



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PNME
RESOLUCION MINISTERIAL Nº 611-2004**

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Midazolam 15 mg tab.
Institución:	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Sedación antes de intervenciones quirúrgicas.
Alternativas del PNME:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME.
Dosificación diaria:	7.5mg – 15mg tab.
Vía de administración	Oral
Costo diario S/.	1.78 – 3.56 nuevos soles
Otros Datos de la solicitud:	Duración del tratamiento: 1/d

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Enero – Febrero 2005	1000	600	200
Marzo – Abril 2005	1000	600	290
Mayo – Junio 2005	1000	600	180
Setiembre- Octubre 2005	1000	600	300



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO N° 023 - 2006

Midazolam 15 mg tableta

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Midazolam 5mg/5ml iny.
ATC/DCI ²³ :	N05CD08: Midazolam – Derivado de Benzodiazepina
DDD ²³ :	15 mg Vía Oral. 15mg Vía Parenteral.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ²² :	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Premedicación anestésica

INTRODUCCION

- El uso de midazolam como premedicación en niños y adultos tiene un lugar primordial en el uso diario¹ La medicación preanestésica, está ampliamente indicada para aliviar la reconocible inquietud, ansiedad, miedo o angustia, ayudar a la inducción y a disminuir los requerimientos anestésicos globales.¹⁻⁴
- La vía de administración de los fármacos es de vital importancia, ya que las agujas o la administración por vía rectal, mucosa o nasal causan estrés y dolor, por lo que deberían limitarse, y supeditar la administración de los fármacos por vía oral.¹
- La premedicación por vía oral, es preferida por la mayoría de los anestesiólogos en la población general, pero sobretodo la infantil, porque evita la ansiedad y el miedo asociados con la punción.¹
- La vía oral es la vía más fácil y frecuente para administrar medicamentos, ya sean jarabes o comprimidos, la absorción ocurre por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración.⁵ Nicolson⁶ demuestra que la vía oral es tan efectiva como las demás para la producción de ansiólisis, hipnosis y amnesia anterógrada, sin presentar efectos secundarios que comprometan al paciente,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

asimismo describe la eficiencia del midazolam y la ketamina como medicamentos idóneos para premedicación por vía oral.

- El Midazolam, en la presentación de 5mg/5ml. Iny, es una droga que esta incluida dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú, como coadyuvante de la anestesia, medicación preoperatoria, sedación para procedimientos breves y miorelajantes de acción periférica.
- La presentación del Midazolam en comprimidos de 15mg para administración por vía oral, no está dentro del PNME. Por lo que la presente revisión se dirigirá a esta.

FARMACOLOGIA

- El midazolam es una benzodiazepina que posee un anillo imidazólico que lo diferencia de las clásicas benzodiazepinas. Este anillo, le confiere estabilidad en soluciones acuosas y un rápido metabolismo de la droga.⁷
- El PK de esta droga es de 6,15. Frente a un pH ácido, el midazolam se comporta como droga hidrosoluble; a pH fisiológico, se comporta como una droga altamente lipofílica, siendo una de las más lipofílicas de las benzodiazepinas. Su alta liposolubilidad le permite una rápida absorción y una rápida entrada al cerebro. El anillo imidazólico del midazolam, posee un nitrógeno en posición 2 que le confiere alcalinidad a la droga, permitiendo su preparación como sales.^{7-9, 14}
- Luego de la administración oral, el midazolam se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Esta sujeto al metabolismo de primer paso hepático (30 - 60%). Rápidamente llega al SNC. El pico máximo de concentración plasmática ocurre entre los 45 a 60 minutos de la ingestión. Debido al rápido aclaramiento hepático de la droga, la disponibilidad luego de la administración oral, es menor al 100%. Sólo el 40-50% de la dosis circula en su forma no metabolizada; esto es debido a la extensa extracción del primer paso hepático. Así la dosis de administración por vía oral del midazolam puede ser aproximadamente dos a tres veces superior a la de la vía intravenosa para lograr efectos similares. La vía de eliminación de la droga (urinaria), es independiente a la vía de administración. La fracción de disponibilidad con respecto a la administración endovenosa es 0.3 después de la administración oral.^{10-12,14}
- El midazolam es completa y rápidamente metabolizado por mecanismos oxidativos hepáticos microsomales.⁷⁻⁹



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Luego de una dosis administrada, un 60-80% es excretada como alfa-hidroxi midazolam en la orina. Éste metabolito principal, posee una actividad farmacológica menor comparada a la de la droga madre. Otros dos metabolitos, el 4-hidroxi-midazolam y el 1-4-dihidroxi-midazolam (inactivo), se encuentran en menores cantidades (3% y 1% respectivamente).^{10, 14,15} Los niños hasta los tres años, al igual que otras drogas liposolubles, requieren más dosis por kilo de peso, posiblemente por su intenso metabolismo hepático.¹⁰⁻¹³
- El rango de dosificación es muy amplio. Puede ir desde 0,25 a 1 mg/ kg, dependiendo de la edad, el grado de sedación deseado y las condiciones fisiopatológicas del paciente. Esto se logra pues la farmacocinética en este rango es lineal. La dosis máxima aconsejada es 20 mg. La dosificación en ancianos debe disminuirse al tercio y titularse según la respuesta.^{1,10-14}
- Para mayor seguridad no debería asociarse midazolam con otra droga depresora del SNC en la premedicación como opioides o ketamina, por la posibilidad de depresión respiratoria. En caso de necesitarse deberá monitorearse la saturación de oxígeno.^{1, 14}
- Los efectos adversos son similares a los observados cuando se administra la droga por otras vías. Muchos de ello se enmascaran o se potencian durante la administración de drogas anestésicas inhalatorias u opioides. Se debe recomendar a los pacientes que reciban midazolam que no realicen tareas peligrosas o conducir máquinas de precisión por 24 horas.¹⁴
- El comienzo de acción es dosis dependiente. Con dosis de 0,3 a 0, 5 mg/ kilo a los 15 - 30 minutos el niño puede ser separado de sus padres con amnesia del acto en la mayoría de los casos. La influencia en el despertar es muy poca luego de 90 a 120 minutos de administrado, dependiendo fundamentalmente la recuperación de las drogas utilizadas durante la anestesia.¹⁶

EFICACIA Y SEGURIDAD

- Midazolam oral 7.5mg Tb. Administrada por vía sublingual, produce adecuada sedación preoperatorio. En un estudio asiático para procedimientos ginecológicos electivos, scores de sedación altamente significativos fueron observados a los 30 y 60 min., al comparar la administración sublingual con la vía oral (p= 0.005 y 0.008, respectivamente). Sin embargo los scores de sedación a los 20 y 45 min. no difieren entre ambos grupos. (Lim et al, 1997).¹⁴
- Midazolam es aprobado por la FDA para sedación preparatoria y ansiedad: En adultos y niños.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Eficacia: Adultos, Efectiva; Pediátricos, Efectiva
Recomendación: Adultos, Clase I; Pediátricos, Clase I
Fuerza de evidencia: Adultos, Categoría A; Pediátricos, Categoría A ¹⁴

Hay numerosas publicaciones documentando la seguridad y eficacia de Midazolam Oral como premedicación en niños de 1- 12 años ¹⁷⁻²⁰

Estudio	Año	Nro pac	Diseño	Evaluación	Conclusiones
Midazolam Oral en Niños: efecto de tiempo u terapia adjunta ¹⁷	1992	154 niños sanos	Randomizado, doble ciego	Se estudiaron seis regímenes de medicación preanestésicas por vía oral	Midazolam (0.5 mg/kg) oral, 30-45 min. antes de la inducción de la anestesia es seguro y efectivo sin retrasar la recuperación después de la cirugía.
Premedicación de niños con Midazolam oral ¹⁹	1992	80 niños 1-6 a	Randomizado, doble ciego, placebo-controles	Se evaluó la seguridad, la eficacia y la viabilidad. 4 grupos que recibieron midazolam 0.5, 0.75, y 1 mg/kg V.O. o placebo 30min. antes de la separación de los padres.	Midazolam 0.5 mg –kg oral, es una premedicación segura y efectiva mas que 0.75 y 1 mg / kg
Premedicación con Midazolam Retraza la recuperación después de Anestesia con Sevoflurane en niños. ²⁰	1999	60 niños (1-3 años)	Randomizado, doble ciego, placebo-controles	Se estudiaron los efectos de premedicación oral con Midazolam en la recuperación característica de la anestesia con sevoflurane en niños pequeños.	Premedicación con Midazolam 0.5 mg/kg oral retrasó brevemente (<30 min.) la recuperación en niños pequeños (1–3a) de la anestesia con sevoflurane.

COSTO

- Para la adquisición y prescripción de Midazolam para pacientes adultos y niños como medicación preanestésica, se considera el costo tratamiento/dosis, esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación y costo de Midazolam 5mg/5ml considerado en el PNME y la diferencia de costos en comparación a Midazolam 15mg tab.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Medicamento	Dosis máx (mg/kg)	Dosis/día (mg)	Nº de ampollas y/o tab.	Costo/unidad ²¹ S/,	Costo Tratamiento/día S/.	Necesidad de vía periférica	Δ costo S/.
Midazolam 15mg tab.	1	1	1	2.5	2.5	No	-0.28
Midazolam 5 mg/5 ml iny	0,1	1	1	2.78	2.78	Si	

Medicamento	Cantidad Solicitada /año (und)	Costo Tratamiento/ día S/.	Costo total S/.	Δ costo S/.
Midazolam 15mg tab.	3600	2.5	9000	-1008
Midazolam 5 mg/5 ml iny	3600	2.78	10008	

III. CONCLUSIONES

- El uso de midazolam como premedicación anestésica, en niños y adultos, está ampliamente indicada para aliviar la inquietud, ansiedad, miedo o angustia, ayudar a la inducción y a disminuir los requerimientos anestésicos globales. La premedicación por vía oral, es preferida en la población general, pero sobretodo la infantil, porque evita la ansiedad y el miedo asociados con la punción.
- Luego de la administración oral, el midazolam se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Esta sujeto al metabolismo de primer paso hepático (30 - 60%). Rápidamente llega al SNC. El pico máximo de concentración plasmática ocurre entre los 45 a 60 minutos de la ingestión. Así la dosis de administración por vía oral del midazolam puede ser aproximadamente dos a tres veces superior a la de la vía intravenosa para lograr efectos similares. La vía de eliminación de la droga (urinaria), es independiente a la vía de administración.
- Los efectos adversos son similares a los observados cuando se administra la droga por otras vías.
- El comienzo de acción es dosis dependiente. Con dosis de 0,3 a 0, 5 mg/ kilo a los 15 - 30 minutos el niño puede ser separado de sus padres con amnesia del acto en la mayoría de los casos. La influencia en el despertar es muy poca luego de 90 a 120 minutos de administrado, dependiendo fundamentalmente la recuperación de las drogas utilizadas durante la anestesia.¹⁶



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Teniendo en consideración la seguridad y eficacia del Midazolam 15mg tab, la facilidad de administración por vía oral sin necesidad de una vía endovenosa previa, evitándole al paciente el malestar de recibir una punción y la disminución del costo comparado con Midazolam 5mg/5ml iny; la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Midazolam 15mg tab, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Cayetano Heredia, se encuentra justificada única y exclusivamente para premedicación anestésica en pacientes adultos y niños. Esta adquisición está justificada únicamente para los casos estimados por bimestre en este centro asistencial, es decir un promedio de 600 tabletas de Midazolam 15mg.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Paladino MA, Rojas J. Drogas conocidas en nuevas formas farmacéuticas: Midazolam jarabe. Rev. Arg. Anest 2001; 59(1): 27-31.
2. Brosius K, Bannister F. Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. Anesthesia and Analgesia 2002; 94: 31-36.
3. Kain ZN, Mayes LC, Wang S, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children. Anesthesiology 1999;90:58-65.
4. Payne KA, Coetzee AR, Mattheyse FJ. Midazolam and amnesia in pediatric premedication. Acta Anaesthesiol Belg 1991;42: 101-5
5. Weldon B. Oral midazolam in children; effect of time and adjunctive therapy. Anesth Analg 1992; 75: 51-55.
6. Nicolson S. Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric in patient surgery. Anesthesiology 1989; 71: 8-10.
7. Paladino M. Benzodiacepinas en "Bases farmacológicas de la anestesia." Ed.Sur. 1994. Capítulo 3 pag. 78- 96
8. Amrein, R "Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil)." Acta Anaesthesiol. Scand 1990: 34, Supplementum 92: 6-15.
9. Brzustowicz, M.D. y col. "Efficacy of Oral Premedication for Pediatric Outpatient Surgery" Anesthesiology, 60:475-477, 1984.
10. Paladino M. Fresco A. ¿Para que o por qué la premedicación con fármacos? En " Temas de anestesia pediátrica" Tomo 2 cap..20 pag. 273- 289.
11. Lindahl, S. G. E. "The use of midazolam in premedication" Acta Anaesthesiol. Scand 1990:34. Supplementum 92:79-83.
12. Mc. Millan, C. O. y col. "Premedication of children with oral midazolam" Can. J.Anaesth 1992. 39:6. pp 545-50.
13. Lawrence, H. Feld, M.D. y col. "Oral Midazolam Preanesthetic Medication in Pediatric Outpatients". Anaesthesiology, 73:831-834,1990.
14. Drugdex Evaluations en Micromedex. Midazolam. Accesado Julio 2006.
15. Kain ZN. Mayes L, Wang S, et al. Parental presence and sedative premedicant for children undergoing surgery. Anesthesiology 2000; 92:4: 939 – 946



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

16. Lawrence, H. Feld, M. D. y col. "Oral Midazolam: optimal dose for pediatric premedication" *Asa Abstracts. Anaesthesiology* 1989; 71: 3A
17. Weldon BC, Watcha MF, White PF. Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg* 1992;75:51–5.
18. C. J. Cote, I. T. Cohen, S. Suresh, M. Rabb, J. B. Rose, B. C. Weldon, P. J. Davis, G. B. Bikhazi, H. W. Karl, K. A. Hummer, R. S. Hannallah, K. C. Khoo, and P. Collins A Comparison of Three Doses of a Commercially Prepared Oral Midazolam Syrup in Children *Anesth. Analg.*, January 1, 2002; 94(1): 37 - 43.
19. McMillan CO, Spahr-Schopfer IA, Sikich N, et al. Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth* 1992;39:545–50.
20. Viitanen H, Annala P, Viitanen M, Tarkkila P. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 1999;89:75–9.
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Al 30 de Abril del 2006.
22. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
23. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.

Lima, 24 de Julio del 2006

SVL/MFO/mfo