

Eficacia del diazepam retrolabial en el tratamiento de la convulsión febril

Effectiveness of buccal diazepam in the treatment of febrile convulsion

Dra. Judith Quiñones Hernández^I; Dr. José Ángel Chávez Viamontes^{II}; Dr. Rainier Paulino Basulto^{III}; Dr. Alejandro Capote Fradera^{IV}; Dr. Suiberto Hechavarria Toledo^V

I Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba. jqh@iscmc.cmw.sld.cu

II Especialista de II Grado en Embriología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor Asistente. Hospital Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey. Camagüey, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Bioestadística. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

V Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Educación Médica Superior. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Ciudad de la Habana, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el diazepam por vía intravenosa o rectal constituye el tratamiento de elección en niños con convulsión febril. Algunos autores consideran que pudiera ser la vía bucal una alternativa más práctica y efectiva. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad del diazepam administrado por vía retrolabial en el tratamiento de niños con convulsión febril en el Hospital Pediátrico de Gambia, desde julio de 2007 hasta julio de 2008. **Método:** Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, paralelo, unicéntrico, a ciego por tercero, de eficacia del diazepam retrolabial controlado con diazepam intravenoso en el tratamiento de la convulsión febril. Fueron incluidos 66 niños, con convulsión y fiebre, mayores de seis meses y menores de cinco años de edad, de ambos sexos y con consentimiento informado

del familiar. Se determinó el tiempo que transcurrió para alcanzar la vía de administración, el tiempo de alivio de la convulsión una vez administrado el medicamento y la aparición de reacciones adversas. Al grupo de tratamiento se le administró diazepam retrolabial 0,50 mg/kg/dosis y al grupo control diazepam intravenoso 0,25 mg/kg/dosis. **Resultados:** el tiempo necesario para alcanzar la vía de administración fue significativamente menor para el grupo que recibió diazepam retrolabial y más prolongado para la administración intravenosa. El tiempo al que se logró la acción anticonvulsivante una vez administrado el medicamento no varió entre los dos grupos. El diazepam administrado por vía retrolabial fue bien tolerado y presentó menor riesgo de padecer reacciones adversas medicamentosas que el intravenoso. **Conclusiones:** el diazepam por vía retrolabial es eficaz y seguro para tratar la crisis de convulsión febril en niños.

DeCS: ENSAYO CLÍNICO, CONVULSIÓN FEBRIL, DIAZEPAM RETROLABIAL.

ABSTRACT

Background: diazepam administered rectal or intravenously constitutes the election treatment in children with febrile convulsion. Some authors consider that buccal route could be more practice and effective alternative. **Objective:** to evaluate the effectiveness of diazepam administered by buccal route in the treatment of children with febrile convulsion at the Pediatric Hospital of Gambia, from July 2007 to July 2008. **Method:** a randomized, parallel, unicentric, third blind clinical trial was conducted on the effectiveness of the controlled buccal diazepam with intravenous diazepam in the treatment of febrile convulsion. Sixty-six children were included with convulsion and fever, older than six months and under five years old, from both sexes and with their relative informed consent. The time to reach the administration route; the relief time of convulsion once the drug was administered and the appearance of adverse reactions were determined. To the treatment group was administered buccal diazepam 0,50 mg/kg/dose and to the control group intravenous diazepam 0,25 mg/kg/dose. **Results:** the necessary time to reach the administration route was significantly smaller for the group that received buccal diazepam and more prolonged than the one of intravenous administration. The time to which the anticonvulsant action was achieved once the drug was administered didn't vary among the two groups. Diazepam administered by buccal route was well tolerated and it presented lower risk of suffering adverse reactions than intravenous one. **Conclusions:** diazepam administered by buccal route is effective and safe to treat febrile seizures in children.

DeCS: CLINICAL TRIAL, FEBRILE SEIZURES, BUCCAL DIAZEPAM.

INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles (CF) constituyen un problema pediátrico común que afecta aproximadamente del 2 al 5 % de todos los niños.^{1,2}

Para el tratamiento de la crisis aguda de CF se utilizan benzodiazepinas, entre ellas, el lorazepam es el medicamento con el que se ha realizado la mayor cantidad de estudios y hasta hace poco tiempo se consideró como el más eficaz; pero actualmente el diazepam rectal o intravenoso cuenta con una mayor evidencia científica y es el fármaco de elección.^{3,4}

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes que aparecen con la utilización de diazepam afectan principalmente al sistema nervioso central; entre ellas se encuentran, somnolencia, mareo, cefalea, ataxia, confusión, depresión respiratoria y tromboflebitis, esta última cuando se administra de forma intravenosa.^{5,6}

El uso de la vía intravenosa y rectal en el tratamiento de la CF tiene sus inconvenientes, la primera es una técnica difícil y compleja de aplicar en el momento de la convulsión en niños pequeños. La rectal es incómoda para el paciente, la crisis convulsiva puede cursar con diarrea, se produce una relajación de la musculatura lisa intestinal y del esfínter anal lo que puede ocasionar pérdida del medicamento administrado.^{7,8}

Algunos autores consideran la vía bucal, como una alternativa igualmente efectiva, más aceptada y fácil de utilizar que la rectal o intravenosa para el tratamiento de las crisis epilépticas, a partir de los datos publicados de ensayos clínicos realizados con midazolam.⁹ Para su estudio recomiendan las soluciones existentes para la vía rectal, ya que por la vía bucal no existen soluciones disponibles; teniendo en cuenta que ambas mucosas tienen superficie y un pH similar, y en ambas el fármaco se absorbe directamente a la circulación sistémica.¹⁰

Estudios farmacocinéticos revisados demuestran la no inferioridad del diazepam administrado por la mucosa bucal con respecto al administrado por las vías intravenosas y rectal, en cuanto al pico de concentración máxima alcanzado en sangre, la biodisponibilidad y la tolerabilidad.^{11, 12}

Según revisiones sistemáticas consultadas, la evidencia científica disponible sobre el manejo de la CF es escasa y su grado de aplicación en la práctica clínica real es discordante.^{13, 14}

Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del diazepam administrado por vía retrolabial en el tratamiento de infantes con CF en el Hospital Pediátrico de Gambia desde julio de 2007 hasta julio de 2008.

MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico, aleatorio, paralelo, unicéntrico, a ciego por tercero, de eficacia del diazepam utilizado por vía retrolabial (DRL) controlado con diazepam por vía intravenosa (DIV) en el tratamiento de la CF. El universo estuvo constituido por 387 niños con el diagnóstico de CF, residentes en Gambia, atendidos en el Hospital Pediátrico Nacional, desde el primero de julio de 2007 y el primero de julio de 2008. Se utilizaron dos grupos de estudio, el tamaño de la muestra fue de 30 niños por cada grupo con un nivel de protección frente al error estadístico de tipo I de 0.025 unilateral (0.05 bilateral) se obtuvo un poder del 95 % para rechazar la hipótesis nula de no inferioridad, asumiendo una desviación estándar de 1. Se reclutaron un 10 % más como previsión de posibles pérdidas para el análisis con lo que finalmente se aleatorizaron 33 pacientes por cada grupo. Se aplicó un muestreo aleatorio simple. La selección de los sujetos se basó en los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

1. Niño con convulsión y fiebre sin causa aparente o con un proceso infeccioso concomitante.
2. Ambos sexos
3. Edad mayor de seis meses y menor de cinco años.
4. Aceptación libre de participar en el ensayo y consentimiento informado por escrito dado por el tutor de forma voluntaria

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de malaria.
2. Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
3. Historial de enfermedad neurológica previa o actual.
4. Consumo previo de depresores del sistema nervioso central.
5. Insuficiencia respiratoria o hepática severa.
6. Tiempo de evolución de la convulsión mayor o igual a treinta minutos antes de recibir la atención médica o el cese espontáneo de la convulsión antes de iniciar el proceder terapéutico.

Se tuvieron en cuenta como variables; el tiempo que transcurrió para alcanzar la vía de administración, el cual se expresó en tres categorías: hasta cinco minutos, de seis a quince y de dieciséis a treinta; el tiempo de alivio de la convulsión una vez administrado el medicamento, expresado en tres categorías: hasta cinco minutos, de seis a quince y de dieciséis a treinta; la presencia de reacciones adversas medicamentosas, las que se clasificaron como esperadas o inesperadas. Para el desarrollo del ensayo se crearon dos grupos de tratamiento. Un grupo recibió DRL 0.50 mg/kg/dosis. La dosis se repitió hasta

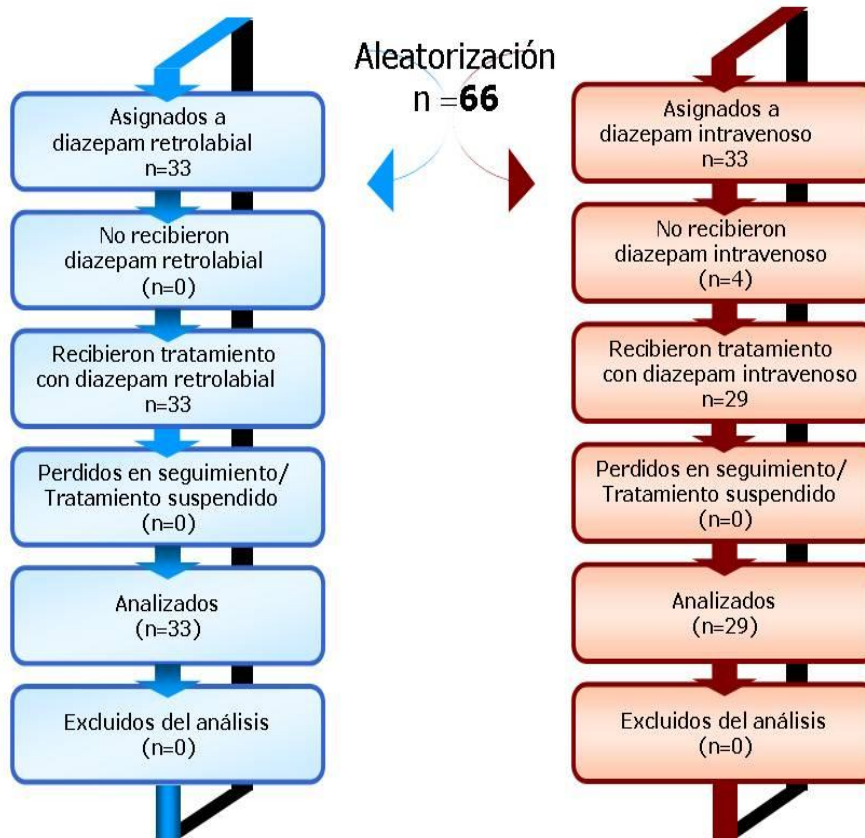
tres veces mediadas por diez minutos en el caso de que no finalizara la convulsión. El otro grupo recibió DIV 0.25 mg/kg/dosis, repitiendo la dosis hasta tres veces de igual manera. Si después de tres dosis en cualquiera de los dos grupos no finalizó la convulsión, se pasó a la medicación de rescate del estatus convulsivo y se consideró fracaso terapéutico. Para ambos grupos se aplicaron las mismas medidas generales. El medicamento utilizado en ambos grupos fue el contenido de la ampolleta de diazepam fabricada para la vía intravenosa.

Para recolectar la información se utilizó un formulario diseñado al efecto. El procesamiento y análisis de los datos estadísticos se realizó según frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cuantitativas. La posible diferencia en cuanto al tiempo que transcurrió para alcanzar la vía de administración, el tiempo de alivio de la convulsión una vez administrado el medicamento y las reacciones adversas al medicamento según la vía de administración, se evaluó utilizando la prueba Chi cuadrado con un nivel de significación estadística menor de 05 y se construyeron intervalos de confianza con un 95 % de confiabilidad. La fuerza de la asociación se midió utilizando el Odds Ratio (OR) y la información se procesó según el software estadístico SPSS. Durante el desarrollo de la investigación se tuvieron en cuenta los aspectos éticos y legales establecidos para la ejecución de ensayos clínicos.

RESULTADOS

Fueron asignados 66 niños aleatoriamente, en el grupo de DRL todos recibieron el tratamiento 33/33, en el grupo de DIV cuatro niños cesaron la convulsión a los 7, 9 y 11min respectivamente después de intentar el acceso intravenoso y antes de lograr la administración del medicamento, por lo que finalmente en este grupo recibieron el medicamento 29/33. Todos los pacientes aleatorizados a los que se les administró diazepam por ambas vías (n=62) cumplieron con el protocolo. Las poblaciones de intención de tratar por protocolo y seguridad fueron las mismas. (Anexo 1)

Anexo 1. Flujo de los pacientes durante el estudio



El tiempo necesario para alcanzar la vía de administración en el grupo que recibió DRL fue menor de 5min en 33 pacientes (100 %). ($P < .05$). En el grupo del DIV solamente tres (10,3 %) casos lograron la administración del medicamento antes de los cinco minutos, mientras que 12 (41,4 %) y 14 (48,3 %) requirieron tiempos de seis a quince minutos y de dieciséis a treinta minutos, respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1. Tiempo de preparación del medicamento según la vía de administración

Tiempo en minutos	Diazepam				Total	
	Retrolabial		Intravenoso		No.	%
	No.	%	No.	%		
Hasta 5	33	100	3	10,3	36	58,1
6 - 15	0	0	12	41,4	12	19,4
16 - 30	0	0	14	48,3	14	22,6
Total	33	100	29	100	62	100

$X^2= 50,954$

$P = 0,0000$

El tiempo de alivio de la CF una vez administrado el medicamento no mostró diferencias con respecto a la vía de administración, ya que aliviaron la convulsión en menos de cinco minutos 29 casos (87,9 %) con el DRL y 26 (89,7 %) con el DIV. Para el tiempo establecido entre seis a quince minutos solo obtuvieron la acción anticonvulsivante dos casos (6,1 %) del grupo de DRL y en el intervalo entre dieciséis a treinta minutos dos casos (6,1 %) del grupo de DRL y tres (10,3 %) del grupo de DIV. (Tabla 2)

Tabla 2. Tiempo al que aparece la acción anticonvulsivante según la vía de administración

Tiempo en minutos	Diazepam				Total	
	Retrolabial		Intravenoso		No.	%
	No.	%	No.	%		
Hasta 5	29	87,9	26	89,7	55	88,7
6 - 15	2	6,1	0	0	2	3,2
16 - 30	2	6,1	3	10,3	5	8,1
Total	33	100	29	100	62	100

$X^2= 2.114$

$P = 0,34$

Al analizar las reacciones adversas que se reportaron según la vía de administración. De los pacientes que recibieron DRL, no se produjo RAM en 30 casos (90,9 %) y ocasionó somnolencia en los tres (9,1 %) restantes. Con el DIV no se reportó RAM en nueve casos (31 %), provocó somnolencia en 17 pacientes (58,6 %), apareció taquicardia, sudoración y tromboflebitis, en un caso (3,4 %) respectivamente. ($X^2=23.7$; $P<.05$) $OR=22.2$; $IC=95\%$ (5,3-92,2) No se describieron reacciones adversas inesperadas. (Tabla 3)

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas reportadas según la vía de administración

Reacciones adversas	Diazepam				Total	
	Retrolabial		Intravenoso		No.	%
	No.	%	No.	%		
No existen	30	90,9	9	31	39	62,9
Somnolencia	3	9,1	17	58,6	20	32,2
Taquicardia	0	0	1	3,4	1,6	
Sudoración	0	0	1	3,4	1	1,6
Tromboflebitis	-	-	1	3,4	1	1,6
Total	33	100	29	100	62	100

 $\chi^2 = 23.714$

P = 0,0000

OR = 22,2; IC 95% (5,3- 92,2)

DISCUSIÓN

El tiempo necesario para alcanzar la vía de administración fue significativamente menor para el grupo que recibió diazepam retrolabial. Esto ofreció ventajas a la vía retrolabial pues permitió reducir el tiempo necesario para iniciar el tratamiento, este fue más prolongado para la administración intravenosa, por la preparación de la inyección y lo difícil que resulta obtener el acceso al interior de la vena en niños pequeños.

El tiempo al que se logró la acción anticonvulsivante no varió entre los grupos, por lo que al tener en cuenta ambos tiempos, la vía bucal alcanzó el efecto deseado más rápido.

El riesgo de padecer una reacción adversa medicamentosa fue 22 veces más frecuente con el uso de diazepam intravenoso que retrolabial. Lo que demostró que el diazepam administrado por vía retrolabial fue bien tolerado y más seguro.

La vía bucal muestra parámetros farmacocinéticos, de eficacia y seguridad similares o superiores a las vías intravenosa y rectal ya conocidas.¹⁵ Ivaturi, et al, ¹⁶ ensayaron una formulación supersaturada de diazepam solubilizada en glicofurol y agua, utilizaron dos dosis 5 y 10mg, las compararon con el diazepam intravenoso y mostraron que después de las dosis de 5 y 10mg, el tiempo máximo fue de 20 y 30min y la concentración máxima (C max) fue de $134,3 \pm 62$ y $247,6 \pm 61$ mg/mL respectivamente. La biodisponibilidad estimada para ambas dosis fue de 75 %, aspecto que se considera razonable. La eficacia que se obtuvo fue similar a la del presente estudio. Mientras que la tolerancia a las soluciones administradas es un punto discordante entre ambos ensayos.

Panomvana¹⁷ expuso valores de C max para la vía bucal que no muestran diferencias estadísticamente significativas con la vía rectal (P=0.184). A pesar de que la comparación de Panomvana¹⁷ es con la vía rectal, estos resultados justifican que en el actual estudio no existieron diferencias entre ambos grupos con respecto al tiempo requerido para alcanzar la acción anticonvulsivante una vez administrado el medicamento, ya que la diferencia radica en la dificultad para acceder a la vía y no en el efecto farmacológico una vez que se administra el medicamento por cualquiera de las vías estudiadas.

Gizurarzon, et al,¹¹ demostró que la vía intranasal es una alternativa tan efectiva como la intravenosa en el tratamiento de las convulsiones, lo que coincide con los resultados encontrados para la vía bucal en el presente ensayo. Esta afirmación quedó sustentada ya que la C max se alcanzó después de 18±11min; la biodisponibilidad fue de 50,4 ± 23,3 % y el efecto farmacodinámico fue observado a los 5min. Holsti, et al,¹⁸ manifestaron la superioridad de las benzodiazepinas por la vía intranasal con respecto a la vía intravenosa. Ninguno de los casos que utilizó la vía intranasal necesitó después el uso de ventilación mecánica contra el 31 % correspondiente al grupo que utilizó la vía intravenosa el cual si la necesitó (0 %, 0/10 vs. 31 %, 5/16; p=0,12), de igual manera ninguno de los casos requirió intubación endotraqueal contra 33 % del grupo de la vía intravenosa que si la necesitó (0%, 0/10 vs. 33 %, 6/18; p=0,06); los pacientes tratados por vía intranasal requirieron menos hospitalización (40%, 4/10 vs. 89 %, 16/18; p=0,01) que los tratados por vía intravenosa. Los resultados para la vía intranasal, son comparables con los que mostró el actual ensayo respecto a la vía bucal, ya que todos los casos a los que se administró el diazepam bucal aliviaron la convulsión en menos de 30min sin complicaciones médicas.

Talukdar, et al,¹⁹ señalaron que el tiempo necesario para iniciar el tratamiento fue significativamente menor para el midazolam bucal que para el diazepam intravenoso (p=<0,001). Resultado que se comportó de igual forma con el diazepam retrolabial en el presente estudio.

Mahmoudian, et al,²⁰ y Kutlu, et al,²¹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el midazolam nasal y el diazepam intravenoso para el tiempo de control de la convulsión una vez que se alcanzó la vía de administración. De igual forma se comportó la presente investigación.

McIntyre, et al,²² ratificaron que una vez administrado el midazolam bucal el tiempo de alivio de la convulsión fue de 8min (IC 5-20). Este resultado es comparable con el de esta investigación, la cual mostró que el alivio de la convulsión una vez administrado el diazepam retrolabial ocurrió en menos de cinco minutos en el 87 % de los casos.

Bhattacharyya, et al,²³ confrontaron el tiempo que el médico tardó en administrar el medicamento y el que transcurrió para el cese de la convulsión una vez administrado, ambos parámetros fueron menores para el midazolam intranasal con respecto al diazepam

rectal. El tiempo de alivio para la vía intranasal se comportó de forma similar al de la vía bucal en el presente ensayo. También hubo diferencia significativa con respecto a los efectos adversos, coincidiendo los dos estudios en que las vías intranasal y bucal son más seguras. Fisgin, et al,²⁴ determinaron que el midazolam intranasal es más efectivo que el diazepam rectal en el tratamiento de las crisis epilépticas. De igual manera se comportó el diazepam bucal con respecto al intravenoso para la crisis de CF en el presente estudio. Otros resultados afines a los del actual ensayo con respecto a la eficacia y a la seguridad fueron obtenidos por Ulus²⁵ y Mpimbaza, et al,^{26, 27} los que evaluaron el midazolam bucal controlado con el diazepam rectal.

CONCLUSIONES

El diazepam administrado por vía retrolabial fue eficaz para el tratamiento de la crisis de convulsión febril ya que el tiempo que se necesitó para alcanzar la vía de administración fue menor que para el diazepam intravenoso; y el tiempo al que apareció la acción anticonvulsivante una vez administrado el medicamento fue similar al del diazepam intravenoso.

El diazepam retrolabial produjo menos reacciones adversas medicamentosas que el administrado por vía intravenosa. La somnolencia fue la reacción adversa más frecuente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rufo M. Crisis febriles. *Neurol Ped.* 2008; 39(12): 1104-8.
2. García JJ, Munóz R. El neuropediatra y las urgencias neurológicas pediátricas. *Rev Neurol.* 2008; 47(1): 35-43.
3. Prasad K, Krishnan PR, Al-Romik K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63(6): 640-7.
4. Howland RW, Mycek MJ. *Pharmacology.* 3ra ed. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wikins; 2006.
5. Pérez E, Sánchez M. Protocolo Neurología: Convulsiones febriles. *Bol Ped.* 2006; 46: 258-260.
6. Sadleir L, Scheffer I. Febrile seizures. *BMJ.* 2007; 334: 307-11.
7. Pacheco MC. Convulsión Febril. *Actas Reuniones Clínicas Servicio de Pediatría. Ped SBA.* 2007; 6: 1-5.

8. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer NY. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for acute treatment of seizures. *Clin Pediatr Phila.* 2005; 44: 771-6.
9. Armijo JA, Herranz JL, Pena MA, Adin J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol.* 2004; 38(5): 458-68.
10. Huyton M, Mair K, Hindley D. Audit of the use of buccal diazepam at a residential centre for children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 155-60.
11. Gizurarson S, Gudbrandsson FK, Jónsson H, Bechgaard E. Intranasal administration of diazepam aiming at the treatment of acute seizures: clinical trials in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull.* 1999; 22(4): 425-7.
12. Lindhardt K, Olafsson DR, Gizurarson S, Bechgaard E. Intranasal bioavailability of diazepam in sheep correlated to rabbit and man. *Int J Pharm.* 2002; 231(1): 67-72.
13. Ochoa C, González J. Adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica en el tratamiento de las convulsiones febriles. *Rev Neurol.* 2006; 43(2): 67-73.
14. Waruiru C, Appleton R. Febrile Seizures. *BMJ.* 2004; 89(8): 751-6
15. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med.* 2003; 41: 215-22.
16. Ivatury V, Riss J, Kriel R, Siegel R, Cloyd J. Bioavailability and tolerability of intranasal diazepam in healthy adult volunteers. *Epilepsy Research.* 2009; 84 (2-3): 120-6.
17. Panomvana D. Pharmacokinetic studies of Buccal versus Rectal route of diazepam in children with epilepsy. *Chula Med J.* 2007; 51(3): 153-66.
18. Holsti M, Sill B, Firth S, Joyce S, Filloux F, Furniva R. Prehospital Intranasal Versed for Pediatric Seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2004; 38(11): 1037-45.
19. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial. *Brain Dev.* 2009; 31(10): 744-49.

20. Mahmoudian T, Zadeh T. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(2): 253-5.
21. Kutlu M, Dogrul M. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain Dev.* 2003; 25(4): 275-8.
22. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Apletton R, Whitehouse WP, Philips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 205-10.
23. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol.* 2006; 34(5): 355-9.
24. Fisgin T, Gurer Y. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol.* 2002; 17(2): 123-6.
25. Ulus S. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clinical Pediatrics.* 2005; 44(9): 771-776.
26. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal P, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2008; 121: 58-64.
27. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal P, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children. *Lancet.* 2005; 366: 205-10.

Recibido: 26 de junio de 2010

Aprobado: 5 de enero de 2011

Dra. Judith Quiñones Hernández. Email: jqh@iscmc.cmw.sld.cu