

11237
86

Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impr
contenido de mi trabajo respectivo

NOMBRE: Edith Erazo

García Cano

FECHA: 28 mayo 2003

FIRMA: [Firma]



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MIDAZOLAM
INTRANASAL EN PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS
MENORES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA
DRA EDITH ERAZO GARCIA CANO**

**ASESOR: DRA IRMA JIMÉNEZ ESCOBAR
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS
PEDIATRIA DEL HOSP. GRAL. DR. MANUEL GEA GONZALEZ**



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2003

1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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).

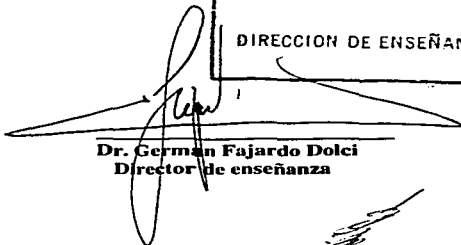
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

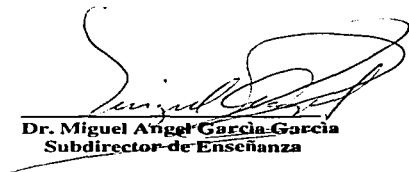
**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MIDAZOLAM INTRANASAL EN
PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS MENORES EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS PEDIATRIA.**

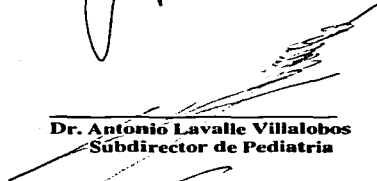
HOJA DE FIRMAS Y AUTORIZACIONES.

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**


**Dra. Ana Flisser Steinbruch
Dirección de Investigación.**


**Dr. German Fajardo Dolci
Director de enseñanza**


**Dr. Miguel Ángel García García
Subdirector de Enseñanza**


**Dr. Antonio Lavalle Villalobos
Subdirector de Pediatría**



**Dra. Irma Jiménez Escobar
Asesor de tesis**



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS Y DESEMPEÑO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE GENERAL

I.	TITULO	1
II.	INVESTIGADORES	1
III.	SEDE	1
IV.	ANTECEDENTES	1
V.	MARCO TEORICO	4
VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
VII.	JUSTIFICACIÓN	6
VIII.	OBJETIVO	6
IX.	HIPÓTESIS	6
X.	DISEÑO	7
XI.	MATERIAL Y METODOS	7
XII.	VALIDACIÓN DE DATOS	9
XIII.	CONSIDERACIONES ETICAS	9
XIV.	RESULTADOS	35
XV.	DISCUSIÓN	38
XVI.	CONCLUSIÓN	40
XVII.	HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS	41
XVIII.	HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	43
XIX.	REFERENCIAS	44

INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS

I.	DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD	10
II.	DISTRIBUCIÓN POR GENERO	11
III.	DISTRIBUCIÓN SEGÚN DIAGNOSTICO	12
IV.	DISTRIBUCIÓN SEGÚN EFECTO	14
V.	DISTRIBUCIÓN SEGÚN RESPUESTA EN EL PROCEDIMIENTO	15
VI.	FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO POR GRUPO DE EDAD	19
VII.	TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO POR GRUPO DE EDAD	22
VIII.	TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA PROMEDIO POR GRUPO DE EDAD	25
IX.	FRECUENCIA RESPIRATORIA PROMEDIO POR GRUPO DE EDAD	28
X.	SATURACIONES PROMEDIO POR GRUPO DE EDAD	31
XI.	VALORACIÓN DE ALDRETE	34

AGRADECIMIENTOS

A ISAAC Jr.

Ante todo perdón por el tiempo que no estuve a tu lado y gracias por ser quien eres, uno de mis motivos.

A RICHIE.

Gracias por esa sonrisa de cada mañana que me anima a seguir adelante. Eres mi otro motivo para seguir adelante.

A MIS PADRES

Gracias por su apoyo, de no tenerlo no hubiera logrado esta meta. En especial a mi madre por ser una segunda madre para mis dos pequeños, de no ser por ti no lo hubiera hecho.

A ISAAC

Por compartir conmigo tantos momentos difíciles, te quiero mucho.

A MIS HERMANOS

Por ser un ejemplo para mi vida, gracias por su confianza, apoyo y sus palabras de aliento

A CYNTHIA

Gracias por ser una amiga y una hermana, también por tus palabras y consejos en los momentos difíciles. Por guiar a mis pequeños y por el amor que les brindas.

A CAROLINA

Por ser una gran amiga, por confiar en mi y por ser como eres. Nunca cambies.

I. TITULO: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL MIDAZOLAM INTRANASAL EN PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS MENORES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA.

II. INVESTIGADORES:

RESPONSABLE: DRA IRMA JIMÉNEZ MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA
PRINCIPAL: DRA EDITH ERAZO GARCIA CANO. RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA

III. SEDE: SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DR.MANUEL GEA GONZALEZ.

IV. ANTECEDENTES:

Gran parte de la demanda de los servicios de urgencias, y muy especialmente en el servicio de pediatría es generada por patologías en las cuales el dolor puede representar uno de los síntomas principales y que genera una sensación de angustia tanto en el paciente como en los familiares. Por otra parte la realización de algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos producen dolor adicional al ya presentado. Es frecuente y común que la atención recibida por el menor para el manejo del dolor no sea la misma que para un adulto ya que aun persisten una serie de mitos respecto a la respuesta secundaria al mismo. Algunos aseguran que los lactantes tienen un sistema nervioso central inmaduro y no perciben el dolor de la misma manera que otras personas. Otros que no se puede medir el dolor por la subjetividad. Todas estas aseveraciones son del todo incorrectas y complican el manejo del niño con dolor.(16)

Es de gran importancia que en el servicio de urgencias el pediatra domine una serie de técnicas y procedimientos que permitan controlar el dolor y además tratar algunas de las patologías agudas que permitan reintegrar de una manera mas rápida a su núcleo familiar.(16)

Para aplicar un protocolo de sedación y analgesia en el servicio de urgencias deben de tomarse en cuenta 3 tipos de factores(16)

- 1.- Patología y condiciones de salud del paciente.
- 2.- Recursos disponibles en urgencias.
- 3.- Capacidad resolutive del departamento de urgencias.

Por otra parte para lograr el éxito del procedimiento lo ideal es que(16)

- 1.- La sedación sea inocua.
- 2.- Se seleccione al candidato idóneo.
- 3.- La técnica empleada sea la mejor.
- 4.- Se conozcan las características del medicamento a emplear.
- 5.- La capacitación del personal sea la adecuada.

Para dicho fin se han empleado hasta la fecha numerosos medicamentos dentro de los cuales para fines de este estudio se empleara el MIDAZOLAM.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MIDAZOLAM:

Pertenece al grupo de las benzodiazepinas:

Las benzodiazepinas se introdujeron por primera vez en medicina para el tratamiento de la ansiedad, y se ha sintetizado hasta ahora un gran número de estos compuestos con propiedades sedantes, contra la ansiedad, anticonvulsivas y relajantes musculares. Pueden producir hipnosis y pérdida del conocimiento con grandes dosis de benzodiazepinas, y se han empleado con amplitud diazepam, lorazepam y midazolam para la medicación preanestésica y para complementar o inducir y conservar la anestesia.(1)

Aunque estas sustancias en clínica ejercen efectos cualitativamente semejantes, las diferencias cuantitativas importantes en sus espectros farmacodinámicos y sus propiedades farmacocinéticas has dado por resultado diversos patrones de aplicación terapéutica. Hay motivos para creer que diversos mecanismos de acción contribuyen en grados variables a los efectos sedantes hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos de las benzodiazepinas.(1,2)

El término benzodiazepina se refiere a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (B). Sin embargo, como todas las benzodiazepinas importantes contiene un sustitutivo 5-aril (anillos C) y un anillo 1,4-diazepina, el término ahora a las 5-aril-1,4-benzodiazepinas. (1,2)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Nombre genérico: MIDAZOLAM.

Nombre químico: 8-cloro-6-(2fluorofenil)-1 metil 4H imidazol (1,5-a)-(1,4) benzodiazepina.

Dosis tóxicas:

DL50 oral: 760mg/kg.

DL50 IV: 86mg/kg.

Todos Los efectos de las benzodiazepinas se producen, virtualmente, por acciones de estos fármacos en el SNC. Los mas relevantes ya se comentaron, solo dos efectos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurre solo con las dosis muy alta.(1)

Sistema nervioso central: Aunque las benzodiazepinas afectan la actividad a todos los niveles del neuroeje, ciertas estructuras se afectan en un grado mucho mayor que otras. En general no son depresores neuronales, como los barbitúricos. Todas tienen perfiles farmacológicos muy semejantes. De todas maneras, estos fármacos difieren en su selectividad y, por tanto, varía en grado considerable la utilidad clínica de cada uno.(2)

Bases moleculares para la acción de las benzodiazepinas en en SNC. Los blancos moleculares principales de las benzodiazepinas son los receptores de los neurotransmisores inhibidores activados directamente por el aminoácido llamado ácido \square -aminobutírico (GABA). El tipo principal de receptor de GABA en el cerebro, denominado receptor GABA_A, en un canal de cloruro integral de la membrana que media la mayor parte de la neurotransmisión inhibitoria rápida en el sistema nervioso central. La acción de las benzodiazepinas no altera a los receptores GABA_B.(2)

A diferencia de los barbitúricos, las benzodiazepinas no funcionan como compuerta directa de los receptores GABA_A, pero requieren GABA para expresar sus efectos.(2)

Respiración: Las dosis hipnóticas de las benzodiazepinas carecen de efecto en las respiración de los sujetos normales. En dosis altas, como las empleadas para medicación preanestésicas o para endoscopia, deprimen levemente la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria como resultado de disminución del impulso hipóxico mas que el hipercápico; estos efectos se intensifican en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando se dan con opioides.(2)

Aparato cardiovascular: Los efectos a este nivel de las benzodiazepinas son menores en sujetos normales, salvo en caso de intoxicación grave. En las dosis preanestésicas todas las benzodiazepinas disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardíaca. Con el midazolam, los efectos parecen secundarios a disminución de la resistencia periférica.(2)

Absorción destino y eliminación: Las propiedades físico químicas y farmacocinéticas de las benzodiazepinas afectan en gran medida su utilidad clínica. En la forma no ionizada todas tienen coeficientes altos de distribución en lípidos y agua; de todas maneras, su lipofilidad varia mas de 50 veces. El midazolam se metaboliza con rapidez, primordialmente por hidroxilación del grupo metilo del anillo imidazol fusionado; solo se forman cantidades pequeñas de compuestos 3-hidroxilo. El compuesto \square -hidroxilado, que tiene actividad biológica apreciable, se elimina con una vida media de una hora después de su conjugación con ácido glucorónico. Se ha observado acumulación variable, en ocasiones importante, de este metabolito, durante la administración en solución intravenosa. (1,2)

A pesar de los efectos adversos que se han revisado, las benzodiazepinas son fármacos relativamente seguros. Incluso las dosis gigantescas son rara vez mortales, a menos que se tomen con otras sustancias. Aunque la sobredosificación rara vez causa depresión cardiovascular o respiratoria grave, las dosis terapéuticas pueden trastornar en mayor grado la respiración en pacientes que experimentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apnea obstructiva del sueño.(1,2)

Puede haber gran variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas a las benzodiazepinas, pero la incidencia es bastante baja; estas reacciones se han relacionado con el uso de flurazepam y triazolam, pero no de temazepam.(2)

Además de la sedación es deseable la acción amnésica retrograda del midazolam sobre todo en la edad pediátrica.(5)

Se ha visto que la farmacocinética varía mucho dependiendo de la vía de administración en el caso de este protocolo la vía propuesta es la intranasal en la cual se ha mencionado un periodo de 6 a 15 minutos. La fracción de disponibilidad también varía dependiendo de la vía utilizada para esta se menciona 0.4-0.5.(9)

El midazolam fue sintetizado en 1976 por Fryer y Walsler.

La molécula del midazolam consta de una benzodiazepina más un anillo imidazol el cual le confiere a la molécula su estabilidad, hidrosolubilidad y rápido metabolismo.(2)

Esta benzodiazepina de acción corta posee acción antiansiedad, sedativa, amnésica anticonvulsivante y de relajación músculo esquelética.

Comparada con otras benzodiazepinas el midazolam tiene una latencia mas corta con menores efectos locales, menor duración de acción, efecto amnésico y un efecto sedativo.(9,10)

VIA INTRANASAL:

Por esta vía se absorben rápidamente drogas liposolubles en el caso particular del midazolam se propone la dosis de 0.2-0.3mg/kg/dosis.como volumen máximo de 1ml repartido en ambas fosas nasales pues su superficie de absorción es pequeña, el comienzo de acción es de 3 a 7 minutos decrece alrededor de los 30 minutos. Efecto máximo descrito 15 a 20minutos.

V. MARCO TEORICO:

Para finales de los 80's con base en el problema que era el manejo de los niños en edad preescolar en cuanto a procedimientos quirúrgicos menores, se vio la necesidad de buscar vías alternas para la administración de fármacos de tipo preanestésico o sedativo que permitiera la realización de estos procedimientos; es entonces cuando inician la administración intranasal del midazolam y se observó que tiene la ventaja de ser absorbido rápidamente en la mucosa y el fármaco va directamente a la circulación sistémica en un área ricamente irrigada, sin la desventaja de pasar por la circulación portal.(3,4)

Posteriormente en los 90's se llevan a cabo estudios para ver cuales son las concentraciones plasmáticas del midazolam después de la administración por esta vía, en un estudio publicado en la revista ANESTHESIOLOGY en 1991 se miden las concentraciones plasmáticas con cromatografía de gas mas ionización química mas espectrometría y se observa que a una dosis de 0.1 mg/Kg se alcanza una

concentración plasmática de 72.2 +- 27.3 ng/ml el tiempo requerido para alcanzar su pico máximo fue de 10.2 +-2 minutos. Diez minutos después de la administración intranasal de midazolam la concentración plasmática fue del 57% de la observada después de administrarse por vía endovenosa; y se observó que la única condición que evitó que el medicamento se absorbiera en forma adecuada era el que hubiera abundantes secreciones.(5)

Una vez que se ha utilizado esta vía de administración se continúan haciendo estudios para ver su seguridad y eficacia, en 1993 se utiliza para la realización de suturas en pacientes preescolares y se observa que no se presenta depresión respiratoria ni algún otro efecto adverso, concluyéndose que la vía intranasal es efectiva, segura y facilita el procedimiento en estos pacientes, iniciándose el efecto entre 5-10 minutos posteriores a su administración.(5)

En 1995 se utiliza en midazolam intranasal como medicación preanestésica en niños para disminuir el estrés y el miedo a la cirugía, y se observa que ocasiona irritación de la mucosa nasal ya que el paciente llora, pero el inicio de acción es rápida, así que se compara con el mismo dolor que ocasiona una inyección, también se aprovecha el efecto que ocasiona al producir amnesia anterógrada, aunado a que disminuye la ansiedad de la separación con una rápida recuperación del paciente de cirugía ambulatoria.(6)

En 1997 aparece un artículo en la revista The Lancet donde Sheilla Wallace, quién más tarde realizaría un estudio acerca del midazolam intranasal, donde comenta que comparando la administración intranasal y rectal del fármaco, se aprecia la efectividad del medicamento comentado, en el control de las crisis convulsivas a una dosis de 0.2 mg/Kg y que este se absorbe rápidamente a través de la mucosa y debe ser preferible a la venopunción, además también ha sido utilizado en procedimientos de tipo odontológico y para procedimientos como esofagoduodenoscopías donde se ha visto su buen funcionamiento.(7,9,10)

También en 1997 hay otro artículo que aparece en Annals of Emergency Medicine de un estudio en el que se administra este medicamento por esta vía para el control de pacientes en edad pediátrica en estatus epiléptico en el cual se realiza de esta forma por la necesidad de nuevas vías de administración de medicamentos en pacientes que se encuentran convulsionando y se observa que la actividad convulsiva cede en los 30 segundos posteriores a la administración del medicamento. Posteriormente se realiza en un paciente adulto la cual se le administraron 10 mg del medicamento deteniéndose la actividad convulsiva a los 60 segundos posteriores a la administración del midazolam, se midieron niveles séricos y se observó que a las dosis que se manejó el medicamento (0.1 a 0.2 mg/Kg) la concentración sérica fue entre 40 y 70 ng/ml en un lapso de entre 1 y 3 minutos posteriores a la administración.(8,9)

Lahat en 1998 publica un artículo en donde comenta lo difícil de acceder a una vía periférica en el paciente con crisis convulsivas ya sea en edad adulta o pediátrica, en este artículo comenta que hay diferentes vías de administración de estos medicamentos, en especial el midazolam, una benzodiazepina soluble en agua, ya

que es un efectivo anticomercial administrado intramuscular, y que en forma intranasal es seguro y efectivo.(11)

Recientemente la literatura comenta nuevas presentaciones del medicamento como por ejemplo en spray para su administración intranasal y se ha visto que en esta presentación disminuye la irritación de la mucosa.(13)

Es hasta este momento en que continua su utilización por vía intranasal, utilizándose incluso en los unidades de terapia intensiva en donde se ha visto que a controlado en forma adecuada las crisis convulsivas, de hecho se ha descartado que sea neurotóxico al administrarse por esta vía (13), además recientemente el fármaco ya ha sido utilizado en estudios comparativos contra el midazolam endovenoso para el control de las crisis convulsivas en paciente pediátrico teniendo resultados aceptables.(15)

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la eficacia y seguridad esperada en cuanto al uso de midazolam intranasal en procedimientos quirúrgicos menores en el servicio de urgencias?

VII.JUSTIFICACIÓN:

Gran parte de la demanda de los servicios de urgencias, y muy especialmente en el servicio de pediatría es generada por patologías en las cuales el dolor puede representar uno de los síntomas principales y que genera una sensación de angustia tanto en el paciente como en los familiares. Por otra parte la realización de algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos producen dolor adicional al ya presentado.

Es de gran importancia que en el servicio de urgencias el pediatra domine una serie de técnicas y procedimientos que permitan controlar el dolor y además tratar algunas de las patologías agudas que permitan reintegrar de una manera mas rápida a su núcleo familiar.

Para dicho fin se han empleado hasta la fecha numerosos medicamentos dentro de los cuales para fines de este estudio se empleara el MIDAZOLAM.

VIII. OBJETIVO:

Valorar la eficacia y seguridad del uso del midazolam intranasal en procedimientos quirúrgicos menores en pacientes pediátricos que acudan al servicio de urgencias.

IX. HIPÓTESIS:

En el servicio de urgencias pediatría con frecuencia se realizan procedimientos quirúrgicos menores en los cuales el uso de midazolam intranasal como sedante ofrece una eficacia mayor del 90% y una seguridad también mayor del 90%

X. DISEÑO:

Descriptivo.
Abierto.
Experimental.
Prospectivo
Transversal.

XI. MATERIAL Y METODO:

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Todos los pacientes en edad pediátrica con un rango entre 6 meses y 6 años que requieran de algún procedimiento quirúrgico menor en el servicio de urgencias pediátrica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Número total de casos: 60

La muestra fue determinada considerando 90% de eficacia con 99% de potencia prueba error de 10%.

FORMA DE ASIGNACIÓN DE CASOS:

Secuencial.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes que durante el periodo de estudio requieran de algún procedimiento quirúrgico menor.
- ✓ Ambos sexos.
- ✓ Pacientes con edad comprendida entre los 6 meses y los 6 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes que se conozcan alérgicos al midazolam.
- ✓ Pacientes con infección respiratoria alta.
- ✓ Pacientes con malformaciones craneofaciales.
- ✓ Pacientes que presenten epistaxis.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- ✓ Cualquier reacción adversa propia del uso del midazolam.

VARIABLES:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

EDAD: Se identifican 3 grupos.

- 1) 6 meses a 11 meses.
- 2) 1 año a 2 años 11 meses.
- 3) 3 años a 6 años.

SEXO:

- 1) Femenino.
- 2) Masculino.

PADECIMIENTO:

- 1) Heridas.
- 2) Fracturas.
- 3) Procedimientos diagnósticos.
- 4) Extracción de cuerpos extraños.

TIEMPO DE ACCION DEL MIDAZOLAM: Tiempo transcurrido entre la administración intranasal del midazolam y el inicio de su acción sedante.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- ✓ **DEPENDIENTES OBJETIVAS:** Medidas durante un periodo de 30 minutos con lapsos de 5 minutos.
 - 1) Frecuencia cardiaca.
 - 2) Frecuencia Respiratoria.
 - 3) Tensión arterial.
 - 4) Oximetría de pulso.
- ✓ **DEPENDIENTES SUBJETIVOS:**
 - 1) Llanto.
 - 2) Movimiento durante el procedimiento.
 - 3) Forcejeo durante el procedimiento.

PARÁMETROS DE MEDICION:

Tomando en cuenta las variables se expresaran los resultados empleando las escalas nominal, ordinal y también la de intervalo.

PROCEDIMIENTOS DE CAPTACIÓN DE DATOS:

Se valoró la eficacia y seguridad del uso del midazolam intranasal tomando en cuenta las variables antes mencionadas, los datos quedaran asentados en la hoja de recolección de datos diseñada para ello.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XII. VALIDACIÓN DE DATOS:

SE UTILIZARA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA : MEDIA, MEDIANA, MODA, DESVIACIÓN ESTANDAR, PROPORCIONES O PORCENTAJES, RANGO.

XIII. CONSIDERACIÓN ETICA.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Titulo segundo, Capitulo 1 , Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Titulo segundo, Capitulo III De la investigación en menores de edad o incapaces Articulos 34-39.

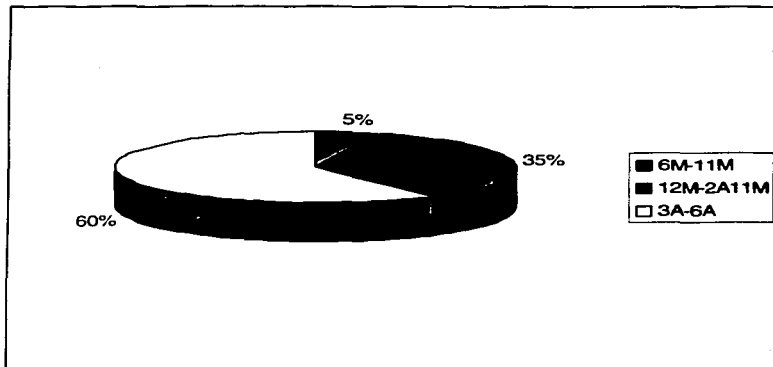
Titulo tercero, Capitulo II de la investigación farmacológica, articulos 65-71.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

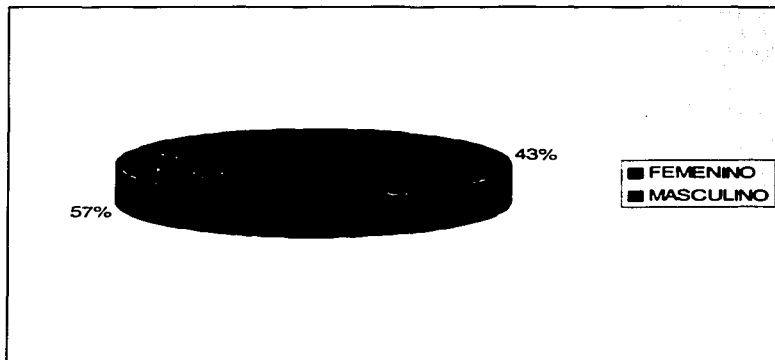
EDAD	NUMERO	SEXO FEM.	SEXO MASC.	FC INGRESO	FR INGRESO	TA.sistolica ingreso	TA.diastolica ingreso	SO2 Ingreso
6M-11M	3	1	2	155	36	100	63	92
12M-2ª11M	21	12	18	137	28	106	58	95
3ª-6ª	36	13	14	119	25	109	70	90

**DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD.
GRAFICO 1**



DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GENERO
TABLA, GRAFICO 2

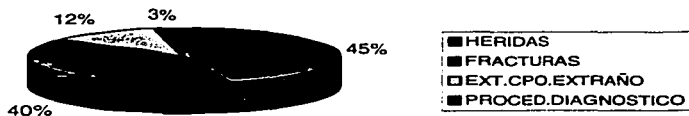
SEXO	No. Pacientes
FEMENINO	26
MASCULINO	34



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN DIAGNOSTICO
TABLA, GRAFICO 3

DIAGNOSTICO	No. PACIENTES.
HERIDA	27
FRACTURA	24
EXTRACCIÓN DE CUERPO EXTRAÑO	7
PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO	2



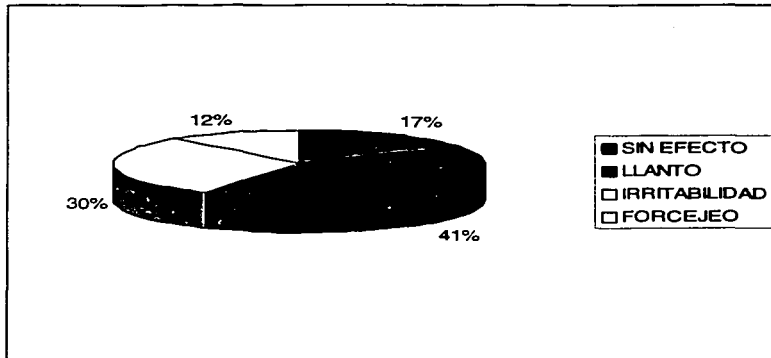
**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

EFICACIA

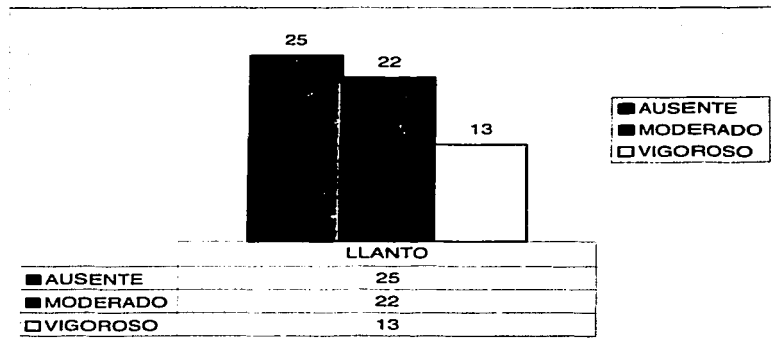
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EFECTO
ANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO
TABLA-GRAFICO 4**

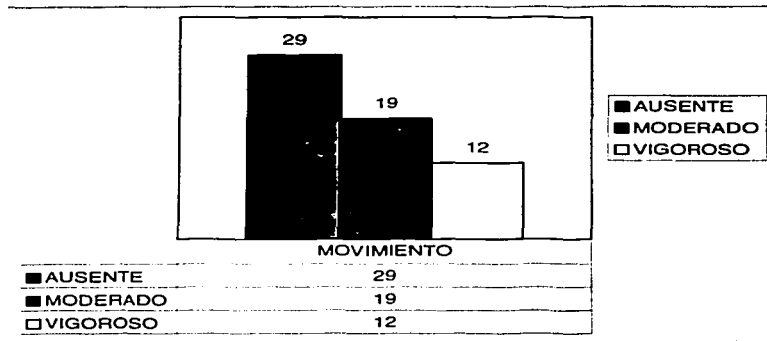
EFEECTO	No. PACIENTES
SIN EFECTO	10
LLANTO	25
IRRITABILIDAD	18
FORCEJEO	7



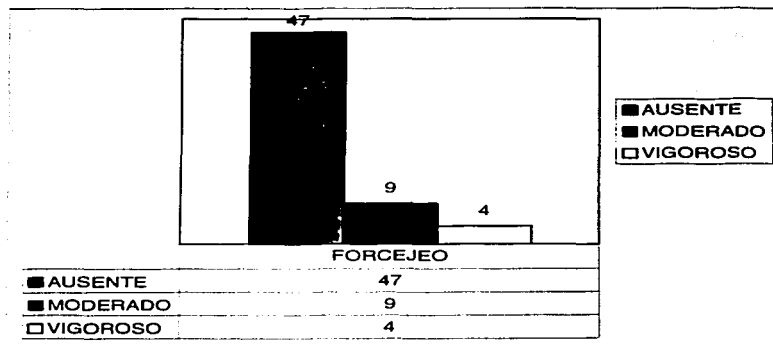
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN RESPUESTA
DURANTE EL PROCEDIMIENTO
TABLA, GRAFICO 5**



DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN RESPUESTA
DURANTE EL PROCEDIMIENTO
TABLA, GRAFICO 6



**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN RESPUESTA
DURANTE EL PROCEDIMIENTO
TABLA, GRAFICO 7**

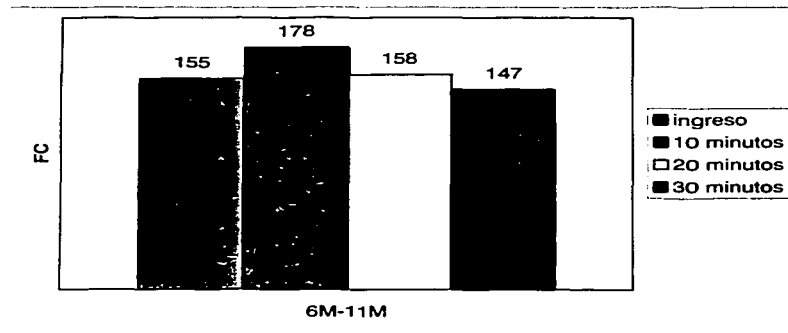


SEGURIDAD

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

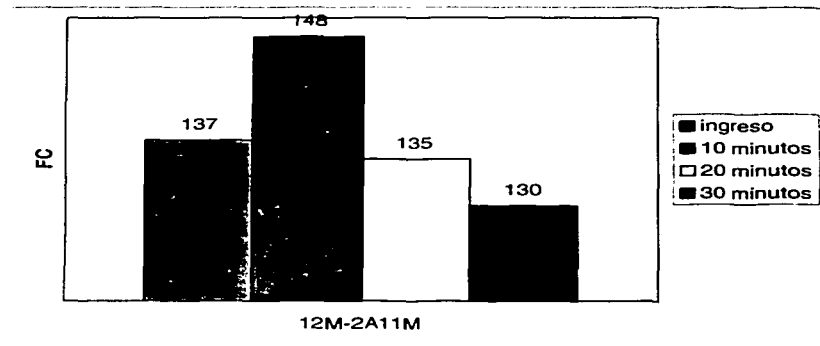
**FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
6 MESES A 11 MESES
TABLA, GRAFICO 8**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	155	17.7	130-170
10 MINUTOS	178	1.6	165-180
20 MINUTOS	158	1.7	145-160
30 MINUTOS	147	7.5	142-158



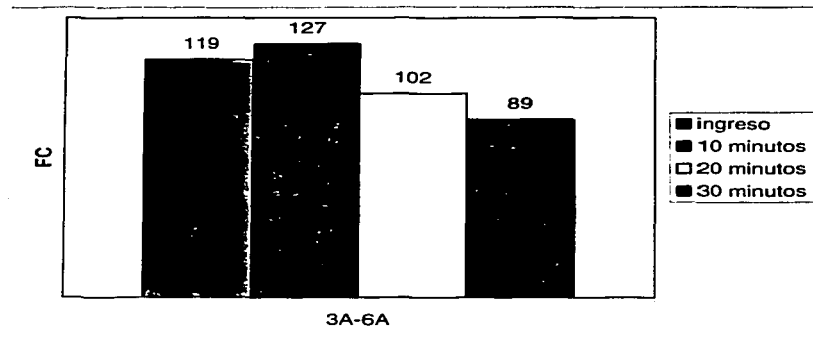
**FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
12 MESES A 2 AÑOS 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 9**

	PRO,EDIO	SD	RANGO
INGRESO	137	18.9	90-160
10 MINUTOS	148	17.3	109-158
20 MINUTOS	135	11.5	110-148
30 MINUTOS	130	13.6	100-150



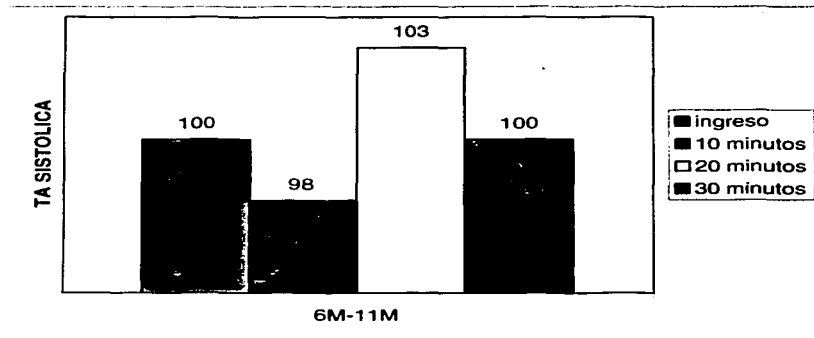
**FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
3 AÑOS A 6 AÑOS.
TABLA, GRAFICO 10**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	119	14.5	82-130
10 MINUTOS	127	16.3	89-133
20' MINUTOS	102	13.5	70-120
30 MINUTOS	89	12.6	68-119



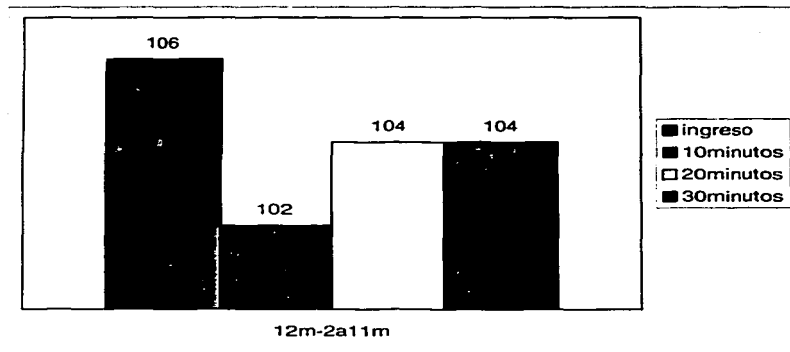
**TENSIÓN ARTERIAL SISTOLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
6 MESES A 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 11**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	100	13.8	96-105
10 MINUTOS	98	11.6	95-103
20 MINUTOS	103	13.2	95-108
30 MINUTOS	100	14.1	96-108



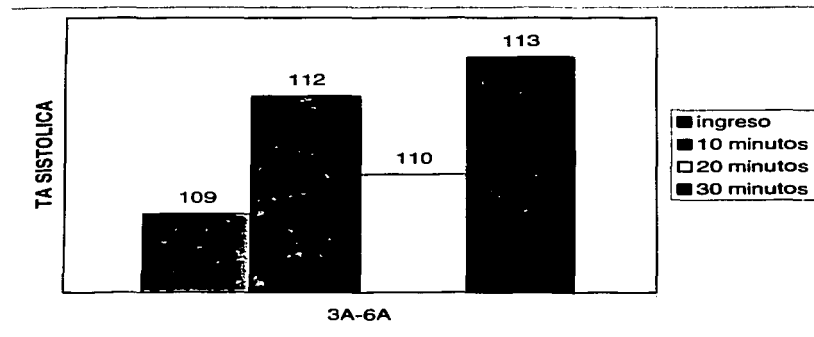
**TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
12 MESES A 2 AÑOS 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 12**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	106	11.6	100-108
10 MINUTOS	102	13.2	98-105
20 MINUTOS	104	14.5	98-106
30 MINUTOS	104	11.9	99-107



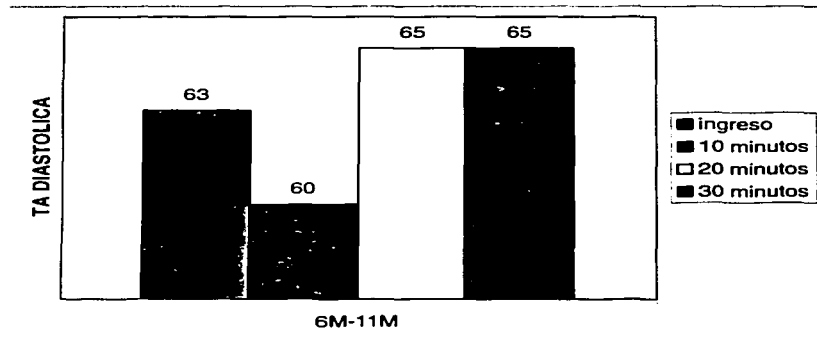
**TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
3 AÑOS A 6 AÑOS.
TABLA, GRAFICO 13**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	109	12.1	106-113
10 MINUTOS	112	11.7	105-114
20 MINUTOS	110	13.6	100-115
30 MINUTOS	113	17.3	103-118



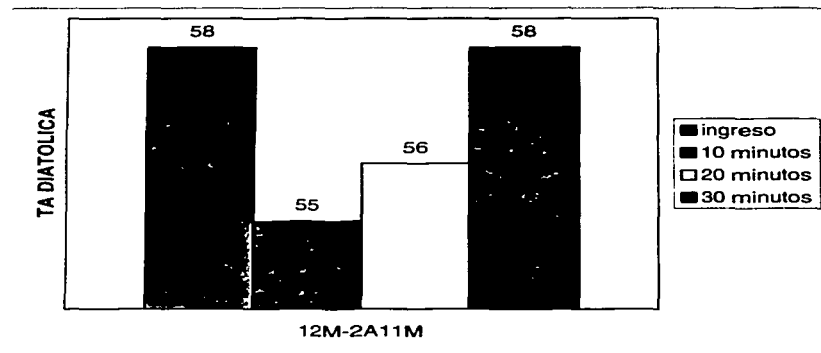
**TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
6 MESES A 11 MESES
TABLA, GRAFICO 14**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	63	1.7	59-66
10 MINUTOS	60	1.3	58-64
20 MINUTOS	65	2.1	55-68
30 MINUTOS	65	1.7	55-67



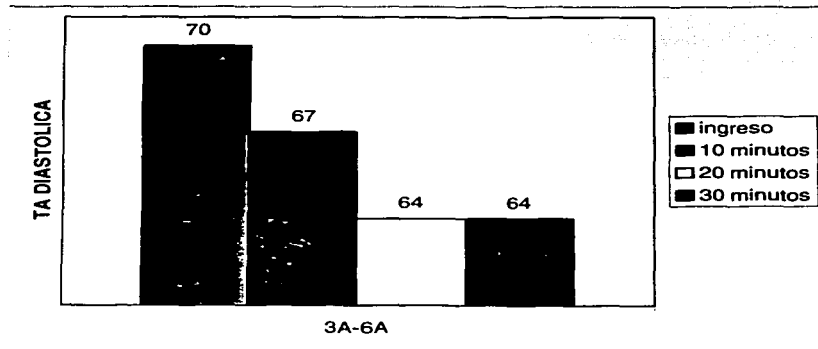
**TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
12 MESES A 2 AÑOS 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 15**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	58	4.5	56-64
10 MINUTOS	55	3.8	55-63
20 MINUTOS	56	2.7	54-62
30 MINUTOS	58	1.7	55-61



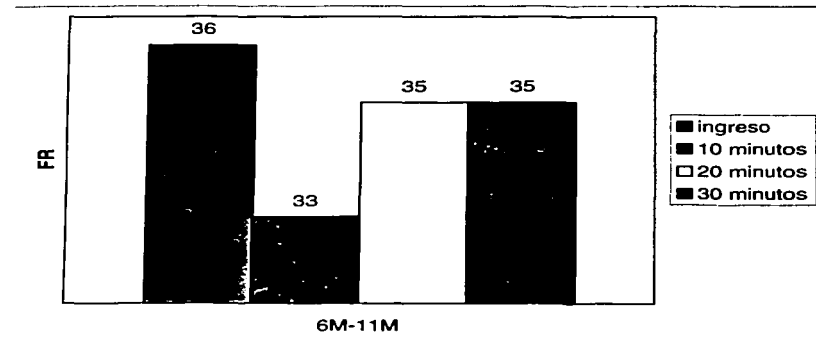
**TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
3 AÑOS A 6 AÑOS
TABLA, GRAFICO 16**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	70	6.3	64-71
10 MINUTOS	67	4.5	64-69
20 MINUTOS	64	8.1	62-68
30 MINUTOS	64	10.3	62-70



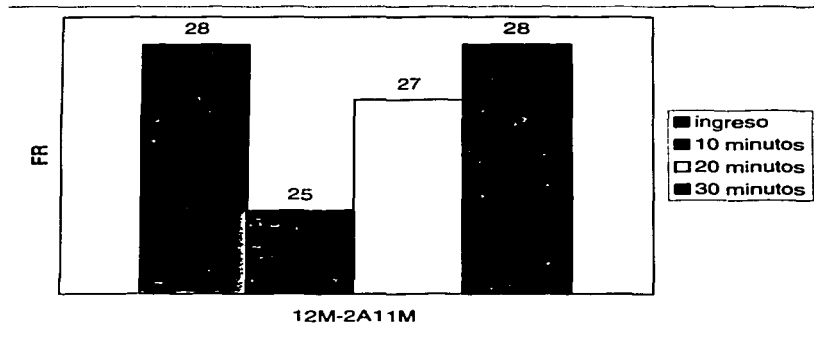
**FRECUENCIA RESPIRATORIA PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
6 MESES A 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 17**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	36	1.7	34-38
10 MINUTOS	33	1.7	32-35
20 MINUTOS	35	5.8	30-38
30 MINUTOS	35	1.7	29-38



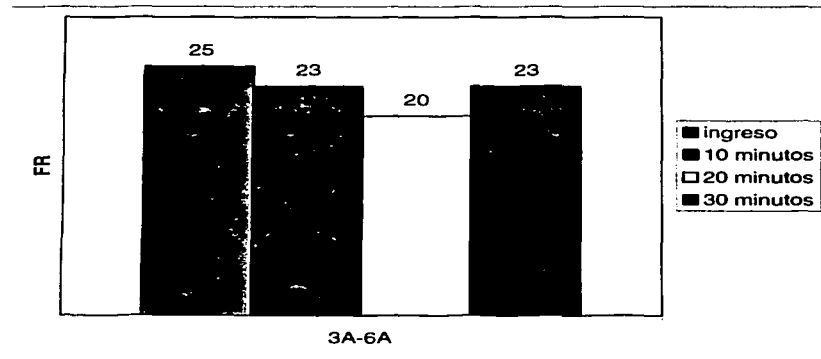
FRECUENCIA RESPIRATORIA PROMEDIO
 SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
 12 MESES A 2 AÑOS 11 MESES.
 TABLA, GRAFICO 18

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	28	2.9	23-30
10 MINUTOS	25	3.7	22-30
20 MINUTOS	27	3.1	24-28
30 MINUTOS	28	2.4	22-29



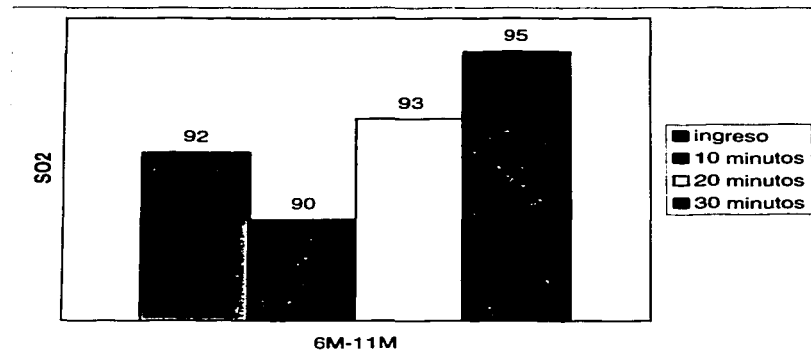
FRECUENCIA RESPIRATORIA PROMEDIO
 SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
 3 AÑOS A 6 AÑOS.
 TABLA, GRAFICO 19

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	25	3.7	22-24
10 MINUTOS	23	1.7	21-24
20 MINUTOS	20	2.5	18-24
30 MINUTOS	23	3.1	20-24



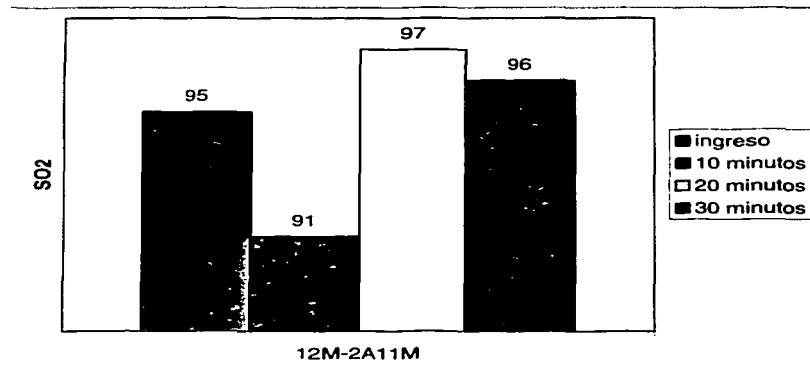
**SATURACIÓN DE OXIGENO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
6 MESES A 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 20**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	92	2.8	90-94
10 MINUTOS	94	1.4	91-97
20 MINUTOS	93	1.4	92-94
30 MINUTOS	95	1.7	90-98



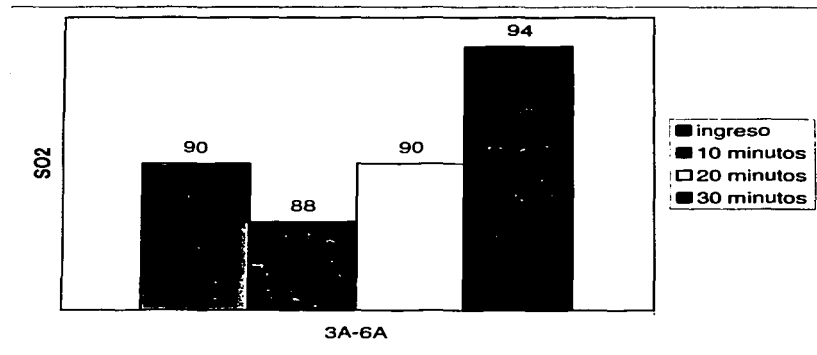
**SATURACIÓN DE OXIGENO PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
12 MESES A 2 AÑOS 11 MESES.
TABLA, GRAFICO 21**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	95	3.1	90-97
10 MINUTOS	91	1.8	91-94
20 MINUTOS	97	2.3	91-98
30 MINUTOS	96	2.5	93-98

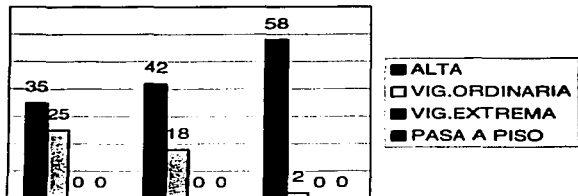


**SATURACIÓN DE OXIGENO PROMEDIO
SEGÚN TIEMPO DE ESTANCIA
3 AÑOS A 6 AÑOS
TABLA, GRAFICO 22**

	PROMEDIO	SD	RANGO
INGRESO	93	2.4	90-95
10 MINUTOS	88	1.7	87-91
20 MINUTOS	95	2.3	90-97
30 INUTOS	94	1.7	91-98



**VALORACION DE ALDRETE SEGUN
TIEMPO DE ESTANCIA.
TABLA, GRAFICO 23**



	10 MIN.	20 MIN.	30 MIN.
■ ALTA	35	42	58
□ VIG. ORDINARIA	25	18	2
▨ VIG. EXTREMA	0	0	0
▩ PASA A PISO	0	0	0

RESULTADOS:

Con base en el análisis de los resultados se observo que en un total de 60 pacientes: 34 (57%) fueron del sexo masculino y 26 (43%) fueron del sexo femenino. Tabla 2. Donde se aprecia claramente que hay un predominio del sexo masculino sobre el femenino, de los pacientes que requirieron procedimientos invasivos o tratamiento.

En cuanto a la distribución por edad se encontró que del primer grupo (6 meses a 11 meses) 3 pacientes (5%), del segundo grupo (12 meses a 2 años 11 meses) 21 pacientes (35%), y por lo que se refiere al tercer grupo (3 años a 6 años) la muestra fue de 36 pacientes (60%). Siendo la edad promedio de 3.5 años, RANGO de 8 meses a 6 años. Tabla 1.

En relación al diagnóstico motivo de consulta en el servicio de urgencia se observó que la distribución fue la siguiente: pacientes con heridas 27 (45%), fracturas 24 (40%), extracción de cuerpo extraño 7 (12%) y procedimiento diagnóstico (Tomografía axial computarizada) 2 (3%). Tabla 3

La respuesta ante la administración del midazolam se observó que en la mayoría de los casos 25 (41%) se presentó llanto, seguido por irritabilidad en 18 casos (30%), forcejeo 7 casos (12%) y sin efecto en 10 casos (17%). Tabla 4

En cuanto la respuesta del paciente durante el procedimiento se observó que el llanto estuvo ausente en la mayoría de los casos 25 (41.6%), fue moderado en 22 pacientes (36.6%), vigoroso en 13 pacientes (21.6%). Tabla 5

El movimiento estuvo ausente en 29 casos (48%), moderado en 19 pacientes (32%), y vigoroso en 12 (20%). Tabla 6

El Forcejeo estuvo ausente en la mayoría de los casos 47 (78%), moderado en 9 pacientes (15%) y vigoroso en 4 pacientes (7%). Tabla 7.

Las frecuencias cardíacas normales por grupo de edad son las siguientes: 6 meses a 11 meses: 110-180, 12 meses a 2 años 11 meses: 90-150, 3 años a 6 años: 65-135. Se calcularon los promedios por grupo de edad y se compararon en diferentes periodos de tiempo posterior a la administración del midazolam. Lo observado fue que la mayoría de los pacientes a los 10 minutos presentaron elevación del promedio de frecuencia cardíaca sin embargo dentro de límites normales altos según grupo de edad. Llama la atención que la frecuencia cardíaca muestra valores elevados al ingreso y

durante la administración del midazolam y se nota un descenso de la misma como efecto de la administración, esto a los 20 y 30 minutos de valoración cabe mencionar que aunque hubo un descenso en la frecuencia cardiaca esta siempre se mantuvo en límites normales. Tablas 8,9,10.

Las frecuencias respiratorias normales por grupo de edad son las siguientes: 6 meses a 11 meses: 24 a 38, 12 meses a 2 años 11 meses: 22 a 30 y de 3 años a 6 años: 20 a 24. se calcularon promedios por grupo de edad y se compararon en diferentes periodos de tiempo al ingreso y posteriores a la administración del midazolam. Se observó que la frecuencia respiratoria oscilo en límites superiores normales en todos los grupos de edad. Al igual que la frecuencia cardiaca se observó que la frecuencia respiratoria se reportó en límites superiores normales con un descenso posterior a la administración del midazolam en la valoraciones subsecuentes. Tablas 17,18,19.

La tensión arterial sistólica promedio normal por grupos de edad es la siguiente: 6 meses a 11 meses 100-105mmHg. 12 meses a 2 años 11 meses: 104-106mmHg. 3 años a 6 años: 110-114 mmHg. Se obtuvo el promedio por grupos de edad y se compararon en diferentes periodos de tiempo, observándose que en la totalidad de los casos dichos promedios se reportaron en límite superior. No hubo variaciones significativas en los valores reportados en las mediciones subsecuentes. Tablas 11,12,13.

La tensión arterial diastólica normal por grupo de edad es la siguiente: 6 meses a 11 meses: 57-66 mmHg., 12 meses a 2 años 11 meses: 55-64mmHg. 3 años a 6 años: 64-71mmHg. Se calculo el promedio por grupos de edad y se compararon en diferentes periodos de tiempo, observándose que en la totalidad de los casos se mantuvo el promedio en límites normales. Tampoco se observó variaciones significativas en las mediciones subsecuentes. Tablas 14,15,16.

Se comparó la saturación de oxígeno por oximetría de pulso en diferentes periodos de tiempo y por grupos de edad observándose que los valores obtenidos fueron entre 88 y 97% para los diferentes grupos. Cabe mencionar que el valor menor del 90% se presento únicamente en un paciente el cual presento mejoría ante la administración de oxígeno. Llama la atención que a su ingreso todos los pacientes mostraron una saturación por arriba del 90% (90-95%) se observó un descenso en la valoración posterior a la administración del midazolam (88-91%), recuperando la saturación en las mediciones subsecuentes. Tablas 20,21,22.

Con base a la valoración de Aldrete se valoro el tiempo de estancia de los pacientes, los resultados muestran que ningún paciente requirió vigilancia extrema ni hospitalización, en un 58.3% pudieron ser egresados a los 10 minutos, 70% a los 20 minutos y 96.6% a los 30 minutos. Se mantuvo en observación ordinaria a 41.6% a los 10 minutos, 30% a los 20 minutos y 3.3% a los 30 minutos.

De los 2 pacientes (3.3%) que requirieron vigilancia ordinaria por mas de 30 minutos el tiempo de estancia fue menor de 60 minutos.

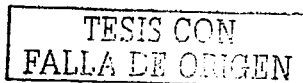
DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 60 pacientes los cuales fueron predominantemente preescolares. Las características de todos los pacientes al inicio del estudio fueron semejantes siendo la principal causa por la que requirieron el uso del midazolam: heridas superficiales, y en segundo lugar las fracturas, que son a su vez los principales motivos de consulta en el servicio de urgencias pediatría.

Los resultados demuestran que ante la administración del midazolam intranasal el efecto que con mayor frecuencia se presentó fue el llanto y la irritabilidad, esto probablemente secundario a la irritación de la mucosa nasal como lo reporta Davis (6). Durante el procedimiento la mayor parte de los pacientes se mantuvieron bajo efecto de sedación, en un menor porcentaje se observó que los pacientes no alcanzaron el efecto de sedación manifestado por llanto vigoroso y forcejeo que requirió inmovilización extra de los mismos, esto se explica por el hecho de que dichos pacientes llegaron al servicio con llanto intenso que condicionó congestión de la mucosa nasal con aumento de las secreciones lo que evito que el medicamento se absorbiera en forma adecuada, como ha sido reportado por Walbergh(4) en un estudio en que se midieron concentraciones plasmáticas después de la administración del midazolam intranasal, estudio que no pudo ser realizado.

Los parámetros objetivos que en este caso se utilizaron para la valoración del efecto fueron los signos vitales observándose que tanto la frecuencia cardiaca como la frecuencia respiratoria disminuyeron durante el pico máximo esperado posterior a los 10 minutos de la administración, ya que el efecto de inicia entre los 5 y 10 minutos posterior a la misma (5).

La tensión arterial no se modificó en ningún momento del estudio. La saturación de oxígeno también mostró un descenso aunado a la disminución de la frecuencia respiratoria observándose en un solo paciente un valor de saturación por debajo del 90% el cual se maneja con administración de O₂ con mascarilla recuperándose en forma inmediata. Esto se explica por la depresión respiratoria que puede producirse con el uso de benzodiazepinas, aunque en la literatura en el caso del midazolam dicho efecto es poco reportado (9,10).



La recuperación de los pacientes valorada por la escala de Aldrete fue en la mayor parte de los casos a los 10 minutos de concluido el procedimiento, siendo dados de alta. Todos los pacientes requirieron una vigilancia ordinaria, tomándose esta como vigilancia de signos vitales y de saturación así como valoración del estado de alerta en diferentes periodos de tiempo, en ningún caso se requirió vigilancia extrema ni hospitalización.

Todos los pacientes fueron egresados en un máximo de una hora posterior a haber concluido el procedimiento. Siendo en la mayoría de los casos este periodo menor de 30 minutos. Lo que habla de una rápida recuperación como se reporta en la literatura (6).

Debido a los resultados obtenidos en este estudio se considera que la administración intranasal es segura y eficaz por lo que se recomienda su utilización para procedimientos menores en los servicios de urgencias pediátricas donde se cuenta con el equipo necesario para resolución de posibles complicaciones que en este trabajo solo se presento en un caso con disminución de la saturación de O₂ que no comprometió al paciente, así mismo la recuperación del efecto es rápida y se evitan otros procedimientos invasivos para conseguir la sedación, como se reporta en otros estudios (7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS HA SIDO
REVISADA Y APROBADA

CONCLUSIÓN

- 1.- La administración de midazolam intranasal para procedimientos quirúrgicos menores en los servicios de urgencias pediátricas es efectiva y segura.
- 2.- El uso de midazolam intranasal debe de llevarse a cabo en lugares donde se cuente con equipo necesario para resolver cualquier efecto secundario.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS:

NOMBRE:

EDAD:

- A) 6 meses a 11 meses.
- B) 12 meses a 2 años 11 meses
- C) 3 años a 6 años.

SEXO:

- A) FEMENINO
- B) MASCULINO

DIAGNOSTICO:

- A) HERIDAS
- B) FRACTURAS
- C) PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS
- D) EXTRACCIÓN DE CUERPO

	INGRESO	10 MINUTOS	20 MINUTOS	30 MINUTOS
FC				
FR				
SaO2				
TA				

EFFECTO ANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL MIDAZOLAM:

- A) SIN EFECTO
- B) LLANTO
- C) IRRITABILIDAD
- D) FORCEJEJO

	AUSENTE	MODERADO	VIGOROSO
LLANTO			
MOVIMIENTO			
FORCEJEJO			

VALORACIÓN DE ALDRETE:

MOVIMIENTO MUSCULAR:

Voluntario al ordenarlo	4 extremidades.	2
	2 extremidades	1
completamente inmóvil		0

RESPIRACIÓN:

Respiraciones amplias capaz de toser		2
Respiraciones limitadas		1
Apnea		0

CIRCULACIÓN TA	20% del nivel preanestésico	2
	20-50%	1
	50%	0

ESTADO DE CONCIENCIA

Completamente despierto		2
Responde al ser llamado		1
No responde		0

COLORACIÓN

Mucosas sonrosadas		2
Pálido		1
Cianótico		0

USO DE MIDAZOLAM INTRANASAL EN PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS MENORES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este es un estudio del uso del midazolam intranasal en procedimientos menores.

En este momento su niño requiere de que se le realice un procedimiento menor _____. El medicamento que se usara tiene como objetivo disminuir la ansiedad en su niño con un medicamento que esta probado y que puede ser administrado por diferentes vias, siendo la que se esta probando una de las mas eficaces y menos invasivas.

En el presente estudio queremos evaluar su eficacia, no esperamos tener ninguna complicación o riesgo debido a que este medicamento ya se administra de forma rutinaria en anestesia y nuestro objetivo es valorar su utilidad en el servicio de urgencias. Su niño estara monitorizado en sus signos vitales durante la administración del fármaco y del procedimiento.

El niño debera ser vigilado hasta su total recuperación y tolerancia a la Via oral.

Este estudio ha sido autorizado por el comité de etica del hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez .

Cualquier duda que tenga a cerca del estudio podra preguntarla al medico.

Nombre de la madre, padre o tutor. _____ Firma _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

REFERENCIAS:

- 1) Cabrera R, Mencías E, Cabrera J, Toxicología de los Psicofármacos, 1ª edición, Ed. Mosby/Doyma, España 1994, 94-5.
- 2) Hardman J, Limbird L, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª edición, Ed. McGraw-Hill Interamericana, México D. F. 1996 Vol. I, 344-5, 387-98.
- 3) Wilton C T, Leigh J, Rosen D, Pandit U, Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam, Anesthesiology 1988; 69 No. 6 :972-5.
- 4) Walbergh EJ, Willis RJ, Eckhart J: Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. 1991; 74: 233-5.
- 5) Therux M, West D, Corrdry D, Hyde P, Bachrach S, et al, Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department, Pediatrics1993; 91 (3): 624-7.
- 6) Davis P, Tome J, McGowan F, Cohen I, Latta K, Felder H, Preanesthetic medication with intranasal midazolam for Brief Pediatric surgical procedures: Effect on recovery and hospital discharge times, Anesthesiology 1995; 82(1) :2-5.
- 7) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovich M, Intranasal midazolam for childhood seizures, The Lancet 1998; 352 (9128): 620.
- 8) Kendall J, Reynolds, Mark MD, Goldberg, Richard MD: Intranasal midazolam in patients with status epilepticus, Annals of emergency medicine 1998; 29 (3): 415-7.
- 9) Burstein A, Modica R, Hatton M, Forrest A, Gengo F, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intranasal administration, Journal of clinical pharmacology 1997;37 (8):: 711-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10) Fishbein M, Lugo R, Woodland J, Lininger B, Linscheid T, Evaluation of intranasal midazolam in children undergoing esophagogastroduodenoscopy. *Journal of pediatric gastro and nutrition* 1997 25(3) : 261-6.
- 11) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovich M, Intranasal midazolam for childhood seizures, *The Lancet* 1998; 352 (9128): 620.
- 12) Lukovits T, Smith M, Update on status epilepticus, *Courrent opinion in critical care* 1999; 5 (2): 107-122.
- 13) Ljungman G, Kreuger A, Andréasson S, Gordh T, Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children, *Pediatrics* 2000; 105 (1), part 1 of 3:73-8.
- 14) Tunali Y, Bozkurt P, Kaya G, Oz B, Is intranasal midazolam neurotoxic?, *European Journal of anesthesiology* 2000 – Supplement; 17 (supplement 19), 141.
- 15) Goldman E, Goldman M, Barr J, et al: Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children, prospective randomized study, *British medical journal* 2000; 321 (7253): 83.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN