



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**USO DE MIDAZOLAM INTRANASAL EN CRISIS EPILÉPTICAS EN
PERROS (*Canis lupus familiaris*). REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor tutor: Mg. Marcelo Alejandro Raby Cifuentes, MV
Estudiante: Matías Guillermo Riveros Muñoz

©Matias Guillermo Riveros Muñoz, Marcelo Alejandro Raby Cifuentes.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile
2024

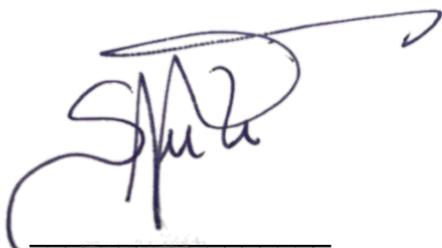
CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 19 de Diciembre de 2024, los abajo firmantes dejan constancia que el estudiante Matías Guillermo Riveros Muñoz de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5,1.

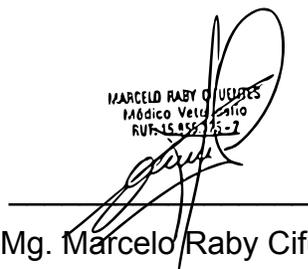


DR. EDSON MONTERO MORA
Médico Veterinario
RUT:9.822.591-9

Mg. Edson Montero Cabrera, MV
Presidente Comisión



Mg. Edgardo Sepúlveda Navarrete, MV
Profesor Evaluador



MARCELO RABY CIFUENTES
Médico Veterinario
RUT:15.456.725-7

Mg. Marcelo Raby Cifuentes, MV
Profesor patrocinante

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIALES Y MÉTODO	7
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSIÓN	19
6. CONCLUSIONES.....	24
7. REFERENCIAS	25
8. ANEXOS	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de revistas y publicaciones según su procedencia y factor de impacto	11
--	----

RESUMEN

La epilepsia es un síndrome que reúne una serie de signos que se manifiestan en un cuadro convulsivo, que son manifestaciones transitorias causadas por actividad neuronal anormal. La rapidez para detener las convulsiones se relaciona con la gravedad del daño neurológico que se pueda generar. En emergencias, las benzodiazepinas son usadas como tratamiento para detener las convulsiones, siendo el Diazepam intrarrectal el más utilizado como tratamiento, pero sus limitaciones han generado la búsqueda de alternativas más accesibles y fácil administración. Una de las opciones es el Midazolam intranasal, con las ventajas que proporciona la absorción nasal, permite una rápida absorción y penetración a través la barrera hematoencefálica. Es por esto, que vista la urgencia que significan las crisis epilépticas y los distintos problemas asociados a los tratamientos y vías de administración usados para su cese y las ventajas que ofrecería la administración intranasal de Midazolam frente a otros tratamientos y sus vías de aplicación, se plantea la interrogante ¿Es efectivo el uso de Midazolam intranasal como terapia de rescate en crisis epilépticas?

Esta revisión tuvo como objetivo la fundamentación del uso de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros, la cual se realizó a través de la lectura de artículos científicos que tienen relación con los tratamientos de primera línea y el uso de Midazolam intranasal, los cuales fueron encontrados en las bases de datos ProQuest, Web of Science y Science Direct, metabuscador Pubmed y motor de búsqueda Google académico que no superaran la ventana temporal entre los años 2010 a 2024. Se realizó la recopilación de información y finalmente la selección del material que se incluyó en esta revisión con el fin de fundamentar el uso extrahospitalario de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros, la cual fue ordenada mediante tablas en las cuales se agruparon los datos según los siguientes aspectos: buscador, año de publicación, autor(es), tipo de estudio, peso bibliográfico y factor de impacto y los resultados de estos fueron ordenados en tablas según los parámetros utilizados.

En los estudios se describió una tasa de éxito sobre el 50% en detener las convulsiones y un tiempo de cese inferior a un minuto, así como una mayor facilidad en la aplicación y menor tiempo de preparación del producto. Se destaca la administración intranasal del Midazolam como una opción práctica debido a su facilidad de aplicación y a la rápida acción, especialmente útil en casos extrahospitalarios. Se recomienda el uso de Midazolam intranasal como una alternativa más eficaz y segura en ciertos contextos hospitalarios y extra-hospitalarios

Palabras clave: *Midazolam, convulsiones, crisis epilépticas, intranasal, animales, benzodiazepinas, Diazepam, perros.*

ABSTRACT

Epilepsy is a syndrome that brings together a series of signs that manifest themselves in a convulsive picture, which are transient manifestations caused by abnormal neuronal activity. The speed at which seizures are stopped is related to the severity of the neurological damage that may be generated. In emergencies, benzodiazepines are used as treatment to stop seizures, being the intrarectal Diazepam the most used as treatment, but its limitations have generated the search for more accessible and easy administration alternatives. One of the options is intranasal Midazolam, with the advantages of nasal absorption, allowing rapid absorption and penetration through the blood-brain barrier. Therefore, given the urgency of epileptic seizures and the different problems associated with the treatments and routes of administration used for their cessation and the advantages offered by intranasal administration of Midazolam compared to other treatments and their routes of application, the question arises: Is the use of intranasal Midazolam effective as rescue therapy in epileptic seizures?

This review aimed at substantiating the use of intranasal Midazolam in epileptic seizures in dogs, which was done through the reading of scientific articles related to first-line treatments and the use of intranasal Midazolam, which were found in the ProQuest, Web of Science and Science Direct databases, Pubmed meta-search engine and Google academic search engine that did not exceed the time window between 2010 and 2024. The collection of information and finally the selection of the material to be included in this review was carried out in order to support the out-of-hospital use of intranasal Midazolam in epileptic seizures in dogs, which was sorted by tables in which the data were grouped according to the following aspects: search engine, year of publication, author(s), type of study, bibliographic weight and impact factor and the results of these were sorted in tables according to the parameters used.

The studies described a success rate of over 50% in stopping seizures and a cessation time of less than one minute, as well as greater ease of application and shorter product preparation time. Intranasal administration of Midazolam is highlighted as a practical option due to its ease of application and rapid action, especially useful in out-of-hospital cases. The use of intranasal Midazolam is recommended as a more effective and safer alternative in certain hospital and out-of-hospital contexts.

Keywords: *Midazolam, seizures, seizures, intranasal, animals, benzodiazepines, Diazepam, dogs.*

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia y las crisis epilépticas fueron definidas el 2005 por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) siendo la primera definida como un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección, mientras que las crisis epilépticas se definen como la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro (Fisher *et al.*, 2005). En estudios realizados se ha descrito, que hasta el 59% de los perros con epilepsia idiopática tendrán a lo menos un episodio de estado epiléptico en su vida (Saito *et al.*, 2001).

Esta en sí no representa una enfermedad, si no un síndrome con una variedad de signos, siendo su principal característica las crisis epilépticas, las cuales se producen por crisis cerebrales secundarias a una descarga neuronal excesiva, independientes de si existen o no otras manifestaciones (Fermoso *et al.*, 1998). Dentro de los signos que podemos encontrar se puede apreciar que la mayoría están relacionados a la pérdida del estado de conciencia en cualquier grado, donde pueden existir movimientos involuntarios (como extensión de miembros y movimientos de remo), signos de actividad motora visceral (diarrea, emesis y micción involuntaria), vociferaciones y cambios de comportamiento (Shell, 1997).

Se ha descrito una relación directa entre el tiempo en el que se logra detener la actividad convulsiva y la mortalidad y la severidad del daño neurológico que esta pudiese llegar a generar (Wermeling, 2009), es debido a esto que es importante reconocer y entender estos signos, ya que cuando se presenta una crisis epiléptica se debe tener la capacidad de detenerla en el menor tiempo posible para evitar este posible daño neuronal y otros efectos secundarios que esta pueda generar (Anderson, 2010). El tratamiento de primera línea utilizado en emergencias generadas por estos eventos con el fin de detenerlas son

los fármacos de la familia de las Benzodiazepinas, como el Diazepam, Lorazepam o el Midazolam (McTague *et al.*, 2018).

Este grupo de fármacos produce efectos hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, al actuar aumentando la acción de los neurotransmisores ácido gamma-aminobutíricos sobre sus receptores GABA A (Steffey, 2001), estos se encuentran formados por 5 subunidades de glicoproteínas: dos α , dos β y una γ , teniendo cada una de ellas dos sitios de unión a GABA, pero un único sitio de unión a benzodiazepinas, encontrándose este sitio de unión en un bolsillo específico en la intersección de las subunidades α y γ , en el cual al unirse una benzodiazepina a esta bolsa, induce un cambio en la conformación del receptor GABA A, lo que genera un cambio de la conformación del canal de cloruro de este receptor, lo que hiperpolariza la célula y genera un efecto inhibidor de GABA en el sistema nervioso central (Kelly *et al.*, 2002).

Farmacológicamente, las Benzodiazepinas se absorben de manera eficaz a través del tracto gastrointestinal tras su administración oral, mientras que al ser administradas de manera intravenosa estas son distribuidas rápidamente al cerebro y al sistema nervioso, mientras tanto en la administración intramuscular, la absorción de Diazepam es de menor velocidad e irregular y, por otro lado, la administración intramuscular de Lorazepam o Midazolam puede ser rápida y completa (Fox *et al.*, 2011). Además, se ha descrito que existe una rápida absorción de este tipo de fármacos en tejidos mucosos que poseen una gran vascularización, como lo son las fosas nasales y el recto (Lahat *et al.*, 1998).

Estas, junto a sus metabolitos, se encuentran unidos a proteínas y se distribuyen fácilmente en el cuerpo, tendiendo a acumularse en zonas con alta presencia de lípidos, como el sistema nervioso central y el tejido adiposo, por lo que presentan una alta tasa de absorción y un inicio rápido sus efectos clínicos, siendo metabolizadas mediante oxidación por las enzimas del citocromo P450, para luego ser conjugadas con ácido glucurónico, siendo así excretadas casi en su totalidad en la orina (Griffin *et al.*, 2013).

En el ámbito de la medicina veterinaria, vemos que durante décadas se han utilizado las Benzodiazepinas debido a su alta potencia y rápido inicio de acción, esto complementado con la existencia de varias vías de administración, principalmente, en perros, todas con diferentes ventajas y limitaciones (Charalambous *et al.*, 2021), han permitido que estos fármacos tengan un amplio uso como tratamiento de primera línea tanto intra como extrahospitalario, lo que ha generado que durante los últimos años se investiguen distintas formas de administración que no requieran la presencia de personal especializado para su administración, tales como las vías intrarectal, intraoral o intranasal (Cloyd *et al.*, 2021).

En los últimos años la Benzodiazepina más usada como terapia de rescate en casos de convulsiones es el Diazepam en su presentación como gel intrarrectal (Humphries y Eiland, 2013), la cual fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en 1997, convirtiéndose así en el pilar de los tratamientos extrahospitalarios (Dreifuss *et al.*, 1998), describiéndose que en perros que recibieron diazepam por vía rectal tuvieron una disminución significativa en el número de eventos de convulsiones en racimo en un período de 24 horas, así como una disminución significativa en el costo total de la atención de emergencia (Podell, 1995).

Pese a ser la forma más usada existen varias limitaciones en su uso, principalmente en el área de medicina humana, visto desde un punto de vista social al tener que exponer y manipular las zonas íntimas de las personas (Wait *et al.*, 2013), como también de un contexto económico debido al alto costo que posee esta presentación del fármaco (Humphries y Eiland, 2013) y la absorción a veces impredecible de este método de administración del Diazepam han generado que se continúe la búsqueda de formatos de mayor facilidad de administración, más económicos y confiables como fármacos para la terapia de rescate (Mula, 2017). Una de las vías de administración investigadas es la intraoral o intrabucal debido a su fácil acceso (Lagae, 2014), aunque esta forma posee ciertos riesgos como lo son la aspiración del producto y una absorción inconsistente del producto debido a hipersalivación (Spencer, 2014).

Es bajo estas investigaciones que aparece la aplicación intranasal, de la cual se destaca su rápida absorción (Chin, 2014), el ser indolora y su facilidad de aplicación en cualquier paciente (Kälviäinen, 2015). Se ha descubierto que la mucosa nasal ofrece numerosos beneficios para la administración de fármacos, como una gran superficie para su absorción, un inicio rápido del fármaco, la posibilidad de administración más directa al sistema nervioso central, así como la ausencia de metabolismo de primer paso o enterohepático (Contastino *et al.*, 2007). La absorción por vía intranasal se produce en la zona respiratoria, específicamente en la zona de la turbina y parte del septum nasal (Illum, 2002). Se ha visto que las drogas lipofílicas poseen mayor facilidad en ingresar a los epitelios mediante un gradiente de difusión pasiva, generando así una rápida y eficiente acción, alcanzando valores similares a los obtenidos en las aplicaciones endovenosas y una biodisponibilidad cercana al 100% en algunos fármacos, como Fentanilo, Propanolol y Progesterona (Illum, 2002; McMartin *et al.*, 1987). Hasta ahora se han detectado pocos efectos adversos en esta forma de administración del fármaco, entre de los cuales se incluyen irritación local, disminución del gusto e incremento de lagrimeo (Bañuelos *et al.*, 2023).

Dentro de las Benzodiazepinas que se han estudiado para uso intranasal en crisis de epilepsia, se ha investigado el Midazolam el cual posee efecto sedante, ansiolítico, hipnótico, relajante muscular, amnésico anterógrado y anticonvulsivante y posee la característica de ser lipofílico por lo que es rápidamente absorbido y posee una gran penetración en la barrera hematoencefálica (Tsze *et al.*, 2017), generando de esta manera su efecto clínico de una manera rápida (Wermeling, 2009), alcanzando niveles plasmáticos de concentración similares a la administración intravenosa, llegando a un pico de concentración a los 10 minutos (Knake *et al.*, 2015).

Es por esto, que vista la urgencia que significan las crisis epilépticas y las distintas problemáticas asociadas a las distintas formas de administración y tratamientos usados para su cese y las ventajas que ofrecería la administración intranasal de Midazolam frente a otras Benzodiazepinas y otros fármacos y sus respectivos métodos de aplicación, se

plantea la interrogante ¿Es efectivo el uso de Midazolam intranasal como terapia de rescate en crisis epilépticas?

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

- Fundamentar el uso de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros (*Canis lupus familiaris*).

2.2.- Objetivos específicos

- Comparar tiempo de acción entre aplicación y cese de la signología con Diazepam.
- Comparar la existencia de recidivas y el tiempo entre episodios con el Diazepam.
- Comparar la farmacocinética respecto al Diazepam
- Comparar facilidad y tiempo de aplicación de la vía intranasal versus otras vías de administración.

3. MATERIALES Y MÉTODO

3.1. Materiales:

- Computador portátil (notebook) Lenovo.
- Tablet Huawei
- Microsoft Office (Word)

3.2. Obtención y selección de material bibliográfico

La localización del material bibliográfico se realizó mediante la búsqueda en las bases de datos proporcionadas por la Universidad San Sebastián, sede Concepción tales como ProQuest, Web of Science y Science Direct. También se utilizaron el metabuscador Pubmed y motor de búsqueda Google académico.

3.2.1. Criterios de búsqueda

Para ubicar los artículos en las bases de datos se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Benzodiazepines
- Epilepsy
- Seizure
- Midazolam
- Intranasal
- Therapy
- Dogs

Dichos términos de búsqueda se utilizaron bajo diferentes combinaciones, los cuales fueron separados por operadores booleanos tales como: “and” y “or” para así evitar que se excluyan de aquellos artículos relevantes con el tema en cuestión. Las combinaciones que se utilizaron para la localización del material bibliográfico fueron las siguientes:

- Midazolam and dogs.

- Midazolam and intranasal and dogs.
- Midazolam or intranasal and dogs.
- Benzodiazepines and dogs.
- Midazolam and epilepsy and dogs.
- Benzodiazepines and seizure and dogs.
- Benzodiazepines or seizure and dogs.
- Benzodiazepines and epilepsy and dogs.
- Benzodiazepines or epilepsy and dogs.
- Seizure and dogs.
- Seizure and Midazolam and dogs.
- Seizure or Midazolam and dogs.
- Epilepsy and Midazolam and dogs.
- Epilepsy or Midazolam and dogs.
- Benzodiazepines and intranasal and dogs.
- Benzodiazepines or intranasal and dogs.

Se seleccionaron artículos en español e inglés, siendo este último el idioma de preferencia. La selección de material científico se limitó a artículos con fecha desde el año 2010 en adelante, con la excepción de algunos estudios que se utilizaron para poner en contexto los resultados que serán ofrecidos en esta revisión, en los casos en que no se disponía de datos actualizados en estos temas específicos.

3.2.2. Criterios de inclusión

Se incluyó la información de publicaciones cuya temática estaba relacionada con los tratamientos de primera línea y el uso de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros, sin realizar discriminación de la raza de estos.

Se incluyeron documentos de revistas científicas, como artículos e investigaciones publicados principalmente desde el año 2010 hasta el año 2024 que tuvieron relación con el uso del midazolam intranasal.

Se utilizaron documentos cuyo idioma de publicación fue inglés y español.

3.2.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron las publicaciones que excedieron la ventana temporal, exceptuando los documentos utilizados para definiciones básicas, y documentos cuyo idioma de publicación fue distinto al inglés y español.

Además, se excluyeron las publicaciones cuyas especies fueron distintas a la de interés (perros), exceptuando estudios en los que se incluyeron perros y otras especies y documentos utilizados para definiciones básicas y contextualización de esta revisión

3.3. Método

Esta investigación fue basada en un formato de memoria de título teórica, en la que se recopiló material bibliográfico proveniente desde publicaciones y textos científicos, empleando el método descriptivo para la confección de una revisión bibliográfica de diseño no experimental, considerando las siguientes variables: tiempo de acción entre aplicación y cese de la signología, la existencia de recidivas y el tiempo entre episodios y la facilidad y tiempo de aplicación. La metodología que se utilizó para la búsqueda del material bibliográfico se realizó a través de la lectura de artículos científicos que tuvieron relación con los tratamientos de primera línea y el uso de Midazolam intranasal en crisis epilépticas que se encuentran publicados en las bases de datos, metabuscadores y/o motores de búsqueda ya mencionados. Se realizó la recopilación de información y finalmente la selección del material que se incluyó en esta revisión con el fin de fundamentar el uso extrahospitalario de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros.

La información que se utilizó en esta revisión fue ordenada mediante tablas en las cuales se agruparon los datos según los siguientes aspectos: buscador, año de publicación, autor(es), tipo de estudio, peso académico y factor de impacto.

4. RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda fueron encontrados 4149 publicaciones en las distintas bases de datos y metabuscadores utilizados, las cuales fueron seleccionadas en primera instancia a través de título, palabras claves y resumen concordantes con los objetivos de esta revisión, donde se seleccionaron 45 artículos, para luego realizar una lectura completa de estos, llegando así a un resultado de 10 artículos, los cuales se representan en la siguiente tabla:

4.1. Tabla 1. Clasificación de revistas y publicaciones según su procedencia y factor de impacto

PESO ACADEMICO	REVISTA	ARTICULO	AUTOR(ES)	FACTOR DE IMPACTO
WEB OF SCIENCE (ESTUDIOS EXPERIMENTALES)	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial	Charalambous et al. (2017)	2.6
	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi- center randomized parallel group clinical study	Charalambous et al. (2019)	2.6
	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs	Schwartz et al. (2013)	1.3
	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs	Musulim et al. (2013)	1.3

	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs.	Eagleson et al. (2012)	1
	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Pharmacokinetic evaluation of novel midazolam gel formulations following buccal administration to healthy dogs	Aldawsari et al. (2018)	1
	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Evaluation of plasma diazepam and nordiazepam concentrations following administration of diazepam intravenously or via suppository per rectum in dogs	Probst et al. (2013)	1
WEB OF SCIENCE (REVISION BIBLIOGRAFICA)	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cat	Charalambous et al. (2024)	2.6
WEB OF SCIENCE (ESTUDIO OBSERVACIONAL)	FRONTIERS IN VETERINARY SCIENCE	Out-of-hospital rescue medication in dogs with emergency seizure disorders: an owner perspective	Kähn et al. (2023)	3.2
REVISTA NO INDEXADA	VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA-SMALL ANIMAL PRACTICE	Update on Anticonvulsant Therapy in the Emergent Small Animal Patient	Heller, H. (2020)	1.9

Ninguno de los autores presento conflicto de interés en las publicaciones utilizadas en esta revisión bibliográfica.

4.2 MIDAZOLAM

4.2.1 Barnes (2020)

Según lo mencionado por Barnes (2020) posicionándose como una alternativa eficaz al diazepam en el manejo de convulsiones en medicina veterinaria. Su biodisponibilidad varía entre el 50% y el 70%, dependiendo de la vía de administración, y su dosis estándar es de 0,2 mg/kg para todas las vías.

En lo que respecta a la vía Intramuscular se describe que es segura y eficaz, sin riesgo de necrosis en el sitio de inyección, alcanzando concentraciones máximas en menos de 10 minutos. Es una alternativa útil cuando no se tiene acceso intravenoso.

La administración intranasal es actualmente la vía preferida, debido a su rapidez y eficacia, con formulaciones en gel que mejoran la biodisponibilidad y reducen el tiempo hasta el efecto máximo. La vía Intravenosa, aunque efectiva, su administración puede retrasarse por la necesidad de colocar un catéter y la administración rectal no recomendada debido a concentraciones plasmáticas impredecibles.

En estudios clínicos, se ha visto que el midazolam intranasal superó al diazepam rectal en rapidez y eficacia en perros con epilepsia idiopática y estructural y la vía IM del midazolam mostró tiempos más cortos para cesar convulsiones en comparación con el Lorazepam IV en estudios en humanos

Dentro de sus limitaciones se menciona que el uso intrarrectal no se recomienda debido a la inconsistencia en los niveles plasmáticos obtenidos.

4.2.2 Midazolam intranasal

Autores	Casos exitosos	Tiempo de cese	Recaídas	Tiempo entre episodios
Charalambous <i>et al.</i> (2017)	14/20 (70%)	47 segundos	11/14 (79%) casos exitosos	904 segundos

Charalambous <i>et al.</i> (2019)	16/21 (76%)	33 segundos	11/16 (69%) casos exitosos	825 segundos
-----------------------------------	-------------	-------------	----------------------------	--------------

Autor	Tipo de formulación	Cmax	Tiempo Cmax	Biodisponibilidad
Eagleson <i>et al.</i> (2012)	Gel	0.45ug/mL	11.7 minutos	70.4%
	Solución	0.21ug/ML	17.5 minutos	52%

En el estudio realizado por Charalambous *et al.* (2017) se obtuvo que, para los casos exitosos (14/20), la mediana del tiempo de "cese de las convulsiones" fue de 47 segundos.

En el estudio realizado Charalambous *et al.* (2019) se determinó que estado epiléptico fue terminado en cinco minutos en 16/21 de los casos, respectivamente. El tiempo de cese de las convulsiones obtuvo una mediana de 33 segundos.

Sin embargo, cuando también se consideró el tiempo para preparar el medicamento (es decir, el tiempo total de cese de las convulsiones), el Midazolam intranasal (IN-MDZ) obtuvo una mediana de 100 segundos. En 5/16 (31%) de los casos exitosos, no hubo recaída de las convulsiones. Para los 11/16 (69%) restantes de los casos, la mediana del tiempo de "recaída de las convulsiones" fue de 825 segundos. Durante el tratamiento, no se reportaron efectos adversos graves, aparte de sedación y ataxia, y no se reportaron dificultades importantes en la preparación y administración de la medicación.

En 2012, Eagleson *et al.* realizó la comparación de una formulación en gel y una solución de administración IN en la cual se obtuvo una concentración máxima de 0.45ug/mL y 0.21ug/mL y un tiempo máximo hasta esta concentración de 11.7 y 17.5 minutos, respectivamente. La biodisponibilidad fue de 70.4% para la formulación en gel y de 52% para la solución.

4.2.3 Midazolam Endovenoso

Autor	Casos exitosos	Tiempo de cese	Tiempo de cese + colocación de catéter
Charalambous <i>et al.</i> (2019)	14/23 (61%)	64.5 segundos	270 segundos

Autor	Cmax	Tiempo hasta Cmax
Eagleson <i>et al.</i> (2012)	1.82ug/mL	< 3 minutos

En el estudio realizado por Charalambous *et al.* (2019) se obtuvo que posterior a la administración de Midazolam endovenoso (IV-MDZ) el estado epiléptico fue terminado en cinco minutos en 14/23 de los casos, respectivamente. El tiempo de cese de las convulsiones fue de 64,5 segundos. Sin embargo, cuando también se consideró el tiempo para colocar un catéter intravenoso y preparar el medicamento (es decir, el tiempo total de cese de las convulsiones), la mediana fue superior (270 segundos). En el 21% de los casos exitosos de IV-MDZ, ya se había colocado un catéter intravenoso antes del inicio del ensayo. Durante el tratamiento no se reportaron efectos adversos graves, aparte de sedación y ataxia y no se reportaron dificultades importantes en la preparación y administración de la medicación.

En la publicación de Eagleson *et al.* (2012) se obtuvo una concentración máxima de 1.82ug/mL y un tiempo máximo hasta este valor menor a tres minutos.

4.2.4 Midazolam Oral

Autor	Formulacion	Cmax	Tiempo Cmax	Biodisponibilidad
Aldawsari <i>et al.</i> (2018)	P1	0.0477 ug/mL	15 minutos	25.2%
	H1	0.098ug/mL	12 minutos	28.4%
	H2	0.106ug/mL	9 minutos	40.8%

Aldawsari *et al.* (2018) evaluó tres formulaciones de Midazolam en gel para su aplicación de forma oral, estos se evaluaron en cinco perros con un periodo de tres días entre administraciones. Las dos primeras contenían Midazolam al 1% en una base de poloxámero 407 (P1) o hidroxipropilmetilcelulosa (H1) y se administraron en una dosis de 0.3 mg/kg. La tercera formulación contenía Midazolam al 2% en una base de hidroxipropilmetilcelulosa (H2) y se administró en dosis de 0.3mg/kg y de 0.6mg/kg.

Se obtuvo como resultado en la formulación P1 una concentración máxima de 0.0477 ug/mL con un tiempo de 15 minutos con una biodisponibilidad de 25.2%, en la formulación H1 se obtuvo una concentración máxima de 0.098ug/mL con un tiempo de 12 minutos con una biodisponibilidad de 28.4% y en la formulación H2 se obtuvo una concentración máxima de 0.106ug/mL con un tiempo de nueve minutos con una biodisponibilidad de 40.8%.

4.2.5 Midazolam Intramuscular

Autor	Cmax	Tiempo hasta Cmax	Biodisponibilidad
Schwartz <i>et al.</i> (2013)	0,20 ug/mL	7,8 minutos	50%

En la publicación realizada por Schwartz *et al.* (2013) se obtuvo que la concentración máxima de Midazolam intramuscular (IM-MDZ) fue de 0.20 ug/ml con un tiempo transcurrido hasta este valor de 7.8 minutos y una biodisponibilidad de un 50%.

4.2.6 Midazolam intrarrectal

Autor	Cmax	Tiempo hasta Cmax	Biodisponibilidad
Eagleson <i>et al.</i> (2012)	0,15ug/mL	39 minutos	49%

En la publicación de Eagleson *et al.* (2012) donde se utilizó una formulación en gel vía intrarrectal (R-MDZ) se obtuvo una concentración máxima de 0.15ug/mL y un tiempo máximo hasta este valor de 39 minutos y logrando una biodisponibilidad de 49%.

4.3 DIAZEPAM

4.3.1 Barnes (2020)

Según lo descrito por Barnes (2020) el Diazepam es uno de los tratamientos anticonvulsivos más utilizados en medicina veterinaria, especialmente en perros y gatos. Su alta solubilidad lipídica permite una rápida penetración en el sistema nervioso central, lo que lo hace eficaz en el manejo de convulsiones agudas. Las principales vías de administración incluyen intravenosa (IV), intranasal y rectal, cada una con ventajas y limitaciones específicas.

La administración intravenosa es la más empleada en emergencias debido a su rapidez de acción. La dosis estándar es de 0,5 mg/kg, aunque puede requerirse un ajuste en pacientes tratados crónicamente con fenobarbital. Sin embargo, su eficacia es limitada a un período de 30 minutos, requiriendo dosis repetidas o infusión continua. Por otro lado, la administración intranasal ha ganado popularidad debido a su facilidad y rápida absorción, alcanzando concentraciones terapéuticas en 5 minutos con una dosis de 0,5 mg/kg. La vía rectal es una opción práctica para atención domiciliaria, con una dosis recomendada de 1-2 mg/kg, evitando el metabolismo hepático de primer paso. En cambio, la vía intramuscular presenta desventajas importantes, como lenta absorción y riesgo de necrosis en el sitio de inyección, por lo que su uso es limitado.

A pesar de su eficacia, el diazepam presenta riesgos asociados, como la necrosis hepática aguda en gatos tras su administración oral, motivo por el cual esta vía no es recomendada. Además, los supositorios compuestos no logran concentraciones séricas confiables en perros. El uso de productos comerciales como Diastat AcuDial es limitado por su alto costo y falta de evaluación exhaustiva en animales.

4.3.2 Diazepam intrarrectal

Autor	Casos exitosos	Tiempo de cese	Recaídas	Tiempo entre episodios
Charalambous <i>et al.</i> (2017)	3/15 (20%)	214 segundos	100% casos exitosos	645 segundos

Autor	Cmax	Tiempo Cmax
Probst <i>et al.</i> (2013)	1.36ug/mL	13.8 minutos

Charalambous *et al.* (2017) obtuvo que, para los casos exitosos (3/15), la mediana del tiempo de "cese de las convulsiones" fue de 214 segundos, eso sí, se observó que todos los casos exitosos recayeron. La mediana del tiempo de "recaída convulsiva" fue de 645 segundos (Charalambous *et al.*, 2017).

En la publicación realizada por Probst *et al.* (2013) se indica que después de la administración del supositorio de Diazepam Intrarrectal (R-DZP) se reportó una concentración máxima de 1.36ug/mL con un tiempo máximo hasta este valor de 13.8 minutos.

4.3.3 Diazepam Intranasal

Autor	Formulación	Cmax	Tiempo Cmax
Musulin <i>et al.</i> (2011)	Gota	0.354ug/mL	10 minutos
	Atomizada	0.315ug/mL	10 minutos

Musulin *et al.* (2011) realizaron una investigación donde se administró Diazepam de manera intranasal (IN-DZP) de dos formas distintas: en gota y atomizada. En esta publicación los resultados fueron que la concentración máxima para la gota fue de 0.354

ug/mL y para la forma atomizada la concentración máxima fue de 0.315 ug/mL con un tiempo máximo hasta este valor de 10 minutos para ambas presentaciones.

4.3.4 Diazepam endovenoso

Autor	Cmax	Tiempo Cmax
Probst <i>et al.</i> (2013)	2.42ug/mL	≤ 3 minutos
Musulín <i>et al.</i> (2011)	4.08ug/mL	No informado

En la publicación realizada por Probst *et al.* (2013) se menciona que la concentración plasmática de diazepam excedió el rango objetivo en ≤ tres minutos (0.15 a 0.3 ug/mL) después de la administración vía endovenosa con una concentración de 2.42ug/mL

Musulín *et al.* (2011) realizaron una investigación donde se administró Diazepam endovenoso (IV-DZP) obteniendo como resultado una concentración máxima de 4.08 ug/mL, sin informarse el tiempo máximo en que ocurrió esta concentración.

4.4 Consenso ACVIM Charalambous, et al (2023)

Según lo expuesto en el consenso ACVIM del año 2023 se obtiene que la vía intranasal del midazolam es tan eficaz y segura como la vía intravenosa en perros y, en ciertos casos, puede ser superior. La vía intramuscular del Midazolam es una alternativa segura cuando las vías IV o IN no están disponibles. Se menciona que, aunque el diazepam rectal es común en manejo domiciliario, su eficacia y velocidad de acción son inferiores a las de MDZ-IN.

5. DISCUSIÓN

En la presente revisión se buscó fundamentar el uso de Midazolam intranasal en crisis epilépticas en perros en un contexto intra o extrahospitalario donde no sea posible la administración vía endovenosa o intramuscular debido a los movimientos musculares involuntarios o a la signología visceral que imposibilite el uso de la vía intrarrectal. Es bajo este contexto que se han realizado una serie de investigaciones en las cuales se busca registrar si existen ventajas del uso del Midazolam vía intranasal frente a otros fármacos y vías de aplicación, tal es el caso del estudio realizado por Charalambolous *et al.* (2019) en el cual se comparó el uso de Midazolam intranasal (IN-MDZ) contra el mismo fármaco pero vía intravenosa (IV-MDZ) en el cual se obtuvo un éxito fue de un 76% en terminar la convulsión en cinco minutos, obteniendo un tiempo de cese de las convulsiones de 33 segundos, mientras que en otra publicación realizada por Charalambolous *et al.* (2017) en donde se realiza la comparación de IN-MDZ con Diazepam intra rectal (R-DZP) el éxito del IN-MDZ fue de un 70% en terminar la convulsión y el tiempo de cese de las convulsiones se vio aumentando ligeramente a 47 segundos, esto puede estar dado ya que este estudio se desarrolló de modo multinstitucional y algunos centros no pudieron completar la serie numérica de envoltentes y casos en el momento de la finalización del ensayo.

Por otro lado, se han realizado estudios para evaluar la biodisponibilidad del Midazolam en sus distintas vías de administración, tales como el realizado por Aldawsari *et al.* (2018) en donde se evaluó la administración bucal en la cual se compararon tres formulaciones en gel vía oral en las que se obtuvo que las tres se absorbieron de manera eficaz dentro de los 15 minutos posteriores a la administración de Midazolam y la biodisponibilidad osciló entre aproximadamente el 25, 41 y 40%. Por la vía intramuscular según lo descrito por Schwartz *et al.* (2013) el tiempo hasta la concentración máxima fue de 7.8 minutos con una biodisponibilidad de 50%. Otra vía utilizada cuando no existe disponibilidad de acceso endovenoso es la vía intrarrectal, en la cual según la publicación de Eagleson *et al.* (2012) después de la administración se llegó a la concentración máxima en un tiempo máximo hasta este valor de 39 minutos y logrando una biodisponibilidad de 49%.

Respecto a la administración Intranasal en la publicación realizada por Eagleson *et al.* (2012) donde se realizó la evaluación de la biodisponibilidad de una formulación en gel y otra en solución ambas administradas vía intranasal obteniendo un tiempo de absorción máximo de 11.7 y 17.5 minutos y una biodisponibilidad de 70.4 y 52.0% respectivamente. En los cuatro estudios se hace mención a que las vías de administración descritas tienen potencial como tratamiento de primera línea en convulsiones cuando no se disponga de acceso intravenoso, eso sí, haciendo alusión a que se necesitan estudios adicionales de las formulaciones y sus respectivas vías de administración, pero al comparar los resultados, la vía intramuscular como la intranasal logran tener una mayor biodisponibilidad y en menor tiempo lo que las haría mejores candidatos como tratamiento de primera línea.

En lo que respecta a otros fármacos utilizados como tratamiento para las convulsiones, el fármaco más utilizado es el Diazepam intrarrectal (R-DZP). En el estudio realizado por Charalambolous *et al.* (2017) se observó que el R-DZP obtuvo un éxito de 20% en el cese de la convulsión y el tiempo de "cese de las convulsiones" fue de 214 segundos, observándose también que todos los casos exitosos recayeron, comparándolo con el mismo estudio, en el cual también se evaluó el uso de IN-MDZ, y otra publicación realizada el año 2019 por Charalambous *et al.* que evaluaba el uso de IN-MDZ nos permite ver la existencia de una mayor tasa de éxito en la detención de la convulsión (70% y 76% respectivamente) y un menor tiempo de cese de la convulsión. Cabe mencionar que en el estudio realizado el año 2017 se registraron recaídas en un 79% de los pacientes en los que se aplicó IN-MDZ, en cambio, en el realizado el año 2019 se registró una recaída en un 69% de los casos exitosos, lo cual puede estar dado a la duración media de la actividad de las convulsiones de los perros antes de la inclusión en el ensayo fue de 8 minutos en los grupos en los que se aplicó IN-MDZ lo cual podría haber afectado negativamente la eficacia de MDZ en comparación con una situación en la que MDZ se hubiera administrado antes.

En lo que respecta a la farmacocinética del Diazepam, en la publicación realizada por Probst *et al.* (2013) se evaluó la vía endovenosa (IV-DZP) en la cual en un tiempo menor a los tres minutos se superó el rango objetivo (0.15 a 0.3 ug/mL), logrando una

concentración máxima de 2.42ug/mL y mientras que en otra investigación realizada por Musulin *et al.* (2011) se obtuvo una concentración de 4.08ug/mL pero sin informar el tiempo en el que se logró esta. En el mismo estudio realizado por Musulin *et al.* (2011) se investigó de dos formas distintas la administración intranasal, obteniéndose que la concentración máxima para la gota fue de 0.354 ug/mL y para la forma atomizada de 0.315 ug/mL con un tiempo máximo hasta este valor de diez minutos para ambas. En lo que respecta a la administración intrarrectal en el artículo de Probst *et al.* (2013) reportaron una concentración máxima después de la aplicación de R-DZP de 1.36ug/mL en un tiempo de 13.8 minutos. Estos datos demuestran que los valores entre la vía endovenosa y la vía intranasal, dependiendo el formato del producto, alcanzan valores similares en cuanto al tiempo y sobrepasando el rango en el cual se considera efectivo el fármaco para la detención de las convulsiones lo cual nos podría demostrar que la aplicación de IN-DZP sería un buen reemplazo del IV-DZP en los casos de que esta no se encuentre disponible y según el autor se justificaría la realización de nuevos estudios que confirmen esto, debido al reducido números de pacientes que se usaron en el estudio.

Es al realizar la comparación de la farmacocinética de ambos fármacos, centrándose en el IN-MDZ, R-MDZ, R-DZP e IN-DZP, se observa que al comparar los resultados de la administración Intranasal de los estudios realizados por Eagleson *et al.* (2012) para el IN-MDZ y por Musulin *et al.* (2011) para el IN-DZP, que ambos estudios proporcionan evidencia de que tanto el IN-MDZ como el IN-DZP son eficaces en el tratamiento de emergencias convulsivas, pero las formulaciones juegan un papel crucial en la rapidez y la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo, donde vemos que la formulación en gel de Midazolam mostró una concentración máxima más alta (un 30% más alta) y este fue alcanzado en un tiempo ligeramente superior que el Diazepam (17% más), lo cual puede traducirse en un inicio de acción más rápido y potencialmente un mejor control de las convulsiones. Y al realizar el mismo ejercicio, pero con las publicaciones realizadas por Probst *et al.* (2013) sobre el R-DZP y por Eagleson *et al.* (2012) sobre el R-MDZ vemos que los resultados de ambos estudios muestran diferencias significativas en cuanto a la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido tras la administración intrarrectal, donde el R-MDZ en gel ofrece una concentración relativamente baja (89%

menos) y un tiempo prolongado (183% más) para alcanzar concentraciones terapéuticas en comparación con el R-DZP.

Uno de los puntos a considerar en la elección del fármaco es la facilidad de aplicación y el tiempo previo requerido en la preparación de este. Esto cobra más relevancia cuando se habla de un ambiente extrahospitalario donde son, en su mayoría, los propietarios del animal los que tendrán que realizar la aplicación del fármaco. En un estudio observacional realizado por Kähn *et al.* (2023) se obtuvo que los propietarios reportaron una mayor dificultad al momento de realizar la administración de R-DZP, por otro lado, en el ambiente intrahospitalario, la publicación de Charalambous *et al.* (2019) menciona que al momento de administrar IV-MDZ, al considerarse el tiempo de colocación del catéter y la preparación del fármaco, el tiempo de cese de convulsión aumentaba casi cinco veces comparado al tiempo que solo considera desde la aplicación. En ambos estudios y en el realizado por Charalambous *et al.* en 2017, se menciona que existe un grupo que presenta dificultad en la preparación y en la aplicación intranasal, lo cual según los autores puede deberse a la utilización de un MAD (dispositivo utilizado para la atomización intranasal) utilizado en humanos y a las diferentes conformaciones de los perros, lo cual llevo principalmente a una dificultad para aplicar el dispositivo en las fosas nasales pequeñas de algunos perros y también la poca familiarización del médico y del propietario con el dispositivo.

En las revisiones realizadas por Charalambous *et al.* (2024) y Barnes (2020) encontramos que ambas reconocen la importancia de que las opciones de tratamiento sean seguras y fáciles de administrar en el hogar, es acá donde vemos que Barnes (2020) propone la administración rectal de Diazepam como una alternativa viable, mientras que Charalambous *et al.* (2024) favorecen la administración intranasal de Midazolam por su rapidez y eficacia. En otra diferencia entre los autores vemos que Charalambous *et al.* (2024) argumentan que el Midazolam intranasal puede ser más rápido y efectivo que el Diazepam intravenoso o rectal en la interrupción de las convulsiones, basándose en estudios clínicos específicos, lo cual contrasta con la discusión de Barnes (2020) sobre las diferentes vías de administración del Diazepam y sus tiempos de acción. Mientras Barnes (2020) proporciona una visión detallada del uso y las características del Diazepam

en el tratamiento de convulsiones en perros, mientras Charalambous *et al.* (2024) presentan evidencia que sugiere que el Midazolam podría ser una opción superior en términos de rapidez y eficacia, especialmente en la administración intranasal. Esta discusión resalta las diferentes perspectivas y enfoques en el manejo de convulsiones en Medicina Veterinaria, basados en la evidencia y las características farmacológicas de cada benzodiazepina y sus respectivas vías de administración.

6. CONCLUSIONES

El Midazolam intranasal (IN-MDZ) se posiciona como una opción terapéutica destacada en el manejo de convulsiones en medicina veterinaria debido a su rapidez, eficacia y facilidad de administración. Diversos estudios han evidenciado que esta vía no solo supera al diazepam intrarrectal en términos de velocidad y efectividad, sino que, en ciertas situaciones, también se aproxima o incluso excede la eficacia de la vía intravenosa, eliminando la necesidad de colocación de un catéter.

Entre sus propiedades clave, el midazolam intranasal ofrece una biodisponibilidad mejorada (70.4% con formulaciones en gel) y tiempos reducidos para alcanzar el efecto máximo (mediana de 33 a 47 segundos en casos exitosos). Adicionalmente, su administración no requiere habilidades técnicas avanzadas, lo que facilita su aplicación en emergencias clínicas. Los efectos secundarios reportados son leves, limitándose a sedación y ataxia transitorias.

En comparación con otras vías, como la intramuscular, intrarrectal y oral, el midazolam intranasal proporciona resultados más consistentes y predecibles en términos de concentración plasmática y cese de convulsiones, destacándose como la vía preferida para un manejo eficaz y seguro de las crisis epilépticas agudas. Por tanto, su implementación en protocolos clínicos podría mejorar significativamente el pronóstico de pacientes en estado epiléptico.

En conclusión, mientras que el Diazepam intrarrectal ha sido un pilar en el tratamiento de convulsiones en veterinaria, el Midazolam intranasal ha demostrado ser más eficaz y seguro en ciertos contextos clínicos, particularmente debido a su perfil farmacológico favorable en términos de velocidad de acción y biodisponibilidad. La elección entre ambos depende de la situación clínica específica, como también de la disponibilidad de las distintas vías de administración y las necesidades individuales del paciente y propietario.

7. REFERENCIAS

- Aldawsari, M., Lau, V., Babu, R., Arnold, R., & Platt, S. (2018). Pharmacokinetic evaluation of novel midazolam gel formulations following buccal administration to healthy dogs. *American journal of veterinary research*, 79(1), 73–82. <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.1.73>
- Anderson, M. (2010). *Benzodiazepines for prolonged seizures Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.176321>
- Bañuelos, R., Monares, E., Muñoz, A. y Pérez, J. (2023). *Revista Chilena de Anestesia* Vol. 52 Núm. 4 pp. 369-373 <https://doi.org/10.25237/revchilanestv52n04-07>
- Barnes, H. (2020). Update on Anticonvulsant Therapy in the Emergent Small Animal Patient. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(6), 1423–1431. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.009>
- Charalambous, M., Bhatti, S., Van Ham, L., Platt, S., Jeffery, N., Tipold, A., Siedenburg, J., Volk, H., Hasegawa, D., Gallucci, A., Gandini, G., Musteata, M., Ives, E., y Vanhaesebrouck, A. (2017). Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(4), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/jvim.14734>

Charalambous, M., Muñana, K., Patterson, E., Platt, S., & Volk, H. (2024). ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 38(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/jvim.16928>

Charalambous, M., Volk, H., Tipold, A., Erath, J., Huenerfauth, E., Gallucci, A., Gandini, G., Hasegawa, D., Pancotto, T., Rossmesl, J., Platt, S., De Risio, L., Coates, J., Musteata, M., Tirrito, F., Cozzi, F., Porcarelli, L., Corlazzoli, D., Cappello, R., Vanhaesebrouck, A., Bhatti, S. (2019). Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi-center randomized parallel group clinical study. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(6), 2709–2717. <https://doi.org/10.1111/jvim.15627>

Charalambous, M., Volk, H., Van Ham, L., y Bhatti, S. (2021). First-line management of canine status epilepticus at home and in hospital-opportunities and limitations of the various administration routes of benzodiazepines. *BMC veterinary research*, 17(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02805-0>

Chin, R. (2014). What are the best ways to deliver benzodiazepines in children/patients With prolonged convulsive seizures? *Epileptic Disord* <https://doi.org/10.1002/9781118925935.ch2>

Cloyd, J., Haut, S., Carrazana, E., y Rabinowicz, A. (2021). Overcoming the challenges of developing an intranasal diazepam rescue therapy for the treatment of seizure clusters. *Epilepsia*, 62(4), 846–856. <https://doi.org/10.1111/epi.16847>

Contastino, H., Illum, L., Brandt, G., Johnson, P. y Quay, S. (2007). Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.025>

Dreifuss, F., Rosman, N., Cloyd, J., Pellock, J., Kuzniecky, R., Lo, W., Matsuo, F., Sharp, G., Conry, J., Bergen, D., y Bell, W. (1998). A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *The New England journal of medicine*, 338(26), 1869–1875. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806253382602>

Eagleson, J. Platt, S., Strong, D., Kent, M., Freeman, A., Nghiem, P., Zheng, B., y White, C. (2012). Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs. *American journal of veterinary research*, 73(4), 539–545. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.4.539>

Fermoso, J., Esteller, A. y Cordero, M. (1998) fisiopatología de la conciencia, ritmos biológicos, trastornos vegetativos. En A. Esteller y M. Cordero (eds) *Fundamentos de la Fisiopatología*. (1ª ed, pp 581-600) McGraw-Hill Interamericana.

Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. y Engel, J. (2005), Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46: 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x->

Fox, C., Liu, H., y Kaye, A. (2011). Antianxiety agents. Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review. *Paducah, KY*: ASIP Publishing, 543-552.

Griffin, C., Kaye, A., Rivera, F. y Kaye, A. (2013) Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner Journal* [https://www.ochsnerjournal.org/content/13/2/214?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Ochsner Journal TrendMD 0](https://www.ochsnerjournal.org/content/13/2/214?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Ochsner+Journal+TrendMD+0)

Humphries, L., y Eiland, L. (2013). Treatment of acute seizures: is intranasal midazolam a viable option?. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 18(2), 79–87. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.2.79>

Illum L. (2002). Nasal drug delivery: new developments and strategies. *Drug discovery today*. 7(23), 1184–1189. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(02\)02529-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(02)02529-1)

Kähn, C., Bhatti, S., Meller, S., Meyerhoff, N., Volk, H., & Charalambous, M. (2023). Out-of-hospital rescue medication in dogs with emergency seizure disorders: an owner perspective. *Frontiers in veterinary science*, 10, 1278618. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1278618>

Kälviäinen, R. (2015). Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy & Behavior*. S1525505015001961–. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.027

Kelly, M., Smith, A., Banks, G., Wingrove, P., Whiting, P., Atack, J., Seabrook, G., y Maubach. (2002). Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *British journal of pharmacology*. 135(1), 248–256. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704459>

Knake, S., Kay, L., Reif, P., Belke, M., Bauer, S. (2015). Intranasal midazolam during presurgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic – clonic seizures. 2015;1408–14.

Lagae, L. (2014). Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. *Epileptic Disorders*, 16(s1), S44-S49. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0687>

Lahat, E., Goldman, M., Barr, J., Eshel, G., y Berkovitch, M. (1998). Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* (London, England), 352(9128), 620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79574-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79574-X)

McMartin, C., Hutchinson, L., Hyde, R. y Peters, G. (1987) Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity. *Journal of pharmaceutical sciences*. 76, 535–540 <https://doi.org/10.1002/jps.2600760709>

McTague, A., Martland, T., y Appleton, R. (2018). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD001905. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001905.pub3>

Mula, M. (2017). New Non-Intravenous Routes for Benzodiazepines in Epilepsy: A Clinician Perspective. *CNS drugs*. 31(1), 11–17. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0398-4>

Musulini, S. E., Mariani, C. L., & Papich, M. G. (2011). Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01186.x>

Podell, M. (1995). The Use of Diazepam Per Rectum at Home for the Acute Management of Cluster Seizures in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9: 68-74. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03275.x>

Probst, C. W., Thomas, W. B., Moyers, T. D., Martin, T., & Cox, S. (2013). Evaluation of plasma diazepam and nordiazepam concentrations following administration of diazepam intravenously or via suppository per rectum in dogs. *American journal of veterinary research*, 74(4), 611–615. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.4.611>

Saito, M., Muñana, K., Sharp, N., & Olby, N. (2001). Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(5), 618–623. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.618>

Schwartz, M., Muñana, K., Nettifee-Osborne, J., Messenger, K., & Papich, M. (2013). The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 36(5), 471–477. <https://doi.org/10.1111/jvp.12032>

Shell, L. (1997). Diseases of the cerebrum. En M. Leib y W. Monroe (eds.). *Practical small animal internal medicine* (1ª ed., pp 484-485)

Spencer D. (2014). Hope for New Treatments for Acute Repetitive Seizures: Treatments for ARS. *Epilepsy Currents*.14(3):147-149. doi:10.5698/1535-7597-14.3.147

Steffey,E. (2001) Introducción a los fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central y principios de anestesiología. En R. Adams (ed). *Farmacología y terapéutica Veterinaria* (2ª ed pp 161-181) Editorial ACRIBIA

Tsze, D., Ieni, M., Fenster, D., Babineau, J., Kriger, J., Levin, B., y Dayan, P. (2017). Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. *Annals of emergency medicine*, 69(5), 600–609. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.08.450>

Wait, S., Lagae, L., Arzimanoglou, A., Beghi, E., Bennett, C., Cross, H., Mifsud, J., Schmidt, D., Harvey, G. (2013). The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in the community: What happens in practice?. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(1), 14–23. doi:10.1016/j.ejpn.2012.07.002

Wermeling, D. (2009). Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures. *Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6(2), 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.002>

8. ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de revistas según su procedencia y peso bibliográfico

PESO ACADEMICO	REVISTA	ARTICULO	AUTOR(ES)	FACTOR DE IMPACTO
WEB OF SCIENCE (ESTUDIOS EXPERIMENTALES)	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial	Charalambous et al. (2017)	2.6
	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi- center randomized parallel group clinical study	Charalambous et al. (2019)	2.6
	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs	Schwartz et al. (2013)	1.3
	JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs	Musulim et al. (2013)	1.3
	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs.	Eagleson et al. (2012)	1
	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Pharmacokinetic evaluation of novel midazolam gel formulations following buccal administration to healthy dogs	Aldawsari et al. (2018)	1
	AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH	Evaluation of plasma diazepam and nordiazepam concentrations following administration of diazepam intravenously or via suppository per rectum in dogs	Probst et al. (2013)	1

WEB OF SCIENCE (REVISION BIBLIOGRAFICA)	JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE	ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cat	Charalambous et al. (2024)	2.6
WEB OF SCIENCE (ESTUDIO OBSERVACIONAL)	FRONTIERS IN VETERINARY SCIENCE	Out-of-hospital rescue medication in dogs with emergency seizure disorders: an owner perspective	Kähn et al. (2023)	3.2
REVISTA INDEXADA	NO VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA-SMALL ANIMAL PRACTICE	Update on Anticonvulsant Therapy in the Emergent Small Animal Patient	Heller, H. (2020)	1.9