

11224

27
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO DIVISION
DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
"FACULTAD DE MEDICINA"


I.S.S.S.T.E.


HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

MANEJO DE SEDACION EN PACIENTES PEDIATRICOS BAJO VENTILACION
MECANICA CONTROLADA, CON MIDAZOLAM A INFUSION CONTINUA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA:
DRA. AMPARO PEREZ RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO


DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
Coordinador de Capacitación y
Desarrollo e Investigación


DR. JORGE ROBLES ALARCON
Profesor Titular del Curso

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA
APPROBADO
DIC. 16 1994
ESTUDIO
MANEJO DE LOS SERVICIOS DE
SEGURANZA E INVESTIGACION


DR. JORGE ROBLES ALARCON
Coordinación del Servicio

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEO
★ DIC. 16 1994 ★
COORDINACION DE
CAPACITACION, DESARROLLO
E INVESTIGACION

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MANEJO DE SEDACION EN PACIENTES PEDIATRICOS BAJO VENTILACION
MECANICA CONTROLADA, CON MIDAZOLAM A INFUSION CONTINUA**

AUTOR: *DRA. AMPARO PEREZ RUIZ*

DOMICILIO: *AV. 4 No. 272-5
COL. IGNACIO ZARAGOZA
MEXICO, D.F.*

ASESOR: *DR. MARINO MEDINA RAMIREZ*

VOCAL DE INVESTIGACION: *DR. MARINO MEDINA RAMIREZ*



DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
Jefe de Investigación



DR. ENRIQUE MONTEIL TAMAYO
Jefe de Capacitación y Desarrollo

México, D.F., a 14 de Diciembre de 1994.

CONTENIDO

	pág.
1.- RESUMEN.....	1
2.- ABSTRACT.....	2
3.- INTRODUCCION.....	3
3.- MATERIAL Y METODO.....	6
4.- RESULTADOS.....	7
5.- DISCUSION.....	9
6.- CONCLUSIONES.....	11
7.- CUADROS Y GRAFICAS.....	12
8.- BIBLIOGRAFIA.....	17

RESUMEN

El midazolam es una benzodiazepina con propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, amnésicas y anticonvulsivantes. El cual es usado frecuentemente en las Unidades de Cuidados Intensivos.

El objetivo del presente trabajo fué determinar la eficacia del midazolam a infusión continua en la sedación de pacientes que requieren apoyo con ventilación mecánica controlada.

Se estudiarón 6 pacientes, se les inicio la sedación con un bolo de midazolam a 500 mcg/kg y se continuo con una infusión de midazolam a 500 mcgk/h, incrementandose hasta 3 mg/kg/hr. de acuerdo al grado de sedación valorada por la Escala de Comfort en cada paciente.

Se tomo como una sedación profunda de 8-16 puntos, sedación adecuada de 17-26 puntos y sedación inadecuada de 27-40 puntos.

Cuatro pacientes alcanzaron una sedación adecuada con una Escala de Comfort de 19.6 puntos y una infusión de midazolam de 600 mcg/k/hr.

Se observo un coeficiente de correlación entre la dosis de infusión de midazolam y el grado de sedación de acuerdo a la Escala de Comfort de: $r = 0.54$, con un coeficiente de determinación de $r = 0.29$. Con una $p >$ de 0.05.

PALABRAS CLAVE: Midazolam
Sedacion

ABSTRACT

Midazolam is a benzodiazepine with sedative, hypnotic, anxiolytic, amnesic, and anticonvulsant properties. It is used in the Intensive Care Units.

The objective of the present work was to determine the efficacy of the midazolam continuous infusion in the sedation of patients who require support with controlled mechanical ventilation.

Six patients were studied, sedation was initiated with a bolus of midazolam at 500 mcg/kg/h and the continuous intravenous infusion was at 500 mcg/kg/h, increasing it to 3 mg/kg/h, according to the grade of sedation valued by the Comfort Scale in each patient.

It was taken as an inadequately sedated from 27-40 points, adequately sedated from 17-26 points and very sedated from 8-16 points.

Four patients reached an adequate sedation with Comfort Scale from 19.6 points and a continuous infusion of midazolam of 600 mcg/kg/h.

Two patients presented inadequate sedation with Comfort Scale from 29.2 points and a continuous infusion of midazolam at 1250 mcg/kg/h.

It was observed a coefficient of correlation between the dose of infusion of midazolam and the grade of sedation according to the Comfort Scale from $r = 0.54$, with a coefficient of determination of $r^2 = 0.29$. With a $p > 0.05$.

Key words: Midazolam
Sedation

INTRODUCCION

Los pacientes críticamente enfermos necesitan permanecer sedados por las siguientes razones: tolerar la ventilación artificial, disminuir el grado de estrés, los procedimientos invasivos, controlar el estado de ansiedad y agitación (1,2,3,4).

La sedación debe ser el punto adecuado de cooperación sin estrés, aunque en muchas Unidades de Cuidados Intensivos se prefiere la sedación profunda, en donde los pacientes solo son reactivados por los estímulos.

Actualmente la sedación a cambiado de una completa a una parcial sedación, que esta en paralelo con los cambios ocurridos con las técnicas en la ventilación mecánica. Además combinada generalmente con la analgesia da mejores resultados, tratando así de evitar el uso de relajantes en los pacientes (1).

Las benzodiazepinas son las drogas sedantes más comúnmente usadas en las Unidades de Cuidados, prefiriendo las de vida media corta. El grado de sedación dependerá de la elección de la droga, la dosis y la vía de administración. (1)

El midazolam es una imidazobenzodiazepina hidrosoluble en agua, usada como sedante, agente hipnótico, como inductor para la anestesia general y en el manejo del estado epiléptico (2,5,6,8)

En las Unidades de Cuidados Intensivos es frecuentemente usada como sedante y ansiolítico en los pacientes que requieren manejo con ventilación artificial. El midazolam para sedación a largo plazo es administrado por infusión continua intravenosa, después de la aplicación de un bolo inicial del medicamento.

El midazolam tiene una vida media de eliminación corta de 1.5 a 3 hrs. en los voluntarios sanos. Sin embargo en algunos pacientes críticamente enfermos el tiempo de recuperación puede ser prolongada después de detener la infusión. La farmacocinetica de

las drogas en estos pacientes puede estar alterada, debido a la disfunción simultánea de órganos tales como el hígado, riñón, corazón y el pulmón. (6,8,9)

El medicamento inyectado por vía intravenosa o intramuscular se distribuye rápidamente en el cuerpo. Se metaboliza en el hígado por acción del sistema microsomal, con hidroxilación y formación subsiguiente de glucoronidos. El principal metabolito en el plasma es el alfa Hidroximidazolam, que se excreta con rapidez por los riñones conjugado en el ácido glucorónico y es un metabolito inactivo. (5,6)

El efecto clínico se debe al principio activo midazolam. La influencia sobre las funciones vitales como el aparato circulatorio y la función respiratoria es pobre y no tiene consecuencias clínicas.

A nivel cerebral además del efecto de sedación, hipnosis y amnesia anterógrada, disminuye el flujo cerebral en un 10%, disminuye muy poco la presión de perfusión y no produce alteraciones en el consumo de oxígeno. (5,12)

Cuando la infusión del medicamento es detenida el paciente se recupera rápidamente del efecto de la sedación, además que el paciente no recuerda episodios poco placenteros por procedimientos realizados. (5,12,16)

Su efecto sobre el electroencefalograma incluye: potente acción sobre la actividad beta, prolongación del estado sueño 2 y una disminución de la actividad alfa. A dosis altas se observa lentitud difusa, con un incremento de la actividad de 10 a 16 Hz, y raramente se observa una frecuencia alfa del patrón de estado de coma o de trazo isoeléctrico. (6,7,8)

La correlación de las concentraciones plasmáticas y el estado de sedación, es parte del monitoreo de los pacientes sedados. El registro continuo o intermitente del electroencefalograma puede ser el mejor parámetro para evaluar objetivamente el grado de sedación. (1)

Cuando las benzodiazepinas son usadas repetidamente, especialmente en pacientes de mayor edad con eliminación retardada o reducción de la función hepática, la acumulación puede llevar a una sedación prolongada.(1)

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia del midazolam a infusión continua, en la sedación de pacientes que requieren soporte con ventilación mecánica.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediatricos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Este estudio se realizó del 1o. de mayo de 1994 al 31 de octubre de 1994.

Se incluyeron todos los pacientes que requirieron apoyo con ventilación mecánica controlada y sedación continua.

Se excluyeron a los pacientes que ingresaron con los diagnósticos de: Traumatismo craneoencefálico severo, muerte cerebral, estado epiléptico, cefalopatía y paro cardiorespiratorio recuperado.

Se eliminaron a los pacientes a los cuales durante el estudio se les administro relajante muscular o cualquier otro sedante.

El midazolam se administró como agente sedante. La sedación se inicio con un bolo a 500 mcg/kg y se continuo con una infusión a 500 mcg/k/hr., incrementando la dosis hasta 3 mg/kg/h., de acuerdo al grado de sedación de cada paciente, la infusión se realizó con bombas AVI 275 CM 3 M.

El grado de sedación fué valorado con la Escala de Comfort, tomando como: Muy sedado 8-16 puntos, sedación adecuada de 17-26 puntos e inadecuadamente sedado de 27-40 puntos.

A todos los pacientes a su ingreso se les tomaron los siguientes datos; edad, sexo, peso y diagnóstico de ingreso. Se realizó monitoreo continuo de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, temperatura, oximetría de pulso y gasometrías.

Todos los datos se vaciaron en hojas recolectoras, se presentan los resultados en cuadros y gráficas y se analizan con medidas de tendencia central y dispersión. Correlación lineal simple de la dosis de midazolam en mcg/kg/h. en infusión continua y el grado de sedación valorado por la Escala de Comfort.

RESULTADOS

La infusión de Midazolam fué empleada para sedación en un total de 6 pacientes. Tres fueron del sexo masculino y tres del sexo femenino. La edad media fué de 6.6 años con un rango de 0-13 años, el peso medio fué de 17.6 kg. con un rango de 3-45 kg. (cuadro 1).

El diagnóstico de ingreso se menciona en el cuadro 2.

La duración media de sedación fué de 39 hrs. con un rango de 12 a 76 hrs. La dosis media de infusión del midazolam fué de 941 mcg/kg/hr. con un rango de 650 a 1750 mcg/k/Hr.

El grado de sedación fué de una medida de 19.9 puntos con un rango de 19.5 a 29.5 puntos (cuadro 3).

De los 6 pacientes; cuatro alcanzaron sedación adecuada con una Escala de Comfort de 19.6 puntos y una infusión de midazolam de 600mcg/kg/hr. Dos pacientes tuvieron sedación inadecuada con una Escala de Comfort de 29.2 puntos y con una infusión de midazolam de 1250 mcg/kg/hr. (cuadro 4).

De los pacientes que se sedaron adecuadamente, requirieron de dos a tres bolos extra de midazolam, a una dosis de 500 mcg/kg.

Los que se sedaron inadecuadamente requirieron de 4 a 5 bolos de midazolam a una dosis también de 500 mcg/kg.

A todos los pacientes se les administro nalbufina para el control del dolor a una dosis de 200 mcg/k/dosis.

No se observo inestabilidad cardiaca durante la infusión del midazolam. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se mantuvo dentro de un 10% de los valores basales.

Al final se observó un coeficiente de correlación entre la dosis de infusión del midazolam y los valores de sedación de acuerdo a la Escala de Comfort de: $r = .54$, con un coeficiente de determinación de $r = .29$. Con una p mayor de 0.05, con lo que se demostró que no hay correlación entre la dosis del medicamento y la escala de sedación . (gráfica No. 1).

DISCUSION

La apropiada sedación de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediatricos es parte esencial para un buen manejo médico. Los pacientes se encuentran expuesto a un grado de estrés tanto físico como mental, causado por el dolor secundario a procedimientos invasivos, como colocación de líneas intravenosas, cateteres, y tubos de drenaje. Frecuentemente estos pacientes están con apoyo ventilatorio. (1)

La consecuencia de esta ansiedad y agitación no controlada es un incremento del estado de estrés, que causa inestabilidad hemodinámica, con intercambio gaseoso inadecuado y alteraciones metabólicas.

El midazolam es una benzodiazepina hipnótica, sedante, anticonvulsivante, tranquilizante o ansiolítica, todas estas características dependen de la dosis aplicada. (17)

La dosis de midazolam recomendada en los niños es de 200 mcg/kg/dosis, siendo muy variable la dosis para la infusión continua. (5)

Iniciamos la sedación con un bolo de midazolam a 500 mcg/k y se continuo la infusión a 500 mcg/kg/h., la cual se fué incrementando de acuerdo a la valoración de la sedación con la Escala de Comfort.

Observamos que la sedación en la mayoría de los pacientes era variable, siendo necesario repetir dosis agregadas, principalmente al realizar lavados endotraqueales. (1)

La dosis a la cual se logro una sedación adecuada fué de 941 mcg/kg/hr. manteniendo una Escala de Comfort de 19.6 puntos. Esta dosis es alta en relación a la reportada en la mayoría de la literatura. (4)

Es importante mencionar que estas dosis altas del midazolam fueron necesarias de acuerdo a la valoración de la sedación. (1)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Dos de nuestros pacientes tuvieron una sedación inadecuada con 29.2 puntos de acuerdo a la Escala de Comfort, con dosis de midazolam a 1250 mcg/kg/hr. La cual se mantuvo durante 12 hrs. y posteriormente fué cambiado el plan de sedación en ambos pacientes.

La mala respuesta al medicamento consideramos que fue secundaria a que desarrollaron rápidamente tolerancia, por lo cual hubo la necesidad de incrementar la dosis del medicamento. Aunque se reporta en los estudios que el midazolam tiene bajo potencial para desarrollar tolerancia o adicción. (4,5)

Estos dos pacientes críticamente enfermos presentaban un importante estado de estrés generado por septicemia, alteraciones de tipo metabólico y alteraciones ácido basicas, que probablemente influyeron para una mala respuesta a la sedación.

Se documenta en la literatura que en los pacientes críticamente enfermos se encuentra alterada la farmacocinetica del midazolam, debido a la falla organica múltiple (9). Otros reportes por otra parte refieren que la eliminación del midazolam no esta marcadamente alterada en los pacientes con falla cardiaca renal o hepatica (10).

A pesar de utilizar dosis altas de midazolam no encontramos alteraciones en la función hemodinámica y que es raramente comprometida con niveles sanguíneos altos del medicamento (11). Tampoco observamos afectos clínicos por acumulación del medicamento.

La óptima sedación puede probablemente llevarse a cabo usando la combinación de sedantes y analgesicos, para reducir la respuesta al estrés, ya que el midazolam no tiene propiedades analgesicas. (11)

Al relacionar la dosis de infusión del midazolam y el grado de sedación, estadísticamente no fué significativo. Concluyendo que no hay correlación entre la dosis y la sedación óptima y que esta dosis será muy independiente para cada paciente, de acuerdo a las condiciones clínicas que presente.

CONCLUSIONES

- 1.- Con una dosis de midazolam a 941 mcg/kg/hr. a infusión continua, se mantiene una sedación más uniforme.
- 2.- No hay una correlación entre la dosis de infusión y el grado de sedación.
- 3.- La farmacocinética del midazolam en algunos pacientes críticamente enfermos, se encuentra alterada por lo que requieren dosis mayores para tratar de mantener una sedación adecuada.
- 4.- Cuando hay una inadecuada sedación es importante ver las causas que están condicionando la agitación del paciente.
- 5.- La Escala de Comfort se encuentra limitada ya que no permite valorar pacientes con daño neurológico.

CUADRO 1. DISTRIBUCION POR SEXO Y CARACTERÍSTICAS DE EDAD Y PESO DE 6 PACIENTES CON VENTILACION MECANICA, SEDADOS CON MIDAZOLAM A INFUSION CONTINUA.

SEXO	FEMENINO	3	pacientes
	MASCULINO	3	pacientes
EDAD	MEDIA	6,6	años
	RANGO	0 a 13	años
PESO	MEDIA	17,6	kg
	RANGO	3 a 45	kg

CUADRO 2. DATOS GENERALES DE 6 PACIENTES CON VENTILACION MECANICA Y SEDACION CON MIDAZOLAM A INFUSION CONTINUA.

PACIENTE	EDAD	SEXO	PESO	DIAGNOSTICO
1	11 años	F	17.7 Kg	Desnutrición de III grado TB pulmonar Septicemia
2	12 años	F	21.0 Kg	Miastenia gravis Neumonía basal derecha Acidosis respiratoria
3	1 mes	M	3.0 Kg	Síndrome de Down Hiperreactividad bronquial Atelectasia apical derecha CIA
4	13 años	M	45.0 Kg	Encefalopatía viral Crisis convulsivas Síndrome de Parkinson
5	4 años	M	16.5 Kg	Leucemia linfocítica aguda Sepsis Síndrome de Guillain-Barre
6	R.N.	F	4.6 Kg	RN Hipertrofico Síndrome de aspiración masiva de meconio Encefalopatía Hipoxico-Isquémica.

CUADRO 3. EOSIS DE INFUSION DE MIDAZOLAN, PUNTUACION DE LA VALORACION CON LA ESCALA DE COMFORT Y EL TIEMPO DE DURACION DE LA SEDACION DE 6 PACIENTES EN VENTILACION MECANICA.

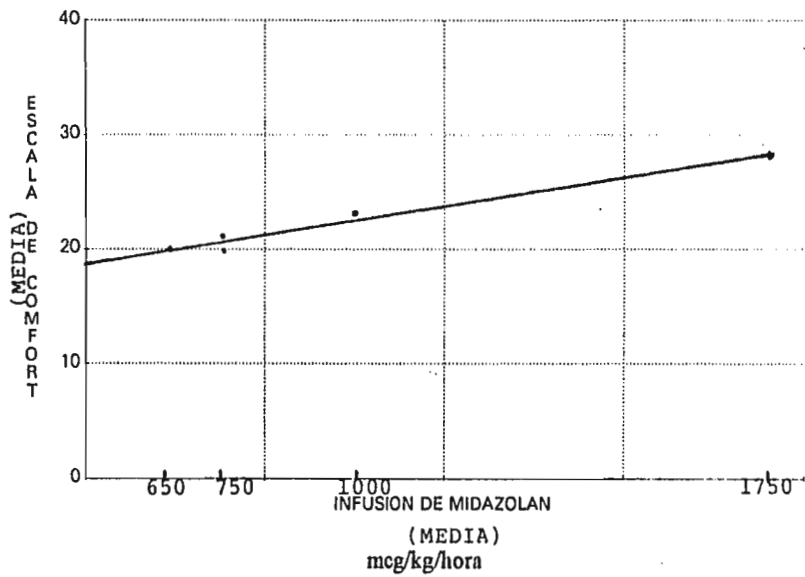
PACIENTE	DOSIS DE INFUSION (MEDIA) mcg/kg/h	CALIFICACION DE COMFORT (MEDIA)	DURACION DE LA SEDACION horas
1	1750	29	12
2	750	19.5	24
3	1000	20.5	40
4	750	29.5	12
5	650	21.0	76

CUADRO 4. NIVEL DE SEDACION LOGRADA DURANTE LA INFUSION CONTINUA DE MIDAZOLAN, EN 6 PACIENTES CON VENTILACION MECANICA

SEDACION ADECUADA:	4 PACIENTES	
	MIDAZOLAM	600 mcg/kg/h
	ESCALA DE COMFORT	19.6 puntos
SEDACION INADECUADA:	2 PACIENTES	
	MIDAZOLAM	1250 mcg/kg/h
	ESCALA DE COMFORT	29.2 puntos

GRAFICA No. 1

CORRELACION ENTRE INFUSION DE MIDAZOLAM Y GRADO DE SEDACION



$r = 0.54$ ($p > 0.05$)

NOMBRE
 EDAD
 SEXO

Expediente

ESCALA DE COMFORT

	Tiempo						
ALERTA							
Sueño profundo	1						
Sueño superficial	2						
Somnoliento	3						
Completamente despierto y alerta	4						
Hiperalerta	5						
TRANQUILIDAD/AGITACION							
Tranquilo o quieto	1						
Inquietud leve	2						
Inquieto	3						
Muy inquieto	4						
Pánico	5						
RESPUESTA RESPIRATORIA							
No tose y no respira espontáneamente	1						
Con poca respiración espontánea o sin respuesta al ventilador	2						
Tos ocasional o resistencia al ventilador	3						
Respiración activa contra el ventilador o regularmente tose	4						
Lucha con el ventilador, tose u obstruye	5						
MOVIMIENTOS FISICOS							
Sin movimientos físicos	1						
Movimientos leves ocasionales	2						
Movimientos leves frecuentes	3						
Movimientos vigorosos limitados a extremidades	4						
Movimientos vigorosos incluyendo tronco y cabeza	5						
PRESION SANGUINEA (MAP) Línea basal _____							
Frecuencia cardíaca por debajo de la basal	1						
Frecuencia cardíaca igual a la basal	2						
Elevación infrecuente del 15% o más (1-3)	3						
Elevación frecuente del 15% o más de la basal (más de 3)	4						
Elevación sostenida del 15%	5						
FRECUENCIA CARDIACA Línea basal _____							
Frecuencia cardíaca por debajo de la basal	1						
Frecuencia cardíaca igual a la basal	2						
Elevación infrecuente del 15% o más de la basal (1-3) durante el período de observación	3						
Elevación frecuente del 15% o más de la basal (más de 3)	4						
Elevación sostenida del 15%	5						
TONO MUSCULAR							
Relajación muscular total. No hay tono muscular	1						
Tono muscular disminuido	2						
Tono muscular normal	3						
Tono muscular aumentado y flexión de dedos o pies	4						
Rigidez muscular extrema y flexión de dedos y pies	5						
TENSION FACIAL							
Músculos faciales totalmente relajados	1						
Tono normal de músculos faciales, sin evidencia de tensión de músculos faciales	2						
Tensión evidente de algunos músculos faciales	3						
Tensión evidente de todos los músculos faciales	4						
Contractión y muecas de músculos faciales	5						

BIBLIOGRAFIA

1. R. Ritz. Benzodiazepine sedation in adult UCI patients. *Intensive Care Med.* 1991, 17:S II-S14..
2. D.A. Rosen and K.R. Rosen. Midazolam in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1991, 17:S15-S19.
3. H.R. Vinik and I. Kissin. Sedation in the ICU. *Intensive Care Medicine* 1991, 17:S20-S23.
4. Celeste M. Marx, Paul G. Smith. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Critical Care Medicine* 1994, Vol. 22, No. 1, pag; 163-170.
5. R. Amrein and W. Hetzel. Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Medicine* 1991, 17:S 1-S9.
6. Productos Roche, S.A. de C.V. Dormicum (midazolam) Monografía. I. Med. RIE 1977, PAG. 3-23.
7. R.A. Veselis, R. Reinsel. The effects of midazolam on the EEG during sedation of critically ill patients. *Anaesthesia.* 1993, Vol. 48, pages 463-470.
8. Geoffrey K. Herkes, Zbigniew K. Wszolek. Effects of midazolam on electroencephalograms of seriously ill patients. *Mayo Clin Proc.* april 1992, Vol. 67: 334-338.
9. Audrey Shafer, Van A. Doze. Pharmacokinetic variability of midazolam infusion in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1990, Vol. 18, No. 9, pag: 1039-1041.
10. Roberto malacrida, Michel E. Fritz. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Critical Care Med.* 1992, Vol. 20, No. 8, pag: 1123-1126.

11. S. Michalk, Moncorge A. Fichelle. Midazolam Infusion for basal sedation in intensive care: absence of accumulation. *Intensive Care Medicine* 1988, vol. 15: 37-41.
12. Daniel L. Silvasi, David A. Rosen. Continuous intravenous midazolam infusion for sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *Anesth Analg.* 1988, 67: 286-288.
13. Serge Mollicx, Bertrand Dureuil. Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth Analg.* 1993; 77: 592-597.
14. Ira Bergman, Martha Steeves. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J. Pediatr.* 1991; 119:644-9.
15. Ramon Rivera, Miguel Segnini. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Critical Care medicine* 1993; Vol. 21, No. 7:991-994.
16. Anand Kumar, Thomas P. Bleck. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine* 1992, Vol. 22. No. 4:483-488.
17. Miriam Gutierrez Miranda, Guadalupe Bada Pérez y cols. Efecto ansiolítico y amnésico del midazolam comparado con el diazepam en la medicación preanestésica. *Rev. Mex. Anest.* 1994; 17:126-130.