



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:	<b>Midazolam 50mg/10ml inyectable</b>
Institución:	Hospital Sergio Bernales
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Síndrome Distress Respiratorio del Adulto
Alternativas del PNME:	Midazolam 5mg/5ml inyectable
Motivo de la solicitud:	Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME.
Dosificación diaria:	03 ampollas
Vía de administración	Vía Endovenosa
Costo diario S/.	El Hospital Sergio Bernales reporta S/ 93.00

<b>Casos estimados</b>	<b>Cantidad solicitada</b>
02	20



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## INFORME TECNICO Nº 20 - 2006

### Midazolam 50mg/10ml inyectable

#### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: <sup>3</sup>	Midazolam 5 mg/5ml inyectable
ATC/DCI: <sup>1</sup>	N05CD08: Midazolam – Derivado de Benzodiazepina
DDD: <sup>1</sup>	15 mg Vía Oral. 15mg Vía Parenteral.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>2</sup>	No incluido*
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Sedación en pacientes adultos con ventilación mecánica

#### INTRODUCCION

- ? El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es definido por edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria en los pacientes gravemente enfermos, el diagnóstico es clínicamente establecido por el desarrollo de nuevas infiltraciones pulmonares bilaterales y severa hipoxemia sin falla cardiaca congestiva; el riesgo para SDRA depende del paciente y de factores etilógicos<sup>10</sup>; la principal etiología del SDRA es la neumonía<sup>10,12</sup>, ya sea comunitaria o asociada a la ventilación mecánica (31,9%), seguida de la sepsis abdominal (15,2%) y de la aspiración del contenido gástrico (13,1%)<sup>12</sup>, otras causas comunes son aspiración, trauma, pancreatitis, muchas transfusiones sanguíneas, inhalación de gases tóxicos y ciertos tipos de toxicidad por medicamentos<sup>10</sup>.
- ? El SDRA es la principal causa de morbilidad, muerte y costos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>10</sup>,. En un estudio con 1638 pacientes en 8 ciudades se identificaron como indicaciones para ventilación mecánica a la falla respiratoria aguda (66%), coma (15%), exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13%) y desordenes neuromusculares (5%)<sup>17</sup>.
- ? Estudios recientes sitúan la incidencia del SDRA entre el 1,6% y el 7,7% de los pacientes ingresados en UCI, de ellos 8% a 19,7% de los pacientes requieren ventilación mecánica, y entre 17 y 26 casos por 100.000 personas/año cuando se refiere a la población general<sup>12</sup>. Aunque la frecuencia de SDRA podría no parecer alarmante, las cifras son muy elevadas cuando se refiere a la mortalidad, la misma



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***"Año de la Consolidación democrática"***

que oscila entre el 25%-31% ya sea dentro del propio Servicio de UCI o en el hospital de acuerdo a los resultados del último estudio de la SDRA Network<sup>12</sup>.

- ? En un estudio prospectivo con 5618 pacientes en UCI, de los cuales 191 (3,4%) cumplieron criterios de SDRA, un 77% de los pacientes presentaron disfunción multiorgánica y un 26% sobreinfección respiratoria. El promedio de la estancia en UCI fue de 20 días; el origen del SDRA fue intrapulmonar en 120 (63%) pacientes y secundario a causas sépticas (intra o extrapulmonares) en 126 (66%) pacientes. La mortalidad en el día 28 de seguimiento fue del 48% (92/191) y la mortalidad hospitalaria aumentó hasta el 58% (111/191)<sup>12</sup>.
- ? Se debe tener en cuenta que el daño al pulmón puede ser exacerbado por ventilación mecánica, y el daño inducido del pulmón por el ventilador puede ser desarrollado a tal grado que disminuya la sobrevivencia en SDRA; el daño al pulmón ocurre por múltiples causas las cuales exacerbaban la inflamación, la toxicidad por oxígeno, la sobre distensión del pulmón y destrucción alveolar<sup>10</sup>.
- ? La razón mas frecuente para instituir la ventilación mecánica, es la disminución del trabajo de los músculos respiratorios, en pacientes enfermos críticos en quienes el incremento de los niveles de esfuerzo son el riesgo de fatiga de los músculos inspiratorios, el cual puede añadir daño estructural al realizar demasiado trabajo, por ello, el objetivo principal de la ventilación mecánica es mejorar la oxigenación arterial<sup>7</sup>, además, en SDRA se busca el mantenimiento adecuado del intercambio de gas hasta que la inflamación y el edema disminuyan sin causar daño al pulmón<sup>10</sup>, asimismo la ventilación mecánica es aplicada durante el SDRA para conseguir el hundimiento alveolar para el intercambio de gas sin hiperinflación de los pulmones<sup>14</sup>. En este sentido, la ventilación mecánica es usada principalmente para disminuir el trabajo de la respiración y revertir la hipoxemia que amenaza la vida o acidosis respiratoria progresiva aguda<sup>17</sup>. Estos objetivos pueden ser logrados teóricamente por uso de ventilación protectora del pulmón, aunque las estrategias óptimas han sido difíciles de definir por los problemas tecnológicos en la valoración de la variabilidad de la enfermedad<sup>10</sup>, se indica que la ventilación proteccionista usada para todos los pacientes con pulmones dañados, esta relacionada con una mortalidad más baja<sup>13</sup>.
- ? Cuando el soporte ventilatorio parcial es usado como una modalidad primaria, lleva a una reducción en la sedación, contribuye a mejorar la oxigenación arterial, conformidad pulmonar y un flujo sanguíneo sistémico, está asociado con una disminución de la duración del soporte ventilatorio y estadía en UCI de los pacientes con alto riesgo para SDRA, en contraste, un período inicial de ventilación mecánica controlada requiere sedación profunda y no provee algún avance en la función cardiopulmonar o curso clínico<sup>14</sup>.
- ? La mayoría de pacientes con SDRA requieren ventilación mecánica, este soporte provee el tiempo para que los pulmones se recuperen, pero los efectos adversos de



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

### ***"Año de la Consolidación democrática"***

la ventilación mecánica influyen significativamente en los resultados del paciente<sup>13</sup>. Por esto, la ventilación mecánica sustituye a la bomba respiratoria hasta que los disturbios resultantes de la falla respiratoria se hayan revertido adecuadamente hasta permitir la reanudación de la respiración espontánea e intercambio de gas; luego para minimizar la duración de la ventilación mecánica, se debe definir y tratar la causas subyacentes de falla respiratoria<sup>11</sup>. Porque la ventilación mecánica puede tener complicaciones que amenazan la vida<sup>7</sup>, este debe ser discontinuado lo mas pronto posible<sup>7,11</sup>; la mayoría de pacientes con ventilación mecánica pueden ser liberados de la máquina después de un breve ensayo de respiración espontánea cuando sus enfermedades subyacentes han sido identificadas y ellas han respondido al tratamiento<sup>11</sup>.

- ? La sedación reduce la respuesta al stress, provee efecto ansiolítico, mejora la tolerancia al soporte ventilatorio y facilita el cuidado de enfermería; sin embargo, los sedantes tienen efectos adversos, potencia para prolongar la ventilación y pueden incrementar los costos del cuidado en salud. Un agente sedante ideal puede tener un rápido inicio de acción, ser efectivo al proveer adecuada sedación, permitir una rápida discontinuación y ser fácilmente administrado, no tener acumulación del medicamento, tener pocos efectos adversos, interacción mínima con otros medicamentos y ser barato. La Society of Critical Care Medicine recomendó el uso de midazolam para sedación corta (=24horas) y de Lorazepam para sedación prolongada (>24horas)<sup>9</sup>.

## **FARMACOLOGIA**

- ? El Midazolam es una imidazobenzodiazepina de acción corta, hipnótico y coadyuvante de la anestesia, es muy usada en UCI como un medicamento sedante<sup>4,16</sup>, alivia la ansiedad y es amnésico, además el Midazolam puede ser usado en pacientes con falla cardíaca, falla respiratoria y en neurocirugía<sup>4</sup>.
- ? El midazolam tiene una acción de corta duración (1.5 a 3.5 horas) comparado con la mayoría de las benzodiazepinas, no tiene metabolitos de larga acción, lo que lo hace conveniente como un sedante de acción corta, produciendo mínimo o poco deterioro psicomotor 8 horas después de la administración oral y, 3 a 4 horas luego de la administración intravenosa (IV)<sup>4</sup>.
- ? El Midazolam, como las demás benzodiazepinas, interactúa de forma reversible con los receptores del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, incrementando su acción; produce la inhibición neuronal, es un depresor del SNC que exhibe actividad sedante, ansiolítica, amnésica e hipnótica<sup>4</sup>.
- ? El midazolam se une en 95% a las proteínas plasmáticas, se distribuye en el fluido cerebroespinal y placenta, el volumen de distribución luego de administración IV en un adulto es 1 L/kg a 3.1 L/kg, el cual se incrementa en pacientes geriátricos, falla

4



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***"Año de la Consolidación democrática"***

cardiaca congestiva, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica; además se metaboliza extensamente en el hígado por el P450 CYP3A4, sufre metabolismo de primer-paso intestinal extenso<sup>4</sup>, tiene un metabolito 1-hidroxi-midazolam (con  $\pm 10\%$  de la actividad del midazolam)<sup>4,16</sup>; se elimina por vía renal de 45% a 57% como metabolitos principalmente, el tiempo de vida media de eliminación es 3 horas (1.8 a 6.4 horas), el cual se incrementa en falla cardiaca, insuficiencia hepática y en insuficiencia renal aguda<sup>4</sup>; una sedación prolongada debido a la acumulación de sus metabolitos (1-hidroxi-midazolam) conjugados fue observado en pacientes con falla renal<sup>16</sup>.

- ? Se ha observado una gran variabilidad interindividual en la respuesta farmacocinética y farmacodinámica de Midazolam en pacientes en cuidados intensivos, la vida media de eliminación está incrementada provocando un tiempo mas largo para la recuperación; no obstante en sedación se recomienda su uso de primera intención, pues el ajuste individualizado de la dosis en el curso de una infusión de midazolam permite mejorar su uso y limitar el tiempo para despertar. En los pacientes en cuidado intensivo, la disminución de la perfusión hepática, la disminución del metabolismo y de las proteínas plasmáticas, la polimedicación y la hipovolemia frecuentemente observados alteran los parámetros farmacocinéticos del midazolam<sup>16</sup>.
  
- ? Según el British Nacional Formulary (BNF) la dosis de midazolam en sedación para pacientes que están en cuidados intensivos, por inyección intravenosa lenta, inicialmente 0.03 – 0.3 mg/kg dados en pasos de 1 – 2.5 mg cada 2 minutos, luego por inyección intravenosa lenta o por infusión intravenosa 0.03 – 0.2 mg/kg/hora; la dosis se reduce (o se omite la dosis inicial) en hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia; además, pueden ser adecuadas bajas dosis si los analgésicos opiodes también son usadas<sup>7</sup>. Según la Food and Drug Administration (FDA) la dosis inicial de carga para pacientes con ventilación mecánica, en infusión continua es 0.01 a 0.05 mg/kg IV (aproximadamente 0.5 – 4mg) se puede administrar lentamente en varios minutos, esta dosis puede ser repetida a intervalos de 10-15 minutos hasta que se registre una sedación adecuada. Además, la dosis de mantenimiento en infusión continua es 0.02 a 0.1 mg/kg/h IV (1 a 7mg/h); se valora la sedación a intervalos regulares y se ajusta la tasa de infusión sobre o por debajo por 25 – 50% hasta asegurar una sedación adecuada, la frecuencia de infusión se disminuye por 10-25% cada pocas horas al encontrar el efecto mínimo con la tasa de infusión<sup>4</sup>.
  
- ? Se ha observado que menos dosis de midazolam fueron administradas en pacientes con respiración espontánea con ventilación de liberación de presión respiratoria comparado con pacientes que estuvieron recibiendo soporte ventilatorio completo en las 72 horas iniciales. Las dosis más altas de midazolam fueron requeridas para adaptar a los pacientes a la ventilación mecánica programada durante los primeros 3 días<sup>14</sup>.
  
- ? Las dosis mas altas de midazolam en sedación paliativa fueron significativamente relacionadas en jóvenes, ausencia de ictericia, pre-exposición a midazolam y período



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

**"Año de la Consolidación democrática"**

de sedación, también por el metabolismo pobre en ancianos y desarrollo de la tolerancia farmacológica<sup>15</sup>. En un estudio en 50 pacientes de cuidados intensivos bajo sedación con perfusión continua de midazolam, fue necesario incrementar uniformemente las medidas de mantenimiento para obtener el mismo nivel de sedación siendo señal de un fenómeno de tolerancia<sup>16</sup>.

- ? La dosis de Midazolam, en la sedación corta está de acuerdo al nivel de sedación deseado y la edad del paciente, esta dosis puede ser variable, además es frecuentemente usado para facilitar un acto diagnóstico o terapéutico por sus efectos tranquilizantes, amnesia y sedación o también puede estar asociado a la vez con una intervención quirúrgica en UCI. El Midazolam está indicado en sedación prolongada en UCI, en pacientes bajo ventilación controlada<sup>4,16</sup> y la dosis puede ser adaptada a la necesidad clínica, estado fisiológico, edad y medicamentos asociados, además la vigilancia del estado de sedación es el elemento esencial en el momento de usar sedación prolongada por midazolam<sup>16</sup>.
- ? La FDA aprobó el uso de midazolam en sedación para pacientes con ventilación mecánica, esta indicación tiene nivel I de recomendación, es decir que se ha demostrado que el tratamiento es útil, y debe realizarse o debe administrarse; además cuenta con categoría de evidencia B, pues está basada en datos derivados de metanálisis de ensayos controlados aleatorizados con conclusiones conflictivas sobre la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales y en ensayos controlados aleatorizados que involucraron un número pequeño de pacientes o que tenían fallas metodológicas significativas<sup>4</sup>. Además, según el BNF el Midazolam está indicado en sedación con amnesia y sedación en cuidados intensivos<sup>7</sup>.
- ? Midazolam no está considerado en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>2</sup>, 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 seguridad<sup>2</sup>. Midazolam se encuentra incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país<sup>3</sup>.
- ? En el Perú, el principio activo Midazolam se comercializa bajo la forma farmacéutica de solución para inyección de administración por vía parenteral, en la presentación de 5mg/5ml, 5mg/ml, 15mg/3ml y 50mg/10ml los que cuentan con 19, 02, 07 y 12 registros sanitarios vigentes, respectivamente; de acuerdo al siguiente detalle<sup>6</sup>:

	Midazolam 5mg/5ml	Midazolam 5mg/ml	Midazolam 15mg/3ml	Midazolam 50mg/10ml
MEDICAMENTO GENÉRICO	11	1	3	7
ESPECIALIDAD FARMACEÚTICA	8	1	4	5
TOTAL DE REGISTROS VIGENTES	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>12</b>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## EFICACIA

- ? Midazolam es una benzodiazepina que es usada frecuentemente en preferencia a diazepam intravenoso (IV) por su recuperación más rápida; el Midazolam es asociado con una sedación profunda cuando altas dosis se dan por vía IV o cuando es usada con otros medicamentos<sup>7</sup>. El midazolam produce un inicio más rápido de la inducción de la anestesia que el diazepam y está asociado con pocas reacciones locales. Con un rápido inicio y corta duración, este puede ser administrado por infusión continua a frecuencia variable hasta los niveles clínicos de sedación deseados; este medicamento puede ser usado en lugar del diazepam, como una alternativa en inducción de la anestesia; produce una hipnosis confiable, amnesia y efectos ansiolíticos cuando es dado por vía oral, intramuscular o IV<sup>4</sup>.
- ? En una revisión sistemática, se incluyeron 49 estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos que estuvieron recibiendo ventilación mecánica y requirieron de sedación corta o prolongada, se observó que en la sedación prolongada (=24horas) el isoflurano provee un tiempo de extubación mas corto que con midazolam pero no hay diferencias en la calidad de la sedación, perfil hemodinámico o duración en la estadía en UCI<sup>9</sup>. Además, en un estudio prospectivo observacional y multicéntrico, en un total de 102 pacientes sedados, la escala de distress y agitación disminuyó significativamente después de la sedación (P < 0.001)<sup>15</sup>.
- ? El midazolam es uno de los agentes mas usados en sedación ya que es necesario garantizar suficiente analgesia a los pacientes sujetos a muchas técnicas invasivas ó técnicas de ventilación artificial; este medicamento tiene buena tolerancia hemodinámica y moderado costo, su principal inconveniente es una alta variabilidad interindividual y un despertar a veces muy prolongado<sup>16</sup>.

## SEGURIDAD

- ? Las reacciones adversas mas frecuentes de Midazolam son náuseas (2.8%), vómitos (2.6%)<sup>4</sup>, somnolencia excesiva<sup>4,16</sup> (1.6%), cefalea (1.5%), somnolencia (1.2%), tos (1.3%), hipo (3.9%), y las reacciones adversas mas serias son hipotensión (raro), paro cardíaco, usualmente en combinación con depresores del SNC (raro); movimientos involuntarios (2%), agitación (2%), apnea (15%)<sup>4</sup>, depresión respiratoria<sup>4,16</sup> (11-23%)<sup>4</sup>. Estos efectos indeseables usualmente son bien tolerados después de la administración intravenosa de Midazolam<sup>16</sup>.
- ? El Midazolam modifica la respuesta al CO<sub>2</sub>, correspondiente al efecto depresivo respiratorio en 8 a 10 minutos, este efecto de transición puede ser aumentado en el tiempo, por la administración concomitante de analgésicos, pues la asociación con fentanilo induce a hipoxia o apnea en 92% y 50% respectivamente. El efecto



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***"Año de la Consolidación democrática"***

hemodinámico mas frecuente es la taquicardia, una constante disminución de la resistencia vascular sistémica en particular en muchos sujetos tensos, induce a moderada disminución de la presión arterial, además en dosis altas puede aparecer una disminución de la contracción miocárdica<sup>16</sup>. En un estudio prospectivo observacional y multicéntrico, en 102 pacientes sedados, la frecuencia respiratoria no fue significativamente disminuída después de la sedación ( $P=0.062$ ), sin embargo, fueron reportadas complicaciones serias (22%) como depresión respiratoria, neumonía y reacciones paradójicas<sup>15</sup>.

- ? Midazolam se debe usar con precaución en enfermedad pulmonar, disfunción hepática o renal, falla cardiaca congestiva<sup>4,7</sup>, 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 ketaconazol, itraconazol o saquinavir pues incrementan el riesgo de toxicidad por midazolam<sup>4</sup>, también en embarazo, enfermedad respiratoria y miastenia gravis<sup>7</sup>. Se debe monitorizar la administración de Midazolam para evitar una depresión respiratoria rápida, además un equipo de resucitación debe estar disponible antes de la administración<sup>7</sup>.
- ? Midazolam está contraindicado en hipersensibilidad a este principio activo o las benzodiacepinas, glaucoma agudo y en administración intratecal o epidural (debido a la presencia del alcohol bencilico)<sup>4</sup>; también está contraindicado en debilidad neuromuscular respiratoria marcada<sup>7,16</sup>.
- ? 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 benzodiacepinas 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 inefectivos.
- ? En nuestro país, el Midazolam está considerado como un psicotrópico ubicado en la lista IVB del Reglamento de Estupeficientes, 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 años<sup>5</sup>.

## **COSTO**

- ? Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Midazolam para pacientes adultos con ventilación mecánica se considera el costo tratamiento/día y



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

**"Año de la Consolidación democrática"**

Costo tratamiento/completo promedio (3 días), 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 50mg/10ml:

Medicamento	Dosis máx (mg/kg/h)	Dosis total/día (mg)*	Nº de ampollas	Costo/unidad <sup>8,18</sup> S/.	Costo Tratamiento/día S/.	Costo Tratamiento completo S/.	? costo: Midazolam 5mg/ml – Midazolam 1mg/ml
Midazolam 50mg/10 ml iny	0,1	168	<b>3</b>	33,3	112	336	
Midazolam 5 mg/5 ml iny	0,1	168	<b>34</b>	5,6	188	564	-228,2

? en un adulto de 70 kg de peso.

- ? Se ha estimado el número de pacientes al año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 12 pacientes; de acuerdo a ello se ha realizado el costo estimado anual observándose que el coste del tratamiento anual con Midazolam 50mg/10ml sería de S/. 4030 y para Midazolam 5mg/5ml sería de S/. 6768 lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/. 2738. El costo del tratamiento anual con Midazolam 50mg/10ml inyectable sería inferior al coste anual de Midazolam 5mg/5ml inyectable; existiendo además, dificultad en la forma de administración de los inyectables de Midazolam 5m/5ml.

### III. CONCLUSIONES

- ? El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo es la principal causa de morbilidad, muerte y costos en una unidad de cuidados intensivos; la mayoría de pacientes con SDRA requieren de ventilación mecánica que sustituye a la bomba respiratoria hasta que los disturbios resultantes de la falla respiratoria se hayan revertido y se pueda reanudar la respiración espontánea e intercambio de gas; porque la ventilación mecánica puede tener complicaciones que amenazan la vida, debe ser descontinuado lo mas pronto posible, minimizando la duración de la ventilación mecánica; la sedación mejora la tolerancia al soporte ventilatorio.
- ? El Midazolam es una benzodiacepina de acción corta muy usada en UCI como sedante, alivia la ansiedad y es amnésico; tiene un rápido inicio y corta duración, puede ser administrado por infusión continua a frecuencia variable hasta alcanzar los niveles clínicos de sedación deseados; además produce una hipnosis confiable y efectos ansiolíticos cuando es dado por vía intravenosa. El midazolam es uno de los agentes mas usados en sedación que garantiza suficiente analgesia a los pacientes sujetos a técnicas de ventilación artificial; este medicamento tiene buena tolerancia hemodinámica y moderado costo, su principal inconveniente es una alta variabilidad interindividual y un despertar a veces muy prolongado.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***"Año de la Consolidación democrática"***

- ? 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 cardíaca congestiva, shock o coma, intoxicación aguda por alcohol, desbalance severo de fluidos o electrolitos; en uso con fentanilo debido al riesgo incrementado de apnea; también, se debe tener precaución en uso concomitante con opioides u otros sedantes que incrementan el riesgo de depresión respiratoria; y en uso concomitante con ketaconazol, itraconazol o saquinavir porque se incrementa el riesgo de toxicidad por Midazolam.
- ? El Midazolam en la concentración de 50mg/10ml no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente y actualmente tiene doce registros sanitarios en vigencia. El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente considera al Midazolam en la concentración de 5 mg/ 5 ml inyectable. 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.
- ? El costo anual del tratamiento con Midazolam 50mg/10ml inyectable sería inferior al coste anual de Midazolam 5mg/5ml inyectable; existiendo además, dificultad en la forma de administración de los inyectables de Midazolam en la concentración de 5m/5ml.
- ? En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Midazolam 50mg/10ml inyectable, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Sergio Bernales se encuentra justificada única y exclusivamente en sedación de pacientes adultos con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en ventilación mecánica, debido a la facilidad de administración de Midazolam 50mg/10ml, y a la disminución del costo comparado con Midazolam 5mg/5ml. Esta adquisición está justificada únicamente para los casos estimados por bimestre en este centro asistencial, es decir un promedio de 10 inyectables de Midazolam 50mg/10ml.

#### **IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA**

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.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

***"Año de la Consolidación democrática"***

4. Drugdex Evaluations. Midazolam.. Accesado Junio 2006.
5. Decreto Supremo Nº 023-2001-SA. Reglamento de estupefacientes, Psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS a <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Junio 2006.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Junio del 2006.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Al 30 de Abril del 2006.
9. Ostermann M., et al. Sedation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. 2001;164:43–49.
10. Piantadosi C., et al. The Acute Respiratory Distress Syndrome. Annals of Internal Medicine 2004;141:460-470.
11. Manthous C. et al. Liberation From Mechanical Ventilation: A Decade of Progress. CHEST 1998; 114:886–901.
12. Roca O., et al. Estudio de cohortes sobre incidencia de SDRA en pacientes ingresados en UCI y factores pronósticos de mortalidad. Medicina Intensiva.2006;30(1):6-12.
13. Moloney E., et al. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. British Journal of Anaesthesia. 2004; 92: 261-270
14. Putensen C. et al. Long-Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 164: 43–49.
15. Morita T., et al. Efficacy and Safety of Palliative Sedation Therapy: A Multicenter, Prospective, Observational Study Conducted on Specialized Palliative Care Units in Japan. Journal of Pain and Symptom Management 2005;30:320—328.
16. Bolon M., et al. Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 478-92
17. Tobin M. Medical Progress: Advances in Mechanical Ventilation. The New England Journal of Medicine Volume 2001; 344(26):1986-1996.
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Al 30 de Abril del 2006.

Lima, 07 de Julio del 2006

SVL/RRT/rrt