



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PNME
RESOLUCION MINISTERIAL N° 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 tableta
Institución:	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Trastornos del ritmo del sueño
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 Nº 31 - 2006

Midazolam 15 mg tableta

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ³	Diazepam 10 mg tableta Alprazolam 0.50 mg tableta ranurada
ATC/DCI: ¹	N05CD08: Midazolam – Derivado de BZP
DDD: ¹	15 mg Vía Oral.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ²	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Tratamiento de ansiedad e insomnio

INTRODUCCION

- La ansiedad es una experiencia común y parte de la vida diaria, esta relacionada a cambios emocionales y físicos; a niveles leves, la ansiedad es considerada "normal" e incluso un motivador positivo para que los individuos se adapten y sobrelleven el estrés. La ansiedad leve agudiza las sensaciones y expande el campo perceptual, preparándonos para la acción mientras aprendemos y mejoramos la habilidad para resolver problemas; sin embargo, los niveles moderados de ansiedad disminuyen el campo perceptual, deterioran la habilidad para pensar, limitan el habla, audición, saber, tacto y olfato; entonces la solución de los problemas y la habilidad para movilizar los recursos puede ser entorpecida. Los niveles severos de ansiedad estrechan el campo perceptual de tal forma que el enfoque del individuo es limitado a un detalle específico, por ello, el completar una tarea o procesar nueva información se ve comprometida, pues la conducta y atención son dirigidas hacia la ansiedad¹⁰.
- La ansiedad se experimenta como una desagradable e injusta sensación de aprehensión, frecuentemente acompañada por una excitación autonómica y manifestaciones somáticas. Este es un estímulo que se modifica con el estrés, es una alarma que nos señala el peligro y nos advierte para prepararnos para la acción. Un número de condiciones médicas pueden presentar ansiedad y una variedad de medicaciones producen ansiedad o nerviosismo como efecto adverso. La ansiedad ocurre cuando los individuos perciben una amenaza a su integridad biológica o psicológica; alguna medida de ansiedad puede ser esperada como una respuesta temporal al estrés¹⁰.
- Cuando la ansiedad se vuelve severa e interfiere con la vida diaria o lleva a un desenlace inapropiado, es considerada patológica y necesita tratamiento¹⁰; entonces se considera el desorden de ansiedad generalizada (DAG) como un desorden de ansiedad severa que incluye agorafobia y otras fobias, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de pánico, desorden de estrés postraumático y desorden de ansiedad social¹⁰.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- El criterio para diagnóstico de desorden de ansiedad generalizada incluye 6 meses de duración de los síntomas con prominente preocupación y significativa angustia o deterioro. Tres de los siguientes 6 síntomas deben estar presentes en la mayoría de días para un diagnóstico de DAG: fatiga, desasosiego, poca concentración, irritabilidad, tensión muscular y sueño insatisfecho^{10,11}. La prevalencia del DAG ocurre en aproximadamente 5% de la población en general y 10% de mujeres mayores de 39 años de edad, esta prevalencia se incrementa exponencialmente con la edad y está relacionada con el desempleo o con enfermedades médicas crónicas; el diagnóstico de DAG es generalmente infrecuente antes de los 25 años de edad¹⁰.
- En USA el 5% de la población en general ha tenido DAG una vez en su vida. En Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV), el DAG fue definido como una ansiedad incontrolable y difusa o preocupación con muchos síntomas psicofisiológicos relativos, se puso énfasis en el cambio de los síntomas cognitivos de preocupación y la mínima duración de los síntomas se incrementó a 6 meses¹².
- Existe una variedad de recursos para tratar el DAG, sin embargo el 66% de los pacientes con diagnóstico nunca reciben tratamiento, las recomendaciones generales sugieren medidas combinadas usando modalidad psicológica y farmacológica; se debe conocer la disponibilidad de terapias psicológicas, esto primariamente se centra en psicoterapia dinámica, psicoterapia de soporte y terapia cognitiva-conductual¹¹. La psicoterapia es una intervención efectiva, frecuentemente usada en combinación con la medicación y relajación, existen técnicas psicoterapéuticas en el tratamiento de la ansiedad que han demostrado efectividad, donde la práctica regular es indispensable para establecer esta habilidad, una buena técnica aprendida es especialmente de ayuda cuando se combina con medicación y terapia cognitiva¹⁰.
- La farmacoterapia es la intervención usada con más frecuencia para síntomas de ansiedad, permite tratar desordenes ansiosos en pacientes con otras dolencias no psicológicas¹⁰, las benzodiacepinas (BZP) más frecuentemente usadas en su tratamiento son el Diazepam, Alprazolam y Lorazepam¹².
- El insomnio es un padecimiento subjetivo de falta de conciliación de sueño que produce trastornos en el desempeño diario^{13,14}. De acuerdo al National Sleep Foundation's 2002 en América, el 35% de adultos reportan experiencias de síntomas de insomnio cada noche y el 58% reporta insomnio algunas noches por semana¹³. La prevalencia de los trastornos del sueño aumentan con la edad, aunque no todos los cambios en el sueño son patológicos en la etapa tardía de la vida^{14,17}, los trastornos graves pueden provocar depresión, deterioros cognitivos, deterioro en la calidad de vida, situaciones de estrés significativas para los cuidadores y mayores costos de la asistencia sanitaria^{14,17}.
- Los tipos más comunes de insomnio son la dificultad de caer dormido, dificultad de mantener el sueño, un despertar temprano y sueño no refrescante; muchos pacientes tienen mas de un tipo de insomnio. El insomnio puede ser un síntoma de muchos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

desordenes y varía considerablemente en duración y severidad^{14,17}. Las causas comunes de insomnio son desordenes psiquiátricos, desordenes médicos, abuso de sustancias farmacológicas y factores psicológicos (como el estrés); los pacientes con insomnio frecuentemente presentan depresión y síntomas de ansiedad en su personalidad, esta excitación acentúa el insomnio¹⁴.

- El insomnio transitorio o agudo termina en unos pocos días o semanas, el factor precipitante puede ser usualmente identificado como estrés por trabajo o enfermedad e iniciación de una nueva medicación; el insomnio que dura por más de un mes es considerado insomnio primario crónico¹⁴. Los individuos tienen diferentes niveles de predisposición para el insomnio, algunas personas tienen riesgo incrementado de desarrollar insomnio, esta vulnerabilidad puede llevar a un desorden del sueño como una consecuencia del estrés¹⁵.
- La propuesta del enfoque no farmacológico en el tratamiento del insomnio puede ser considerado para pacientes hospitalizados²⁰, aunque el tratamiento más frecuente para los trastornos del sueño (en particular el insomnio) es el farmacológico^{13,17}, pues se ha sugerido que la eficacia de las intervenciones no farmacológicas es más lenta que la de los métodos farmacológicos^{14,17}, especialmente en pacientes ancianos¹⁴ y no presenta riesgos de tolerancia o dependencia ligada a los fármacos. Los tratamientos cognitivos y conductuales para los trastornos del sueño intentan mejorar el sueño mediante el cambio de hábitos deficientes del sueño, la promoción de mejores prácticas de higiene del sueño y el desafío de pensamientos, actitudes y creencias negativas sobre el sueño¹⁷.
- El uso prolongado de sedantes – hipnóticos está contraindicado debido a su moderada eficacia en el tratamiento y los efectos adversos que pueden pesar más que los beneficios. Actualmente, las BZP son el tratamiento farmacológico de elección para este trastorno^{13,19}, ya que se consideran útiles para el uso ocasional a corto plazo¹³, de hasta cuatro semanas^{13,14}, pero no se aconseja el uso a largo plazo¹³. La eficacia a largo plazo de este tratamiento, que generalmente incluye la administración de hipnóticos (habitualmente BZP) es incierta. Dos consensos patrocinados por el National Institute of Health (NIH 1983, NIH 1990) llegaron a la conclusión de que el uso a corto plazo de fármacos hipnóticos puede ser útil para el insomnio agudo y situacional entre todos los grupos etáreos debido al riesgo potencial de tolerancia y dependencia^{13,17,19}.
- La elección del hipnótico y su dosis debe estar basada en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, perfil de efectos adversos de cada agente y las características de los pacientes como edad, medicaciones y enfermedades concomitantes²⁰.

FARMACOLOGIA

- El Midazolam es una imidazobenzodiazepina de acción corta, hipnótico⁴ y coadyuvante de la anestesia^{4,21}. El Midazolam, como las demás BZP, interactúa de forma reversible con los receptores del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

incrementando su acción; produce la inhibición neuronal, es un depresor del SNC que exhibe actividad sedante, ansiolítica, amnésica e hipnótica^{4,7,11}. El efecto hipnótico del Midazolam parece estar relacionado a la acumulación y ocupación del receptor de BZP. El Midazolam tiene relativa alta afinidad (el doble del Diazepam) para el receptor BZP⁵.

- El inicio de la respuesta del Midazolam oral como hipnótico se da en 0.5 a 1.5 horas, el tiempo para alcanzar la concentración máxima luego de la administración es 20 a 50 minutos. La biodisponibilidad del Midazolam es 36%, se une a proteínas plasmáticas en 95% y se distribuye en fluido cerebroespinal y placenta, cuenta con un volumen de distribución de 1 a 2.5L/kg, tiene metabolismo hepático extensivo y excreción renal⁴. El Midazolam tiene una acción de corta duración (1.5 a 3.5 horas) comparado con la mayoría de las BZP, no tiene metabolitos de larga acción, por ello, es conveniente como un sedante de acción corta, produciendo mínimo o poco deterioro psicomotor 8 horas después de la administración oral⁴. El término de la acción del Midazolam después de una dosis simple es causada por su distribución en los tejidos periféricos y por su biotransformación⁵.
- La siguiente tabla muestra la comparación de los parámetros farmacocinéticos de algunas BZP usadas como sedantes e hipnóticos:

	Inicio (min) ^{4,20}	Unión proteínas plasmáticas (%) ^{4,5}	Vida media (h) ^{4,5,15,20}	Metabolitos activos ^{15,20}	Tmax (h) ^{4,20}	Excreción renal (%) ^{4,5}	Dosis diaria VO (mg) ^{4,20}
BZP de acción prolongada							
Diazepam	30	Muy alto (98)	20–80	Si	1–2	75	5 - 40
BZP de acción corta a intermedia							
Alprazolam	60 a 90	Alto (80)	11 (6.3–26.9)	No	1–2	80	0.75 - 4
Midazolam	30	Muy alto (97)	1.8 a 6.4	Si	0,3 a 1	45-57	7,5 a 15

- La Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado el uso de Midazolam en tratamiento de ansiedad e insomnio, aunque existe evidencia a favor de su eficacia en adultos; sin embargo la FDA ha aprobado el uso de Alprazolam (solo tabletas de liberación inmediata) y Diazepam en el tratamiento de ansiedad y tensión asociada con desordenes ansiosos, disturbios situacionales transitorios y desordenes orgánicos o funcionales⁴.
- Según el British National Formulary (BNF) el Midazolam está indicado en sedación con amnesia más no está indicado en tratamiento de ansiedad e insomnio, asimismo el Alprazolam y Diazepam están indicados en tratamiento por corto tiempo de ansiedad o insomnio⁷. El UK Comité on Safety of Medicines recomienda que las BZP sean prescritas para insomnio sólo cuando éste es severo o en pacientes sujetos a extremo dolor, siendo importante que se recuerde que el sueño inducido por BZP difiere del sueño natural²¹.
- De acuerdo a la vida media de cada agente, las BZP de acción prolongada son las que comúnmente causan efectos diarios residuales, mientras que las BZP de acción corta son las que comúnmente causan insomnio de rebote a la discontinuación. Las BZP que



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

frecuentemente son usadas para promover el sueño son: Diazepam, oxazepam, clonazepam y Alprazolam²⁰. Cuando las medicaciones sedantes-hipnóticas deben ser administradas, el perfil farmacocinético de las BZP de acción intermedia hacen de ellos unos buenos agentes de primera línea²⁰.

- El Diazepam y Alprazolam son agentes ansiolíticos, sedantes – hipnóticos⁵. Diazepam es usado para producir sedación leve con amnesia⁷; Midazolam es soluble en agua, con recuperación más rápida que con el Diazepam. Midazolam está asociado con sedación profunda cuando altas dosis son administradas por vía intravenosa o cuando es usada con otros medicamentos⁷.
- Midazolam no está considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS², sin embargo, se considera al Diazepam en esta Lista Modelo, el que se señala fundamentalmente para indicar beneficios clínicos similares dentro de su clase farmacológica, indicando que el medicamento que figure en la lista debe ser el modelo de su clase, el que presente los mejores indicios de efectividad y seguridad². Midazolam tableta no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país³.
- En el Perú, el medicamento Midazolam en la concentración de 15mg para administración por vía oral se comercializa bajo las formas farmacéuticas de comprimido, comprimido recubierto y tableta los que cuentan con 01, 02 y 01 registro sanitario vigente, respectivamente⁸; todos ellos como especialidad farmacéutica.

EFICACIA

- La eficacia de las BZP en el tratamiento de la ansiedad han sido bien establecidas^{11,12}, en tratamiento de corto tiempo¹². Las BZP son potentes ansiolíticos con efecto en pacientes ansiosos y en pacientes bajo estrés, los principales avances de las BZP sobre los agentes alternativos terapéuticos para el tratamiento de la ansiedad incluyen rápido inicio de acción, menos toxicidad y más seguridad. El tratamiento con BZP u otros agentes, sin embargo proveen solo alivio sintomático para la ansiedad, estos medicamentos no son administrados para tratar un desorden subyacente²¹.
- Midazolam ha sido efectivo como un hipnótico en el tratamiento del insomnio, el inicio del sueño se registra dentro de una hora o menos; este medicamento produce efectos hipnóticos en la primera noche de su administración y no se ha demostrado que mejora la calidad del sueño luego de la primera noche de tratamiento; sin embargo, otro estudio reportó el desarrollo de tolerancia después de 3 meses de tratamiento con Midazolam⁴.
- Un metanálisis que identificó 15 estudios, con datos de 1313 pacientes, evaluó el efecto de la premedicación ansiolítica (administrado 10 minutos a 90 minutos antes de la cirugía) sobre el tiempo transcurrido hasta el alta en los pacientes adultos que se sometieron a una cirugía ambulatoria bajo anestesia general, tres estudios no encontraron un retraso del alta en los pacientes premedicados. En estos estudios la premedicación parece no



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

retrasar el alta, aunque en ocasiones el desempeño en las pruebas de función psicomotora aún eran deficientes. De los cuatro estudios que utilizaron pruebas de función psicomotora para evaluar la recuperación, tres mostraron una deficiencia en la recuperación (después de 7,5mg de Midazolam, 15mg de Midazolam o 15mg de Diazepam) lo que posiblemente puede interferir en el alta hospitalaria. Se concluyó que no se encontraron pruebas acerca de una diferencia en el tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria, según lo evaluado por los criterios clínicos en los pacientes que recibieron medicación ansiolítica prequirúrgica¹⁶.

- Un metanálisis revisó 45 estudios aleatorizados controlados que representan un total de 2672 pacientes, al compararlo con el placebo, las BZP (Midazolam, flurazepam, triazolam) disminuyeron la latencia del sueño por 4.2 minutos (no significativo; 95% IC – 0.7 a 9.2) e incrementó significativamente la duración total del sueño por 61.8 minutos (95% IC 37.4 a 86.2), los resultados que reportaron los pacientes fueron más positivos para latencia del sueño, otros tratamientos aleatorizados de BZP estimaron que la latencia del sueño disminuyó 14.3 minutos (95% IC 10.6 a 18.0). Además la mayoría de pacientes que recibieron tratamiento con BZP reportaron efectos adversos, en especial sopor y mareos (OR 1.8 95% IC 1.4 a 2.4). La función cognitiva declinó, incluyendo deterioro de memoria, el cual fue reportado en muchos estudios¹⁹.
- Comparado con otros agentes, las BZP tienen efectos ansiolíticos más específicos, seguridad en sobredosis (cuando se toman solos) y potencial de abuso relativamente bajo. Aproximadamente, el 35% de pacientes con DAG registran marcados beneficios con el uso de BZP, la dosis diaria equivalente de 15mg a 25mg de Diazepam produce adecuado efecto terapéutico; los pacientes responden al tratamiento con BZP rápidamente, usualmente dentro de la primera semana, mientras la tolerancia se desarrolla a los efectos psicomotores de las BZP, pocos datos soportan la tolerancia a los efectos ansiolíticos¹¹.
- Un metanálisis de 48 estudios que revisó la eficacia de la farmacoterapia en pacientes con DAG obtuvo como resultados que las BZP (Diazepam, Alprazolam y lorazepam) son las más usadas cuando la duración del tratamiento es corta, pues se conoce que existe un incremento del riesgo de dependencia física y abstinencia después del tratamiento prolongado con BZP, además otros efectos adversos pueden resultar del uso prolongado de BZP tales como deterioro de la memoria. Sin embargo, las prescripciones pueden ser limitadas a su uso en corto tiempo, no hubo superioridad de una clase de medicamento en la reducción de la sintomatología¹².
- Un estudio prospectivo aleatorizado con 63 participantes que evaluó la eficacia clínica de las terapias de conducta y farmacológicas, solas y en combinación para insomnio en inicio del sueño crónico, sugiere que los pacientes jóvenes de edad media con insomnio de inicio del sueño pueden derivar significativamente en más grandes beneficios con la terapia conductual que con la farmacoterapia, por ello la terapia conductual debe ser considerada como la intervención de primera línea para insomnio crónico¹³.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Un metanálisis de 21 estudios con 470 pacientes que comparó la eficacia en corto tiempo de la farmacoterapia y terapia conductual en insomnio primario, comparó el tratamiento con Midazolam, flurazepam, zopiclone, quazepam, triazolam o lorazepam versus terapia de control de estímulo o terapia de restricción de sueño; el tiempo de alteración en el inicio del sueño se reduce 46% con farmacoterapia y 56% con terapia conductual¹⁸, ambas intervenciones demostraron moderada mejoría en el tiempo total de sueño. La farmacoterapia incrementa el tiempo total del sueño en 12% y la terapia conductual en 6%; la farmacoterapia mejora la calidad de sueño en 20% y la terapia conductual en 28%. En ambos tratamientos la medida del efecto como resultado de las variables fue 0.87 para farmacoterapia y 0.96 para terapia conductual, sugiriendo una eficacia comparable en mejoría de la continuidad del sueño y calidad del sueño al finalizar el tratamiento agudo¹⁸.
- El Midazolam produce un inicio más rápido de la inducción de la anestesia que el Diazepam y está asociado con pocas reacciones locales; asimismo produce hipnosis confiable, amnesia y efectos ansiolíticos cuando es administrado oralmente⁴.

SEGURIDAD

- Las BZP están asociadas con deterioro cognitivo y psicomotor también con alto grado de abuso, dependencia, tolerancia y efectos de abstinencia^{10,15}, pues la mayor limitación de las BZP como agentes hipnóticos incluyen el rápido desarrollo de tolerancia a sus efectos hipnóticos e insomnio de rebote^{15,20,21}, el cual frecuentemente ocurre en la suspensión del medicamento^{15,21}.
- Los efectos adversos de las BZP, constituyen la extensión de sus efectos como sedación, deterioro psicomotor y raramente excitación paradójica¹¹, estos efectos paradójicos tales como pesadillas, alucinaciones, hostilidad han sido reportados. Existe el compromiso potencial de la función respiratoria; en especial en pacientes con severa enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea del sueño obstructivo²⁰.
- Las reacciones adversas más frecuentes de Midazolam son náuseas (2.8%), vómitos (2.6%), somnolencia excesiva (1.6%), cefalea (1.5%), somnolencia (1.2%), tos (1.3%), hipo (3.9%), y las reacciones adversas más serias son hipotensión (raro), paro cardíaco, usualmente en combinación con depresores del SNC (raro); movimientos involuntarios (2%), agitación (2%), apnea (15%), depresión respiratoria (11-23%)⁴.
- Si el efecto de promover el sueño se prolonga, existe el riesgo de sedación residual, lo que se observa con las BZP de larga duración de acción^{15,20}. Los efectos adversos pueden ser dosis dependientes, por lo que estas medicaciones deben ser prescritas aun con precaución¹⁵.
- La tolerancia a los efectos ansiolíticos de las BZP se desarrolla más lentamente que la tolerancia a los efectos hipnóticos, asimismo, el uso crónico lleva a un riesgo definitivo de inducción de la dependencia, como está demostrado en aproximadamente 35% de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

pacientes que están recibiendo BZP por más de 4 semanas²¹. El riesgo de abuso y dependencia es especialmente severo para pacientes que tienen historia de abuso de otras sustancias²⁰.

- Midazolam se debe usar con precaución en enfermedad pulmonar, disfunción hepática o renal, falla cardíaca congestiva^{4,7}, shock o coma, intoxicación aguda por alcohol, desbalance severo de fluidos o electrolitos; en uso con fentanilo debido al riesgo incrementado de apnea; asimismo, en uso concomitante con opioides u otros sedantes que incrementan el riesgo de depresión respiratoria; también se debe tener precaución en uso concomitante con ketoconazol, itraconazol o saquinavir pues incrementan el riesgo de toxicidad por Midazolam⁴, también en embarazo, enfermedad respiratoria y miastenia gravis⁷. Se debe monitorizar la administración de Midazolam para evitar una depresión respiratoria rápida⁷.
- Midazolam está contraindicado en hipersensibilidad a este principio activo o las BZP, glaucoma agudo y en administración intratecal o epidural (debido a la presencia del alcohol bencilico)⁴; también está contraindicado en debilidad neuromuscular respiratoria marcada⁷.
- La FDA clasifica a Midazolam en categoría D para todos los trimestres del embarazo, pues existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, un metanálisis de estudios de cohortes y caso control reportó malformaciones en los infantes expuestos a las BZP durante el primer trimestre de embarazo; aunque los beneficios de su uso en gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo, cuando el medicamento es necesario en una situación que amenace la vida o en enfermedades serias para los cuales otros medicamentos seguros no pueden ser usados o son inefectivos⁴.
- En 1990 el Midazolam fue incluido en la lista IV de sustancias controladas en USA en conformidad con la United Nations Convention on Psycotropicos Drugs de 1971²¹. Las BZP como el Diazepam son las más altamente prescritas en el mundo para el tratamiento de condiciones que afectan el SNC. Además, se ha ido incrementando los numerosos reportes de dependencia psicológica y fisiológica, a través de las autoridades reguladoras mundiales²¹.
- En nuestro país, el Midazolam está considerado como un psicotrópico ubicado en la lista IVB del Reglamento de Estupefacientes, Psicotrópicos y otras sustancias sujetas a Fiscalización Sanitaria, su prescripción se debe realizar en receta médica simple la que debe ser retenida por el establecimiento dispensador una vez atendida y, quedar archivada en éste por el término de dos años⁶.

COSTO

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Midazolam para pacientes adultos con ansiedad una noche antes de la intervención quirúrgica se



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

considera el costo tratamiento/día, esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación y costo de Midazolam 15mg no considerado en el PNME y la diferencia de costos en comparación con otras BZP consideradas en el PNME:

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Costo/unidad S/,	Costo Tratamiento/día S/.	Δ costo: Midazolam tab – Otra BZP V.O.
Midazolam 15mg tab	15	2.5 ²¹	2.5	
Diazepam 10mg tab	10	0.016 ⁹	0.016	2.484
Alprazolam 0,5mg tab	1	0.091 ⁹	0.091	2.409

- Se ha estimado el número de pacientes al año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 6000 pacientes; de acuerdo a ello se ha realizado el costo estimado anual observándose que el coste del tratamiento anual con Midazolam 15mg tableta sería de S/. 15000, para Diazepam 10mg sería de S/. 96 y para Alprazolam 0,5mg sería de 546 lo que haría una diferencia en el costo anual entre estos tratamientos de S/. 14904 y S/. 14454. El costo del tratamiento anual con Midazolam 15mg tableta sería notablemente superior al coste anual de Diazepam y Alprazolam.

III. CONCLUSIONES

- La ansiedad es una experiencia común que a niveles leves se considera normal, cuando se vuelve severa e interfiere con la vida diaria es considerada patológica y necesita tratamiento, asimismo el estrés puede llevar a un desorden del sueño en individuos con predisposición para el insomnio, la misma que es acentuada por la ansiedad, estos problemas se tornan más comunes con el avance de la edad, incluso afectan la calidad de vida de los individuos y pueden aumentar los costos de la asistencia sanitaria. Las recomendaciones generales para el tratamiento de estas patologías sugieren medidas combinadas usando modalidad psicológica y farmacológica.
- Se considera a las benzodiacepinas como tratamiento de elección para estos trastornos, son útiles para el uso ocasional o a corto tiempo; el Midazolam es poco utilizado para el tratamiento de estos trastornos. Algunas de las benzodiacepinas frecuentemente utilizadas son el Diazepam y Alprazolam, agentes ansiolíticos, sedantes e hipnóticos considerados en el PNME vigente.
- Midazolam es una benzodiacepina de acción corta con actividad sedante, ansiolítica, amnésica e hipnótica, en comparación a las demás benzodiacepinas tiene un rápido inicio y corta duración (1.5 a 3.5 horas), su uso no ha sido aprobado en tratamiento de ansiedad e insomnio, a pesar de que existe evidencia a favor de su eficacia, sin embargo el Diazepam y el Alprazolam cuentan con aprobación para su uso en tratamiento de ansiedad.
- Midazolam está asociado con deterioro cognitivo y psicomotor, con riesgo de sedación residual y raramente excitación paradójica, cuando su uso es crónico lleva a un definitivo



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

riesgo de alto grado de abuso, desarrollo dependencia y tolerancia a sus efectos ansiolíticos e hipnóticos. El Midazolam presenta como reacciones adversas frecuentes y severas a la depresión respiratoria y apnea, otras reacciones adversas frecuentes son los movimientos involuntarios, agitación, náuseas, vómitos y somnolencia excesiva; el Midazolam se debe usar con precaución en enfermedad pulmonar, disfunción hepática o renal, falla cardiaca congestiva, shock o coma, intoxicación aguda por alcohol, desbalance severo de fluidos o electrolitos; también se debe tener precaución en uso concomitante con opioides u otros sedantes que incrementan el riesgo de depresión respiratoria.

- El Midazolam para administración por vía oral, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente; actualmente tiene cuatro registros sanitarios en vigencia todos ellos como especialidad farmacéutica. El Midazolam está considerado como un medicamento psicotrópico ubicado en la lista IVB del Reglamento de Estupefacientes, Psicotrópicos y otras sustancias sujetas a Fiscalización Sanitaria.
- En el tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño, una noche previa a la intervención quirúrgica se observa que el costo anual del uso de Midazolam, por vía oral, sería notablemente superior al coste anual de Diazepam y Alprazolam.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Midazolam 15mg tableta, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Cayetano Heredia **no se encuentra justificada** para el tratamiento de la ansiedad e insomnio ocasional, pues existen otras alternativas consideradas en el PNME.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. 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>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Midazolam. Diazepam. Alprazolam en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Agosto 2006.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Midazolam. Benzodiazepines en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Agosto 2006.
6. Decreto Supremo N° 023-2001-SA. Reglamento de estupefacientes, Psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Agosto del 2006.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Agosto 2006.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Al 30 de Abril del 2006.
10. Pary R., et al. Generalized Anxiety Disorder. Southern Medical Journal 2003;96(6):581-586
11. Roerig J., Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder. Journal of the American Pharmaceutical Association 1999;39:811-821.
12. Mitte K., et al. A Meta-analytic Review of the Efficacy of Drug Treatment in Generalized Anxiety Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2005;25 (2):141-150.
13. Jacobs G., et al. Cognitive Behavior Therapy and Pharmacotherapy for Insomnia: A Randomized Controlled Trial and Direct Comparison. Arch Intern Med. 2004;164:1888-1896.
14. Kirkwood C. Management of Insomnia. Journal of the American Pharmaceutical Association. 1999;39:688-696.
15. Erman M. Therapeutic Options in the Treatment of Insomnia. Journal Clin Psychiatry 2005;66(9):18-23
16. Pittaway S. Premedicación para la ansiedad en la cirugía ambulatoria en adultos. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de modificación más reciente: noviembre 2002.
17. Montgomery P, Dennis J. Intervenciones cognitivo-conductuales para los trastornos del sueño en adultos mayores de 60 años de edad. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de modificación más reciente: 20 de noviembre de 2002.
18. Smith M., et al. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. Am J Psychiatry 2002;159:5-11.
19. Holbrook A., et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ. JAN 2000;162 (2):225-233.
20. Lenhart S., Buysse D. Treatment of Insomnia in Hospitalized Patients. The Annals of Pharmacotherapy 2001; 35:1449-1457.
21. Fraser A. Use and Abuse of the Benzodiazepines. Therapeutic Drug Monitoring 1998;20: 481-489.
22. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID DAUM. Precios de Adquisición del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Oficio 2130-DG-HNCH-05 noviembre del 2005.

Lima, 21 de Agosto del 2006

SVL/RRT/rrt