

Evaluación del efecto sedativo del Midazolam con y sin Ketamina, por vía subcutánea, en pacientes dentales pediátricos

Evaluation of the Sedative Effect of Midazolam with and Without Ketamine, by Subcutaneous Via in Pediatric Dental Patients

Daniel Trejo-Herbert DDS¹; Ricardo Martínez-Rider DDS¹⁻²; Javier Lara-Guevara MD²;
Socorro Ruiz-Rodríguez DDS, MS¹; Arturo Garrocho-Rangel DDS, PhD¹;
Amaury Pozos-Guillén DDS, PhD¹; Miguel Rosales-Berber DDS, MS¹

1. Posgrado en Estomatología Pediátrica, Facultad de Estomatología, UASLP, México.
2. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Facultad de Estomatología, UASLP, México.

Autor para correspondencia: Dr. Miguel Ángel Rosales Berber - miguel.rosales@uaslp.mx

Recibido: 17-IX-2017

Aceptado: 20-IX-2017

Publicado Online First: 27-IX-2017

DOI: <https://doi.org/10.15517/ijds.v0i0.30760>

RESUMEN

El miedo y la ansiedad de los niños por el tratamiento dental pueden conducir a dificultades en el manejo de la conducta por parte del profesional, lo cual puede ser una barrera para el éxito del tratamiento dental. Los niños no cooperadores pueden necesitar recibir tratamiento dental bajo sedación, la que se indica cuando la guía de comportamiento no farmacológico no tiene éxito. Existen ensayos controlados aleatorios que comparan diferentes protocolos sedantes para procedimientos dentales; sin embargo, la evidencia de superioridad de una forma sobre otra es débil. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto sedativo de Midazolam por vía subcutánea, con y sin ketamina, en procedimientos odontológicos realizados en pacientes pediátricos no cooperadores. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, con cegamiento simple, en 13 niños (10 del género masculino y 3 del femenino) de 19 a 48 meses de edad, ASA I y comportamiento Frankl I. Los dos métodos se aplicaron en el mismo paciente, y el orden de los mismos fue asignado aleatoriamente, para las dos citas de tratamiento. En cada sesión se evaluaron: el comportamiento general del paciente, los movimientos corporales y el llanto, por medio de la escala de Houpt modificada. Además, se monitorearon la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno por medio de un oxímetro de pulso.

PALABRAS CLAVE

Sedación dental pediátrica; Vía subcutánea; Midazolam; Ketamina; Ansiedad; Cooperación del paciente.

ABSTRACT

Children's fear and anxiety about dental treatment can lead to difficulties in the behavior management by the practitioner, which can be a barrier to successful dental treatment. Non cooperative children may need dental treatment under sedation, which is indicated when the non-pharmacological behavioral guidance is unsuccessful. There are randomized controlled trials comparing different sedative protocols for dental procedures; however, evidence of superiority from one form over another is weak. The aim of the present study was to evaluate the sedative effect of midazolam subcutaneously, with and without ketamine, on dental procedures performed in non-cooperative pediatric patients. A randomized, crossover clinical trial with single blinding was performed in 13 children (10 males and 3 females) from 19 to 48 months of age, ASA I and Frankl I behavior. The two methods were applied in the same patient, and the order of the same was assigned randomly, for the two treatment appointments. In each session were evaluated the patient's general behavior, body movements and crying through the modified Houpt scale. In addition, heart rate and oxygen saturation were monitored by means of a pulse oximeter.

KEYWORDS

Pediatric dental sedation; Subcutaneous route; Midazolam; Ketamine; Anxiety; Patient cooperation.

INTRODUCCIÓN

Aun cuando la mayoría de niños aceptan razonablemente el tratamiento dental, es frecuente que los niños menores de 3 años no cooperen durante procedimientos dentales invasivos, debido a su falta de madurez psicológica o emocional. Es por ello que estos niños requieren de técnicas de manejo de conducta avanzadas, con el fin de recibir asistencia dental segura y de alta calidad (1,2).

La sedación moderada, es una alternativa de manejo conductual para el odontopediatra, facilita el trabajo dental en los niños que son incapaces de mostrar un grado de cooperación y se evita la anestesia general. Estos métodos farmacológicos deben ser planeados con cautela, debido a los posibles efectos adversos, y sólo utilizados en casos bien seleccionados. Se han utilizado varias clases de fármacos sedantes, como narcóticos, antihistamínicos, hipnóticos y benzodiazepinas, en diferentes dosis y combinaciones, en un intento por encontrar el esquema ideal de sedación (3,4).

El Midazolam es una benzodiazepina de acción corta indicada para la premedicación, sedación, inducción y mantenimiento de la anestesia general. El efecto farmacológico del Midazolam es casi inmediato y de corta duración, debido a su rápido metabolismo. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante de gran intensidad y también ejerce acciones ansiolíticas, anticonvulsivantes y de relajación muscular (4). Por otra parte, la Ketamina es un anestésico general parenteral indicado para realizar diferentes procedimientos quirúrgicos o diagnósticos en los que no se requiera de relajación muscular. Proporciona un estado de sedación disociativa, junto con un potente efecto analgésico. Se han reportado altas tasas de éxito sin efectos secundarios significativos en procedimientos cortos. En algunos casos, Ketamina causa reacciones psicomiméticas (tales como alucinaciones), particularmente cuando se administra por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM); sin embargo, su asociación con las benzodiazepinas puede atenuar estos efectos (5,6,7,8).

La utilización de la vía subcutánea está indicada en aquellas circunstancias en las que el paciente no puede ingerir la medicación por vía oral o cuando los efectos farmacológicos no están suficientemente controlados por esta vía. Es una técnica fácil de aplicar, poco agresiva, no requiere hospitalización y brinda autonomía al paciente; además, presenta menos efectos secundarios que la vía intravenosa. La tasa de absorción del fármaco varía dependiendo del suministro de sangre del tejido (9,10,11).

En este contexto de información, el objetivo principal del presente estudio fue evaluar la eficacia sedativa de Midazolam con y sin Ketamina, administrado por vía subcutánea (SC), en pacientes pediátricos no cooperadores sometidos a procedimientos dentales bajo anestesia local, aislamiento absoluto y estabilización protectora.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, cruzado, con cegamiento simple, de acuerdo con las normas éticas establecidas por la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional de la Facultad de Estomatología (Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México).

Se incluyeron 13 pacientes que asistieron a la clínica del Posgrado de Estomatología Pediátrica durante el semestre de febrero a junio de 2016, con nula cooperación, (escala de Frankl 1), indicados para sedación moderada. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las guías clínicas de la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD), que describe las directrices para una sedación farmacológica segura en el consultorio dental.

El rango de edad seleccionado de los pacientes fue de 20 a 48 meses, con un estado

de salud general ASA I, valorado por el médico pediatra, con o sin experiencias dentales previas, que requerían de 2 citas dentales bajo sedación moderada, con 4 a 6 tratamientos dentales por sesión. Se excluyeron a aquellos pacientes que fueron elegibles para ser atendidos con anestesia general, debido a la extensión de los procedimientos, por deficiencia mental/física grave, o con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a la Ketamina.

Inicialmente, se realizó una historia clínica completa y se diseñó un plan de tratamiento, mediante la examinación clínica oral y radiográfica. En la segunda cita se realizó una profilaxis dental con cepillo de baja velocidad, empleando las técnicas convencionales de comunicación y de modificación de la conducta (desensibilización, decir-mostrar-hacer, modulación verbal, distracción, etc.); en ese momento se evaluó el grado de cooperación del paciente, a través de la escala de Frankl. Si al paciente se le consideraba elegible para participar en el estudio, se explicaba detalladamente el procedimiento de sedación a los padres y se les proponía cómo una alternativa de manejo conductual. Los padres firmaron un consentimiento informado escrito, que especificaba los objetivos y beneficios del estudio, los procedimientos previstos, así como los posibles riesgos y efectos secundarios de los medicamentos sedantes empleados. Aceptada la participación, se realizó valoración preanestésica por la pediatra para confirmar su estado de salud, de acuerdo a la clasificación de la ASA, se proporcionaron instrucciones pre y post operatorias, y se programó la primera sesión de tratamiento.

El orden de aplicación de los regímenes de sedación fue asignado al azar, mediante una secuencia de números aleatorios generados por computadora para cada uno de los dos grupos de estudio, de forma cruzada, de la siguiente manera:

- Tratamiento A: Midazolam (M) (Relacum®, Pisa Lab.), 0.4 mg/kg por vía subcutánea, 15 minutos antes del procedimiento.
- Tratamiento B: Midazolam (0,4 mg / kg) + Ketamina (20 mg, dosis única) (MK) (Relacum®/ Anesket®), por vía subcutánea, 15 minutos antes del procedimiento.

Cada uno de los pacientes seleccionados fue atendido en dos sesiones consecutivas hasta completar los tratamientos respectivos, siguiendo el orden de los regímenes: "A y B" o "B y A", de acuerdo a la asignación aleatoria. Se ingresó al paciente a quirófano, se revaloró el estado de salud general y se administró vía subcutánea, en la región deltoidea, el esquema de sedación asignado, 15 minutos antes de los procedimientos dentales. Durante la administración del fármaco, el paciente fue sujetado por el operador. El anestesiólogo determinó el momento de pasar al paciente al sillón dental sobre la superficie de inmovilización.

Una vez administrado el esquema de sedación, la enfermera colocó el oxímetro de pulso en el dedo pulgar izquierdo y el baumanómetro en el brazo izquierdo, para monitorear y registrar, cada 10 minutos, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca. Posteriormente, se colocó una cánula nasal para la administración de oxígeno suplementario. Los procedimientos dentales fueron realizados por el mismo operador, utilizando lidocaína al 2% con epinefrina como anestésico local (4 mg/kg), y con aislamiento absoluto. A lo largo de la sesión se registraron los parámetros fisiológicos y comunicación verbal continua con el paciente. Una vez terminados los tratamientos programados se retiraron el aislamiento, la cánula nasal, y los dispositivos de medición fisiológica. Se solicitó a los padres, quienes en todo momento

permanecieron en la sala de espera, que pasaran a la sala de recuperación. Los pacientes fueron mantenidos bajo vigilancia durante una hora adicional, supervisando sus niveles de conciencia, ventilación, movimientos corporales y posibles complicaciones. Cuando todos los criterios de alta se cumplieron, se dieron las indicaciones postoperatorias en forma oral y escrita y se programó la segunda sesión de sedación.

Cada sesión de tratamiento fue grabada en vídeo, los cuales fueron observados para evaluar el comportamiento general del paciente, el movimiento corporal y el llanto, de acuerdo a la escala de Houpt modificada. Esta tarea fue realizada por un observador independiente y experimentado en este tipo de evaluaciones, quien estaba cegado al esquema de sedación asignado en cada sesión. Se registraron el tiempo transcurrido entre la administración de la medicación y el momento en que el paciente se sentó en el sillón dental, y el tiempo transcurrido hasta completar cada sesión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de la muestra de pacientes seleccionados, para las variables de frecuencia, edad y sexo, en términos de media (\pm d.e.) y proporciones. Para el análisis comparativo de las variables cuantitativas, tales como el período de latencia y tiempo operatorio, se aplicó la prueba no paramétrica de la suma de rangos de U de Mann-Whitney-Wilcoxon; mientras que para los datos cualitativos (comportamiento general, llanto y movimiento corporal, en la escala de Houpt modificada), se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se seleccionó un nivel de significancia de 0,05. El análisis estadístico se llevó cabo con el programa SPSS v. 15.

RESULTADOS

Se atendieron un total de 13 pacientes con ambos esquemas de sedación dando un total de 26 procedimientos, de los cuales 3 fueron pacientes del género femenino y 10 del masculino, con un promedio de edad de 34.8 meses y un peso promedio de 14.6 kg.

Al comparar la variable frecuencia cardiaca, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos regímenes sedativos, al minuto 10 ($p=0.017$), al minuto 20 ($p=0.008$) y al minuto 30 ($p=0.006$) (Figura 1).

Al evaluar y comparar los porcentaje de niños con llanto, el tratamiento A ó (M) siempre fue mayor en cada tiempo, pero sin establecer una diferencia estadísticamente significativa: minuto 10 ($p=0.24$), minuto 20 ($p=0.23$), minuto 30 ($p=0.20$) y minuto 40 ($p=1.00$) (Figura 2).

Al comparar el movimiento corporal, hubo diferencia significativa solamente en el minuto 20 ($p=0.039$); para los otros tiempos no hubo una diferencia: minuto 10 ($p=0.073$) y minuto 30 ($p=0.48$). El porcentaje de pacientes sin movimiento siempre fue mayor en el tratamiento B, excepto en el minuto 20, en el que el movimiento fue mayor bajo el tratamiento A; estos movimientos no afectaron substancialmente la realización de los procedimientos dentales programados (Figura 3).

Según la escala general del comportamiento general, ocurrió éxito en la sedación para ambos regímenes farmacológicos. Para el tratamiento A (M), 38.46% de los pacientes obtuvieron puntuación 4 (sin llanto, ni movimiento), y para el tratamiento B

(MK), 69.23% de los pacientes tuvieron puntuación 4; al comparar los dos tratamientos, no se obtuvo una diferencia significativa ($p=0.17$) (Figura 4).

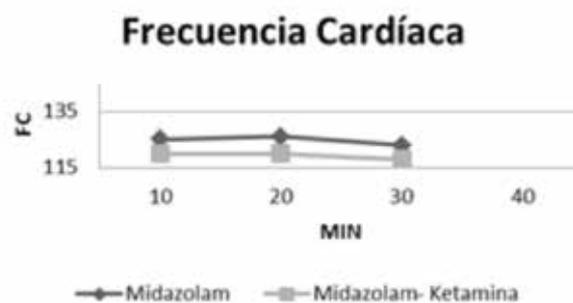


Figura 1. Frecuencia cardiaca en minutos. (M), (MK).

Minuto	TX	4	3	2	1
10	A	5 (38.46%)	3 (23.07%)	5 (38.46%)	0
	B	9 (69.23%)	2 (15.38%)	2 (15.38%)	0
20	A	5 (38.46%)	2 (15.38%)	6 (46.15%)	0
	B	9 (69.23%)	3 (23.07%)	1 (7.69%)	0
30	A	5 (45.45%)	2 (18.18%)	4 (37.5%)	0
	B	6 (50%)	1 (12.5%)	3 (36.3%)	0
40	A	3 (75%)	0	1 (25%)	0
	B	--	--	--	--

Figura 2. Comparación de la evaluación del llanto. (Escala de Houpt: 4.Sin llanto, 3.Llanto intermitente, 2.Llanto continuo, 1.Llanto incontrolable).

Minuto	TX	4	3	2	1
10	A	10 (72.72%)	3 (27.27%)	0	0
	B	8 (83.33%)	2 (16.66%)	0	0
20	A	9 (83.33%)	1 (8.33%)	1 (8.33%)	0
	B	10 (76.92%)	3 (23.07%)	0	0
30	A	10 (91.66%)	1 (8.33%)	0	0
	B	11 (91.66%)	1 (8.33%)	0	0
40	A	13 (100%)	0	0	0
	B	--	--	--	--

Figura 3. Comparación de la evaluación del movimiento. (4.Sin movimiento, 3.Movimiento que no interfiere en el tx., 2.Movimiento que dificulta el tx., 1.Movimiento que interrumpe el tx.).



Figura 4. Evaluación general del comportamiento: 4.Sin llanto, ni movimiento, 3.Algo de llanto y/o movimiento sin interrumpir el tx. 2.Con dificultad para realizar el tx. 1.Llanto y movimiento todo el tiempo, el tx. es extremadamente difícil.

DISCUSIÓN

El empleo de la sedación farmacológica es bastante común en Odontología Pediátrica. Sin embargo, la falta de información acerca de esta modalidad de manejo ha propiciado el empleo de otras alternativas farmacológicas más invasivas, como la anestesia general, principalmente por el temor a la ocurrencia de reacciones adversas (12,13,14,15). Los resultados del presente estudio determinaron que el Midazolam solo o combinado con Ketamina, administrados ambos por vía subcutánea, resultaron ser métodos seguros y eficaces de sedación durante el tratamiento dental de los pacientes pediátricos. A pesar de los resultados estadísticos, la combinación Midazolam-Ketamina fue clínicamente superior a Midazolam sólo en algunos aspectos, ya que resultó con menos llanto y movimiento por parte de los pacientes. Además, la combinación Midazolam-Ketamina redujo significativamente los tiempos de trabajo operatorio en comparación con el uso de Midazolam sólo. Al respecto, son conocidas las propiedades analgésicas de la Ketamina; este efecto podría mejorar la calidad de un procedimiento de sedación al potenciar los efectos del Midazolam sin presentar complicaciones en las vías aéreas superiores (16,17,18,19,20). Estos resultados fueron efectivos debido a las dosis bajas con que

fue administrado el Midazolam y a las microdosis con que fue administrada la Ketamina, teniendo un margen de seguridad amplio en comparación con otros estudios en los que las dosis empleadas, utilizando éstos mismos medicamentos, pueden ocasionar reacciones adversas como alucinaciones, delirio, disforia, etc. (21,22,23,24).

Los niveles de frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno se mantuvieron dentro de los rangos normales. Esto es preferible a tratar convencionalmente a un niño con pobre nivel de cooperación, sin ningún esquema de sedación, en los que tales parámetros fisiológicos pueden alterarse debido al grado de estrés y ansiedad al que se enfrenta el paciente (25,26,27). Los niños que fueron sometidos a sedación con este protocolo no presentaron un aumento o disminución significativo de los parámetros fisiológicos; aunque se ha reportado que la Ketamina puede aumentar moderadamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial esto tuvo poca significancia clínica en nuestro estudio, pues el total de los niños atendidos mantuvieron sus niveles normales.

A diferencia de otros estudios que utilizaron Ketamina para pacientes pediátricos no cooperadores por vía oral o intranasal en dosis altas (3-6mg/kg peso), en el presente ensayo clínico se utilizaron dosis menores, con un margen de seguridad alto, al ser administradas simultáneamente con el Midazolam.

Bahetwar y col. (28) evaluaron la eficacia y seguridad de la vía intranasal (IN) para la administración de Midazolam (M), Ketamina (K) y la combinación de ambos (MK), para producir sedación moderada en pacientes pediátricos dentales no cooperadores; de acuerdo a los autores, el inicio de la sedación fue más rápido con K en comparación con M y MK ($p=0.01$). Los signos vitales se mantuvieron dentro de los límites fisiológicos y no hubo efectos adversos significativos con cualquiera de los fármacos empleados. Este estudio concluyó que M, K y MK

son seguros y eficaces para producir sedación moderada, por lo que facilitan la atención dental en niños poco cooperadores (9).

Cagiran y col (2010) (29) compararon la eficacia de la sedación oral de la combinación de Midazolam/Ketamina con la del midazolam solo, en tratamientos dentales de niños no cooperadores. En este estudio retrospectivo se incluyó un total de 30 pacientes de 3 a 9 años, que requerían por lo menos de una extracción dental. Los sujetos en el grupo A recibieron 0.75 mg/kg de Midazolam por vía oral, mientras que los del grupo B recibieron 0.75 mg/kg de Midazolam + 5 mg/kg de ketamina, también por vía oral. Sus resultados indicaron una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo B. Los hallazgos de ese estudio concuerdan con los nuestros en que la combinación de Midazolam y Ketamina es superior al Midazolam sólo, por lo que es segura y eficaz para controlar la conducta de los niños en el sillón dental, sin efectos secundarios graves (10).

Moreira y col (2012) (30) compararon la eficacia de la sedación de la combinación de Midazolam/Ketamina contra Midazolam solo, ambos administrados por vía oral a niños poco cooperadores que recibieron tratamientos dentales. La muestra estudiada incluyó 41 pacientes que presentaban caries de la primera infancia. Fueron asignados al azar para recibir la combinación de Midazolam oral (0,5 mg/kg) + Ketamina (3 mg/kg) (MK) o Midazolam oral (1 mg/kg) (M). Sus resultados son similares a los obtenidos aquí. Igualmente, Damle y Golpayegani confirmaron que la combinación de Midazolam/Ketamina es más segura y eficaz para controlar la conducta infantil durante el tratamiento dental, con menos efectos secundarios, en relación a Midazolam solo (11).

Resulta de suma importancia, por lo tanto, desmitificar los temores hacia la sedación moderada en los pacientes pediátricos, y conocer

los beneficios y alcances que la farmacología nos puede brindar en la atención odontológica del niño no cooperador. Esto se puede lograr dándole al practicante de la Odontología Pediátrica las herramientas necesarias para entender que los tratamientos dentales bajo sedación moderada son muy seguros, siempre y cuando se conozcan las indicaciones precisas (estado de salud, edad, peso, número de procedimientos, etc.), además de las precauciones que se deben de tomar al emplear los diferentes fármacos sedantes disponibles, como son los posibles efectos producidos, reacciones adversas, indicaciones, contraindicaciones, entre otros (1,2,19,21).

Existen niños que acuden a consulta dental, con o sin experiencias previas negativas, que muestran cuadros de ansiedad, miedo y fobia, que pueden ser controlados con manejo farmacológico, es decir, podrán ser tratados bajo sedación, sin necesidad de ser sometidos a métodos conductuales más invasivos (20,24,27).

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados apoyan la evidencia de que el Midazolam solo, y especialmente la combinación Midazolam/Ketamina, administrados por vía subcutánea en sesiones de sedación moderada, son procedimientos eficientes y de riesgo menor, que puede ser empleados en pacientes dentales pediátricos muy ansiosos y no cooperadores. Además de ser poco invasiva, cómoda y fácil, la vía subcutánea para agentes sedativos considera todos los lineamientos de seguridad establecidos por la AAPD para procedimientos de sedación moderada en pacientes pediátricos no cooperadores.

REFERENCIAS

1. Cote C. J., Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic

- procedures: Update 2016. *Pediatr Dent*. 2016; 38 (4): 13-39.
2. Brown L., Christian-Kopp S., Sherwin T. S., Khan A., Barcega B., Denmark T. K., et al. Adjunctive atropine is unnecessary during ketamine sedation in children. *Acad Emerg Med*. 2008; 15 (4): 314-8.
 3. Fernández Y., Luaces C. *Manual de analgesia y sedación en urgencias en pediatría*. Madrid: Ergon; 2008.
 4. López-Castilla J. D., Soult-Rubio J. A. Analgesia y sedación en Pediatría. *Pediatría Integral*. 2006; X (4): 267-76.
 5. Shervin T. S., Green S. M., Khan A., Chapman D. S., Dannenberg B. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2000; 35 (3): 229-38.
 6. Willman E. V., Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007; 49 (1): 23-30.
 7. Celis-Rodríguez E., Besso J., Birchenall C., de la Cal M. A., Carrillo R., Castorena G., et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2007; 31 (8): 428-71.
 8. Torres J., Tapia I., Pozos A. J., Rosales M. A., Hernández J. F. Comparison of Three Conscious Sedation Regimens for Pediatric Dental Patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2007; 31 (3): 183-186.
 9. Velásquez J. H., Ortega M. E., Morales L., Pimienta M. Microdoses of ketamine to prevent postoperative pain. *Rev Ciencias Med*. 2005; 9 (3): 11-20.
 10. Malamed S. *Sedation, a guide to patient management*. Mosby Elsevier. 5th Ed. 2010.
 11. Menigaux C. H., Fletcher D., Dopont X., Guignard B., Guirimanel F., Chauxin M. The benefits of intraoperative small dose Ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000; 90 (1): 129-35.
 12. Sherwood E., Williams C., Prough. *Anesthesiology principles, pain management, and conscious sedation*. Sabiston textbook of surgery. Saunders Elsevier 18th Ed. 2008.
 13. Al-Rakaf H., Bello I. L., Turkustani A., Adenu B. I. Intra-nasal midazolam in conscious sedation of young pediatric dental patients. *International journal of pediatric dentistry*. 2001; 11 (1): 33-40.
 14. Chowdhury J., Vargas K. G. Comparison hydrate, meperidine, and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. 2005; 27 (3): 191-7.
 15. De Gaudio A. R., Rinaldi S. Sedation in PACU: Indications, monitoring, complications. *Curr Drug Targets*. 2005; 6 (7): 729-40.
 16. Young C., Knudsen N., Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28 (3): 854-66.
 17. Castro E. S., Díaz M. E., Valdivieso M. Comparación de la efectividad del midazolam en niños: via oral y via intranasal. *Rev Estomatol Herediana*. 2005; 15 (2): 133-8.
 18. Chávez E. J., Cortés E., Hinojosa A., Araiza MA. Estudio comparativo de la premedicación con midazolam y ketamina por vía oral en pacientes pediátricos sometidos a tratamiento de cirugía maxilofacial. *Rev Odontol Mex*. 2005; 9 (3): 131-6.
 19. Darlong V., Shende D., Singh M., Garg R., Pandey R., Punj J. Low- versus high-dose combination of midazolam-ketamine for oral premedication in children for ophthalmologic surgeries. *Singapore Med J*. 2011; 52 (7): 512-6.

20. Wilson S., Farrell K. Conscious sedation experiences in graduate pediatric dentistry programs. *Pediatr Dent.* 2000; 23 (4): 307-14.
21. García C., Caprotta G., De Castro M., Germ R. Analgesia y sedación en procedimientos pediátricos. Parte 2: Requerimientos y medicación. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (6): 524-32.
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, Section and Anesthesiology. Guidelines for the elective use of sedation, deep sedation and general anesthesia in pediatric patients. *Pediatr Dent.* 2005-2006; 27 (7): 110-8.
23. Shankar V., Deshpande J. Procedural sedation in the pediatric patient. *Anesth Clin North Am.* 2005; 23 (4): 635-54.
24. Flores-Castillo D., Martínez-Rider R., Ruiz-Rodríguez S., Garrocho-Rangel A., Lara-Guevara J., Pozos-Guillén A. Subcutaneous Midazolam with and without Ketamine for sedation in children undergoing dental treatment: A pilot study. *J Clin Pediatr Dent.* 2015; 39 (4): 382-6.
25. Roelofse J. A., Joubert J. J., Roelofse P. G. A double blind randomized comparison of midazolam alone and midazolam combined with ketamine for sedation of pediatric dental patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54 (7): 838-44.
26. Baying O., Bodur H., Isik B. Effectiveness of premedication agents administered prior to nitrous oxide/oxygen. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (4): 341-6.
27. Meléndez E., Bachur R. Serious adverse events during procedural sedation with ketamine. *Pediatr Emerg Care.* 2009; 25 (5): 325-8.
28. Bahetwar S. K., Pandey R. K., Saksena A. K., Chandra G. A comparative evaluation of intranasal midazolam, ketamine and their combination for sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a triple blind randomized crossover trial. *J Clin Pediatr Dent.* 2011; 35 (4): 415-20.
29. Cagiran E., Eyigor C., Sipahi A., Koca H., Balciouqlu T., Uyar M. Comparison of oral Midazolam and Midazolam-Ketamine as sedative agents in paediatric dentistry. *Eur J. Pediatr Dent.* 2010; 11(1): 19-22.
30. Moreira T. A., Costa P. S., Costa L. R., Jesus-Franca C. M., Antunes D. E., Gomes H. S., Neto O. A. Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2013; 23 (3): 207-15.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.