron comparadas mediante  $X^2$ .

**Resultados:** la muestra resultó homogénea por sexo, edades y el tipo de cirugía a realizarse ( $p > 0,05$ ). La sedación se obtuvo desde los 10 minutos en (24 niños/30). La bradipnea fue el único efecto adverso observado en 7 niños. Los controles (100% taquipneicos y llorosos). El 76.7 % de los padres y el 100% del personal estuvo satisfecho con los efectos sedativos del midazolam.

**Conclusiones:** es la primera vez que se usa esta droga como premedicación anestésica en niños 1-3 años, y se demuestra la eficacia y efectividad, con escasas reacciones adversas y gran aceptabilidad y satisfacción por padres y personal de salud.

**DeCS:** Midazolam; Sedación consciente; Preescolar.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** any surgical procedure creates anxiety, especially in children, and also parental separation anxiety is added at the entrance to the operating room.

**Objective:** to determine the effectiveness of midazolam syrup against anxiety in children aged 1 to 3 years old who were undergoing surgery and requiring general anesthesia, in Pepe Portilla Provincial Pediatric Teaching Hospital of Pinar del Rio, in the period 2008-2009.

**Material and method:** a prospective, longitudinal and cohort study of cases and control was carried out in children (ASA I or II). Thirty received the syrup by drops, in a dose of 0.5 mg/kg, and 60 controls who did not receive it, under informed parental consent. Sedation period, vital signs, adverse reactions and degree of satisfaction of parents and staff of the operating room were measured. Frequencies compared using the chi-square test also calculated.

**Results:** the sample was homogeneous by sex, age and type of surgery performed ( $p > 0.05$ ). Sedation was obtained from 10 minutes on in 24 out of 30 children. Bradypnea was the only adverse effect observed with midazolam syrup in 7 children. The controls (100% tachypneic and crying children). 76.7% of the parents and 100% of the medical staff were satisfied with the sedative effect of midazolam.

**Conclusions:** this is the first time this drug has been used as a premedication in children aged 1 to 3 years old, and the effectiveness and efficacy has been proved, with few adverse and wide acceptability and satisfaction by the parents and the medical staff.

**DeCS:** Midazolam; Conscious sedation; Preschool child.

---

## INTRODUCCIÓN

Se conoce que cualquier acto quirúrgico conlleva riesgos y crea ansiedad. Cuando se trata de niños la situación se complica aún más, la ansiedad es doble. La del propio niño y la de los padres, lo que crea un círculo vicioso al transmitir estos a los primeros su ansiedad y su preocupación por lo que pudiera pasar. Sería por tanto, deseable suprimir todos estos malestares a los pequeños y mejorarles su condición de vida pre-quirúrgica, sobre todo en el momento de entrar el salón de operaciones. Cuanto más tranquilos entren al salón, más rápido se harán todos los procedimientos de anestesia, se lograría mejor empatía en el binomio personal de salud-niño.

La sedación preanestésica es fundamental para el buen desarrollo del acto quirúrgico. Esta incluye: alivio de la ansiedad, sedación, analgesia, amnesia, disminución de la respuesta del sistema nervioso simpático y disminución de los requerimientos anestésicos. Se han desarrollado y utilizado técnicas farmacológicas y no farmacológicas en el preoperatorio para disminuir la ansiedad y mejorar la cooperación de los pacientes en edad pediátrica antes de la cirugía.

Existen drogas que pueden mejorar la calidad preoperatoria y operatoria de los niños, y preadolescentes.<sup>1</sup> Algunas de las técnicas incluyen premedicación sedante y presencia parental durante la inducción. Esas técnicas pueden usarse solas o en combinación para obtener el efecto deseado. Entre las drogas utilizadas se encuentran las benzodiazepinas, las más usadas en niños antes de proseguir los procedimientos anestésicos. Su uso se basa en la fácil administración, el efecto predecible y la historia de larga data de seguridad. Entre ellas, se citan al diazepam y al midazolam.<sup>2</sup>

El midazolam por vía oral ha sido usado desde 1992, y se plantea que tiene ventajas, como su comienzo y confiable instauración, ansiolisis y mínimos efectos adversos, y mínima demora para la recuperación después de la anestesia. Otras ventajas planteadas incluyen reducción en la incidencia de delirium inducido por sevoflurane y reducción en la hipotermia perioperatoria.<sup>3</sup>

En el Hospital Pediátrico Docente Provincial "Pepe Portilla" de Pinar del Río sólo se cuenta con premedicación una vez dentro de la sala de preoperatorio y tanto el niño como la madre sufren, entre otras cosas, de estrés de separación. Se recibe entonces un niño irritado, llorando, a quien se hace difícil la canulación venosa y acumula secreciones respiratorias por el llanto. Entonces ¿Cómo contribuir a mejorar la calidad preanestésica de los niños que sufrirán alguna operación quirúrgica?

El objetivo de este trabajo es demostrar la eficacia, efectividad y eficiencia del midazolam como premedicación anestésica en niños de 1 a 3 años.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó una investigación desarrollo de tipo intervención-acción, de cohorte, longitudinal y prospectiva de casos y controles para demostrar la eficacia y efectividad del midazolam jarabe en la premedicación anestésica de niños de 1-3 años que iba a sufrir de cirugía electiva o de urgencias en el Hospital Pediátrico Docente Provincial de Pinar del Río "Pepe Portilla" en el período de 2008 a 2009.

El universo estuvo constituido por los niños de 1 a 3 años de edad, que van a ser sometidos a cirugía tanto electiva como de urgencias, siempre que fueron clasificados como ASA I o II.

Para la muestra se seleccionaron 90 pacientes consecutivos, que fueron repartidos en dos grupos según consentimiento informado de los padres. El primer grupo llamado caso, fueron los niños del universo cuyos padres consintieron en la premedicación con el midazolam ( $n_1 = 30$ ). El segundo grupo, denominado control, quedó constituido por los niños cuyos padres no consintieron al uso del midazolam en jarabe, y que fueron tratados siguiendo la técnica rutinaria del hospital en cuestión ( $n_2 = 60$ ).

Los niños premedicados (casos) recibieron una dosis de 0,5 mg/kg de peso, y la presentación del jarabe contenía 1 mg/ml. Todos los niños fueron anestesiados posteriormente con tiopental y fentanil.

### **Variables y su operacionalización**

Edad en años cumplidos: variable cuantitativa discreta. Indicador: frecuencia absoluta y relativa porcentual de cada edad.

Sexo: se tuvo en cuenta el sexo biológico: cualitativa nominal, dicotómica (masculino, femenino). Indicador: frecuencia absoluta y relativa porcentual de niños operados según sexo.

Tipo de cirugía: variable cualitativa nominal, dicotómica: dada como electiva o de urgencia. Indicador: frecuencia absoluta de niños que sufrieron uno u otro tipo de cirugía.

Ansiolisis preanestésica a los 10 y a los 15 minutos. Variable cualitativa nominal dicotómica: respuesta: sí, no. Indicador: frecuencia de niños sedados a los 10 y a los 15 minutos en el grupo de casos. No se aplica al control.

#### *Signos vitales.*

Pulso: variable cuantitativa discreta que se da en pulsaciones o latidos por minutos. Clasificado en taquicardia cuando era  $> 120/\text{min}$  o de bradicardia cuando era  $< 80/\text{min}$ . Indicador: frecuencia absoluta y relativa porcentual.

Frecuencia respiratoria: variable cuantitativa discreta dada en inspiraciones. $\text{min}^{-1}$ . Se clasificó en bradipnea cuando era menor de 12 respiraciones por minuto o de taquipnea cuando era mayor de 16 respiraciones por minuto. Indicador: frecuencia absoluta y relativa porcentual.

Los signos vitales se midieron antes y de la premedicación y a los 10 y 15 minutos.

Sedación: se midió a los 10 minutos y después de los 10 minutos. Se utilizó la escala analógica visual de 0-10 para medirla, donde 10 es la máxima sedación, con vigilia. Indicador: frecuencias absolutas y relativas porcentuales de niños premedicados que tuvo sedación efectiva en los dos momentos.

Reacciones adversas; variable cualitativa nominal, primero dicotómica: presencia, ausencia. Luego se desglosa en el caso de presencia como una variable politómica en dependencia de las reacciones que aparecieron. Indicador: frecuencia de reacciones adversas del total de niños, y tipo de reacciones según frecuencia absoluta y relativa.

Satisfacción de médicos y padres: variable cualitativa nominal dicotómica, dada en respuesta positiva o negativa. Indicador: frecuencia absolutas y relativas porcentuales de respuestas positivas y negativas.

Fuentes de información: historia clínica anestésica y encuestas aplicadas a los padres y médicos.

Procesamiento de la información: los datos, luego de recogidos fueron llevados a base de datos automatizada del paquete estadístico Excel 2007. Se resumieron

posteriormente tablas simples de frecuencias absolutas y relativas porcentuales, y en tablas de contingencia de 2 x 2.

Las frecuencias absolutas se compararon mediante el estadígrafo  $X^2$  al 95 % de certeza, y las medias mediante la prueba de la test de Student para muestras dependientes o independientes, según el caso, siempre al 95 % de certeza.

Bioética: condición sine qua non fue la aplicación del consentimiento informado a los padres para lograr la premedicación anestésica con el jarabe de midazolam. Además se les comunicó que los niños serían operados según el esquema establecido en el hospital, sin importar el tipo de premedicación. Que ellos son libres de decidir si se suministraba la nueva premedicación o no, explicando siempre las ventajas y desventajas.

## RESULTADOS

Las frecuencias de varones y hembras en ambos grupos fueron similares. ( $X^2 = 0.09$ ; gdl = 1;  $p = 0.77$ ) La frecuencia de las edades totales entre ambos grupos no mostraron diferencias significativas ( $X^2 = 1.56$ ; gdl = 2;  $p = 0.46$ ). (Tabla 1 )

**Tabla 1.** Distribución de frecuencias de los casos con sirope de midazolam y los controles según edad y sexo. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". 2008-2009

EDAD	CASOS				CONTROLES			
	Masculinos		Femeninos		Masculinos		Femeninos	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Años Cumplidos								
1	5	33,3	3	20,0	7	21,9	3	10,7
2	4	26,7	7	46,7	10	31,3	13	46,4
3	6	40,0	5	33,3	15	46,9	12	42,9
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas de anestesia y encuestas.

Esto demuestra la homogeneidad de la muestra extraída y la no diferencia en cuanto a variables demográficas entre los dos grupos de tratamiento. Se muestra la frecuencia del tipo de cirugía a la que fueron sometidos los niños en los dos grupos de tratamiento. (Tabla 2)

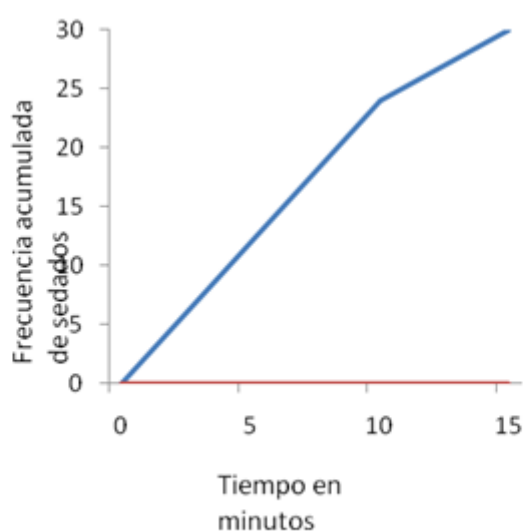
**Tabla 2.** Distribución de casos y controles según tipo de cirugía.

Operación	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Electiva	26	86,7	50	83,3
Urgente	4	13,3	10	16,7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas de anestesia y encuestas.

En ambos grupos, la mayoría de los pacientes fue sometida a cirugía electiva, sin diferencia significativa entre ambos. Se empleó la probabilidad exacta de Fisher para dos colas ya que hay una frecuencia esperada menor de 5. ( $p = 0.76$ ). Esto refuerza más la homogeneidad de las muestras y que no existió sesgo de selección.

En cuanto a la sedación preanestésica en el grupo que recibió midazolam (jarabe) se encontró que a los 10 minutos, 24 niños estaban sedados y a los 15 minutos en el resto se logró el objetivo, y los niños fueron al salón tranquilos. (Figura 1)



**Fig. 1.** Frecuencias acumuladas de niños sedados con midazolam jarabe.

Es decir, se logró el 100 % de casos sedados ya a los 15 minutos de la administración del jarabe. En cuanto a los parámetros vitales, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en casos y controles se encontró que el 100 % de los niños antes de la premedicación presentaba taquicardia, como ocurría en los controles, pero a los 10 minutos solamente uno de los niños premedicados la presentaba. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Signos vitales en casos y controles. (midazolam jarabe).

Signos vitales	Casos antes		Casos 10 min		Casos 15 min		Controles	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Taquicardia	30	100	3	10	-	-	60	100
Bradipnea	-	-	5	16,7	7	23,3	-	-

**Fuente:** Historias clínicas de anestesia y encuestas.

Se encontró disminución de la frecuencia cardiaca con la premedicación en el 90 % de los casos a los 10 minutos, y en el 100 % a los 15 minutos, mientras la disminución de la frecuencia respiratoria se observaba al final de la premedicación en el 23.3 % de los casos. Los controles todos tuvieron taquicardia a la entrada al salón de operaciones, y ninguno tuvo bradipnea, como era de esperarse, por el contrario todos estaban taquipneicos y llorosos.

La anestesia operatoria mostró variaciones. En los casos solamente fue necesario utilizar dosis mínimas de anestesia, mientras en los controles el 66.7 % (40/60) tuvieron que ser premedicados antes de la inducción. En el resto se hizo la inducción normal. Todos estos niños del grupo control necesitaron de las dosis máximas de agentes anestésicos (tiopental y fentanil).

Entre las reacciones adversas de los niños que recibieron el midazolam, se presentaron bradipnea y náuseas, aunque en bajas frecuencias (Tabla 4)

**Tabla 4.** Reacciones adversas detectadas en casos y controles.

Reacciones	Casos n = 30		Controles n = 60	
	No.	%	No.	%
Bradipnea	7	23,3	-	-
Despertar demorado	-	-	43	71,7
Taquicardia	-	-	60	100
Secreción respiratoria	-	-	60	100
Náuseas	3	10	-	-

**Fuente:** Historias clínicas de anestesia y encuestas.

En la se muestra el grado de satisfacción de los padres y del personal del salón de operaciones por el uso del jarabe de midazolam en los casos. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Encuestas sobre satisfacción a padres y personal del salón de operaciones. (Midazolam jarabe.)

Encuestas	Satisfacción			
	Si		No	
a	No.	%	No.	%
Padres	23	76,7	7	23,3
Personal	8	100	-	-

**Fuente:** Historias clínicas de anestesia y encuestas.

Los padres que no estuvieron satisfechos manifestaron reservas por temor de que les sucediera algo a los niños al estar sedados antes de la operación. En cuanto al personal, todos manifestaron las ventajas de la sedación, al recibir niños tranquilos y fácilmente manejables.

## DISCUSIÓN

Primero que todo es necesario señalar que la utilización de un grupo estrecho de edades y la presencia de dos controles por cada caso, ayudó a minimizar el sesgo por muestreo.

El midazolam es una benzodiazepina que posee un anillo imidazólico que lo diferencia de las clásicas benzodiazepinas y le confiere estabilidad en soluciones acuosas y un rápido metabolismo de la droga.<sup>2,4</sup> La dosis estándar de midazolam oral necesaria para obtener ansiolisis satisfactoria en niños es de 0,5- 0.75 mg/kg y puede prepararse mezclando la forma intravenosa de midazolam con una variedad de soluciones con sabor agradable para atenuar su sabor amargo<sup>2, 4</sup> y con un pH menor que el intravenoso, lo que altera favorablemente su bioaccesibilidad.<sup>5, 6</sup>

Se han comparado diversas dosis y rutas. La ansiolisis y la sedación se obtenían a los 10 minutos de su aplicación, y la duración de la ansiolisis era de 40-45 min. No había diferencias en el tiempo de recuperación, las náuseas, la emesis, o los eventos respiratorios entre cualquiera de los tres grupos.<sup>7-13</sup> Entonces, la decisión de utilizar el jarabe de midazolam está debidamente justificada.

En otros trabajos se han usado otras mezclas, que incluyen paracetamol,<sup>6</sup> ketamina<sup>14-17</sup> así como otras rutas, como lidocaína intranasal y midazolam,<sup>14</sup> que han mostrado también ser efectivas plantean que la rápida sedación, la seguridad de usos, y algún grado de amnesia son de las acciones deseables como agente de sedación en los niños, por lo que el midazolam es recomendado en procedimientos dentales.<sup>9</sup>

Se decidió la vía oral, por ser la forma más vieja y económica de todas las rutas de administración de drogas. Es el método más aceptado y el más fácil. Entre otras ventajas, además de la aceptación están el no requerir entrenamiento, usar mínimo de equipos, y baja incidencia de reacciones adversas. Desde el punto de vista de los pacientes, la ventaja principal es el evitar una inyección con sus riesgos inherentes y sus efectos psicológicos, que pueden aumentar su malestar, por ejemplo con una vena punción o una administración intramuscular.<sup>11</sup> Otros autores plantea que la vía intranasal con atomizadores debe preferirse.<sup>18</sup>



El mecanismo de acción de esta droga es bien conocido, y su acción sobre receptores específicos GABA del sistema nervioso central (SNC), aunque también estos receptores se han encontrado en el corazón y el músculo esquelético, pero con predominio en el SNC. Por otra parte, la baja incidencia de depresión respiratoria como se demostró también en este trabajo (tabla 4) puede estar relacionada con la baja densidad de los sitios de unión en el tallo cerebral. Es necesario recordar que la afinidad de estos receptores por el midazolam es el doble de la que existe para el diazepam.<sup>1, 4</sup>

Se planteó que dado que la percepción intelectual de los niños es limitada, la visita preoperatoria por un anestesiólogo solo raramente puede ayudar a liberar a los pequeños pacientes del miedo y la intranquilidad antes de una cirugía electiva. El objetivo y meta primarios de la premedicación por tanto deben ser quitarles la ansiedad y los niños necesitan agentes ansiolíticos. Pero la utilización de otras rutas casa dolor, miedo y malestar en los niños, como se ha comprobado.<sup>13</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que eleva el umbral del dolor en el paciente. No significa que sea analgésica, sino que el paciente parece alcanzar un estado de indiferencia. En este estado alterado muchos pacientes son menos perturbados por estimulación ligera de una noxa que de otra manera sería estresante. Comparado con otros depresores del SNC tales como los barbitúricos y opioides, las benzodiazepinas tienen influencia mínima sobre la respiración y la función cardiovascular.<sup>1, 4</sup>

El perfil de efectos adversos de las benzodiazepinas es mínimo. Solo hay compromiso respiratorio y depresión del SNC cuando ocurre sobredosis. La depresión respiratoria se manifiesta como severas alteraciones de la conciencia, que van desde respuestas débiles e inapropiadas a las órdenes verbales o la estimulación hasta la pérdida de la conciencia. La depresión respiratoria requiere de intervención y es una indicación de que ha ocurrido sobredosis.

Absorción: se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de su administración oral. La somnolencia aparece a los 15 minutos después de la dosis oral, con picos dentro de los 30-90 min.<sup>13</sup> En la serie los resultados de la somnolencia se apreciaron desde los 5 minutos de su administración, y el 100 % alcanzó la misma antes de los 15 minutos (Figura 1 )

Además, se conoce que el midazolam tiene una vida media de distribución corta, de varios minutos por el efecto de gasto en tejido adiposo. El regreso a los valores de base es de 1,5 horas después de la inyección intravenosa y de 2 horas después de la administración oral,<sup>13</sup> se obtiene una recuperación excelente después de pasado su efecto sedante.

Es la primera vez que se usa el jarabe de midazolam como premedicación anestésica en niños de 1 a 3 años en Pinar del Río. Se demostró la eficacia del mismo, al obtener la sedación pre-operatoria, estabilidad de los signos vitales, escasas reacciones adversas, menor gasto de medicamentos anestésicos y aceptabilidad por padres y personal del salón de operaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez B LM, Ocampo A, Orozco A, Caicedo SJ. Efficacy of anesthetic premedication in pediatric patients using oral midazolam and acetaminophen. Observational study. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 2013 Jan-Mar, 41(1): 4-9.
2. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008 118 (2): 69-86.
3. Toyota K, Sakura S, Saito Y, et al. The effect of pre-operative administration of midazolam on the development of intraoperative hypothermia. *Anaesthesia*. 2004; 59: 116-121.
4. Barredo Garcés C, Camacho Assef V, Ortiz Martínez N. Medicación preoperatoria en niños. *Mediciego*. 2006; 12 Supl. 2.
5. Shrestha S, Shrestha BR. Oral administration of intravenous solution of midazolam mixed in syrup of paracetamol is an effective way of premedicating children undergoing surgery under general anaesthesia. *Kathmandu University Medica J*. Oct-Dec 2007 5(4): 449-455.
6. Sarhan MM, Aldehayat GS. Preanesthetic medication using oral midazolam in children undergoing tonsillectomy under general anesthesia. *RMJ*. 2011; 36(4): 237-268.
7. Alzahrani AM, Wyne AH. Use of oral Midazolam sedation in Pediatric dentistry: a Review. *Pakistan Oral & Dental Journal*. 2012 Dec; 32(3): 444-455.
8. Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D, Seidel K. A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam. *Annals of Emergency Medicine* 2011 oct 58(4): 323-329.
9. Mekitarina Filho E, Brunow de Carvalho W, Elias Gilio A, Robinson F, Mason KP. Aerosolized Intranasal Midazolam for Safe and Effective Sedation for Quality Computed Tomography Imaging in Infants and Children. *J Ped* 2013 oct; 163 (4): 1217-1219.
10. Ghali AM, Mahfouz AK, Al-Bahrani M. Preanesthetic medication in children: A comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam. *Saudi Journal of Anaesthesia* 2011 Oct-Dec 5 (4): 387-391.
11. Ózcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anest*. 2011 Apr; 25(2): 184-8.
12. Barkan S, Breitbart R, Brenner-Zada G, Feldon M, Assa A, Toledano M, Berkovitch S, Shavit I. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral midazolam plus oral ketamine for sedation of children during laceration repair. *Emergency Medical Journal* 2012.
13. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, Ruggiero A, Pierrri F, Barbi E, Barone G, Riccardi R. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child*. 2011; 96:160-163.

14. Akin A, Bayram A, Esmoğlu A, Tosun Z, Aksu R, Altuntas R, Boyacı A. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2012 sep; 22(9): 871-876.
  15. Sheta SA, Al-Sarheed MA, Abdelhalim AA. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. *Pediatric Anesthesia* 2013.
  16. Taghipor Anvari Z, Sehibani S, Imani F, Sheibani S. Comparison of three oral premedication dextrometorphan, diphenhydramine and midazolam in pediatric eye exam under anesthesia. *J Anesth & Pain*. 2011; 2(5): 9-17.
  17. Barkan S, Breitbart R, Brenner-Zada G, Feldon M, Assa A, Toledano M, Berkovitch S, Shavit I. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral midazolam plus oral ketamine for sedation of children during laceration repair. *Emergency Medical Journal* 2012.
  18. Rames Koppal AES., Uday Ambi AG. Comparison of the Midazolam Transnasal Atomizer and Oral Midazolam for sedative premedication in paediatric cases. *J Clin & Diagn Res*[Internet]. Oct 2011 5(5): 932-934.
- 

***Dra. Rosaevelyn Oriolo Estrada.*** Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Instructora. Pinar del Río. Correo electrónico: evelyn@princesa.pri.sld.cu