



Centro de Información
de Medicamentos
Facultad de Ciencias Químicas (UNC)



Universidad
Nacional
de Córdoba

Informe CIME-FCQ-UNC

Consultas destacadas

Publicado octubre 2023

Av. Medina Allende y Haya de la Torre – Planta Baja, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353850 (int. 53359)

El presente **Informe** incluye la información utilizada para resolver consultas específicas recibidas en el Centro, procesada y editada en este formato de publicación.

El uso *off-label* corresponde al uso de medicamentos para indicaciones que no están aprobadas por la autoridad sanitaria y que por ello no se encuentran en su prospecto. En algunos casos, la potencialidad terapéutica de estos usos está sustentada en evidencia científica. Cualquier uso en indicaciones no autorizadas de medicamentos, debería acompañarse de un consentimiento informado a pacientes, familiares o sus cuidadores/as.

Las temáticas desarrolladas en este Informe son:

1. Uso *off-label* de diazepam endovenoso por vía rectal
2. Uso *off-label* de midazolam intranasal

Nota adicional sobre uso off-label: en establecimientos asistenciales es aconsejable establecer protocolos específicos de acuerdo al perfil institucional o procedimientos internos para su autorización, con actualizaciones y revisiones periódicas.

PALABRAS CLAVE: uso *off-label*; diazepam; midazolam; pediatría.

Índice

Consulta 1: Uso <i>off-label</i> de diazepam endovenoso por vía rectal	2
Respuesta	2
Referencias consultadas (consulta 1)	4
Consulta 2: Uso <i>off-label</i> de midazolam intranasal	6
Respuesta	6
Referencias consultadas (consulta 2)	9

Consulta 1: Uso *off-label* de diazepam endovenoso por vía rectal

Uso *off-label* de diazepam endovenoso vía rectal: si existe evidencia científica y qué información (usos, dosis, modo de preparación, reacciones adversas, precauciones) hay disponible sobre tratamientos en pacientes pediátricos internados.

Procedencia: establecimiento asistencial público

Consultante: farmacéutica

Pacientes pediátricos

Respuesta elaborada por la Farm. Marina Suárez (fecha finalización: 26/09/2023).

Texto seleccionado, redactado y editado por Gisele Miana, Mariana Caffaratti y Sonia Uema.

Respuesta

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en Argentina el uso de diazepam vía rectal y, actualmente, se encuentra disponible en el mercado un enema¹ de 5 mg en un pomo de 2,5 mL. Además, existen presentaciones comercializadas en otros países como España² y Estados Unidos³, por tanto, las fuentes bibliográficas de referencia que fueron consultadas (*Clinical Pharmacology*³, revisiones de Cochrane^{4,5}) cuentan principalmente con información actualizada sobre formulaciones diseñadas para la administración rectal, como enemas y geles.

Se recopiló información sobre el diazepam inyectable, administrado por vía rectal, en las fuentes que se detallan a continuación:

-IBM Micromedex, Diazepam (2019)⁶

El diazepam rectal ha sido utilizado para controlar con éxito las convulsiones eclámpicas cuando el acceso a las venas es imposible y no está disponible sulfato de magnesio. Se utiliza una preparación intravenosa de diazepam de 20 miligramos (mg) en una jeringa de 10 mililitros. La aguja se retira y se lubrica el cilindro. La mitad de la jeringa se inserta en el recto y se descarga el contenido. Con la jeringa en su lugar, las nalgas se mantienen juntas durante 10 minutos. Se instilan 10 mg adicionales si las convulsiones no se controlan en 10 minutos. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis rectal de 10 mg se repite cada hora.

Se informó que el diazepam rectal (inyectado dentro del lumen rectal) fue efectivo en el tratamiento del estado epiléptico o *status epilepticus* en 5 pacientes pediátricos (11 meses a 8 años de edad). Diazepam se administró en una única dosis o dividido entre 2 a 3 dosis. La solución de diazepam inyectable fue administrada en el lumen rectal a través de un catéter intravenoso de plástico blando. En los 5 pacientes las dosis variaron ampliamente, desde 0,16 mg/kg (dosis total) a 0,6 mg/kg, debido a la reticencia para usar 0,5 mg/kg por temor a inducir depresión respiratoria y por la falta de familiaridad con la dosificación por vía rectal de este fármaco. Las convulsiones se redujeron en los 5 pacientes dentro de los 1-35 minutos; sin embargo, en los pacientes que recibieron 0,5 mg/kg como dosis inicial, las convulsiones cesaron entre 1 y 3 min, sin que se observara depresión respiratoria. La vía de administración rectal para diazepam debería ser considerada cuando establecer una vía intravenosa es difícil o está demorada. Este método también sirve para el manejo prehospitalario. Los autores sugieren dosis iniciales de 0,5 mg/kg.

El diazepam rectal ha sido eficaz en el tratamiento de convulsiones pediátricas. La administración rectal de la solución de diazepam para inyección, 20 mg, redujo

significativamente la frecuencia de picos interictales en el EEG en un grupo de 10 pacientes epilépticos.

-Guía para el uso racional de psicofármacos en el primer nivel de atención (2018), Ministerio de Salud de la Nación⁷

Para aplicación rectal: En caso de urgencia, y de no contar con una vía endovenosa, el diazepam o el lorazepam (preferiblemente este último) pueden administrarse con seguridad por vía rectal.

El diazepam se introduce en el recto con una jeringa y un tubo flexible diluido en 3 mL de NaCl al 0,9% a una dosis de 0,3-0,5 mg/kg.

Ver dosis sugerida de diazepam rectal en la tabla de la página 157

Tratamiento de las convulsiones febriles.

DROGA	DOSIS	RITMO	VÍA	D. MAX
DIAZEPAM	0.5 mg/kg	2-5 mg/min	VO - IV IR	10 mg
LORAZEPAM	0.05 a 0.1mg/kg	0.5 a 2 mg/ min	VO - IV IR	4 mg
MIDAZOLAM	0.1 a 0.3 mg/kg	1-2 U/kg/min	VO - IV IM - IN	10 mg

Fuente: P.Kohn Loncarica, et al. Tratamiento de las convulsiones febriles en el departamento de emergencias. Medicina Infantil 2011;18:285-290

-Diazepam por Vía Rectal en Niños con Crisis Epilépticas (1986), Rev Chil Pediatr⁸

Se efectuaron 41 tratamientos, de los cuales 24 se practicaron en 2 niños portadores de epilepsias resistentes y mixtas, mediante diazepam (Valium® Roche) en solución no diluida, la misma utilizada para la inyección por vía endovenosa, en una jeringa de 2,5 cc, a la que se conectó una sonda de alimentación N.8 cortada a 14 cm. de largo, la cual se introdujo en el recto 4 a 5 cm. La dosis utilizada fue de 0,6 a 0,8 mg/kg de peso, con un máximo de 20 mg (...) Los efectos sobre el sistema cardio-respiratorio que se observan con diazepam endovenoso no han sido comunicados con su uso por vía rectal. En efecto, en ninguno de los tratamientos efectuados por nosotros se observaron complicaciones cardio-respiratorias o de otro tipo, salvo leve somnolencia de duración variable, también observada por otros autores. Sin embargo, han sido descritos dos casos de "dificultades respiratorias transitorias" en un niño de 16 años que además recibía fenobarbital oral, tratado en domicilio por sus padres, y de paro respiratorio en una niña de 3 años, microcefálica con hipoplasia cerebral que requirió ventilación asistida por algunos minutos, ambos habían recibido dosis por vía rectal de 0,5 mg/kg de peso. Otros 2 niños tratados con solución intrarrectal presentaron alergia cutánea transitoria en relación a la inyección del fármaco, hecho que ha sido descrito muy raramente. Finalmente 1 niño entre 38 en quienes se efectuaron 100 tratamientos, presentó hipersecreción bronquial y leve depresión respiratoria después de recibir 0,7 mg/kg de peso por vía rectal.

-Tratamiento del estado epiléptico con diazepam por vía rectal (1990), Rev Chil Pediatr⁹

Desde septiembre de 1985 a noviembre de 1987 se trataron 55 pacientes con 105 crisis epilépticas agudas con diazepam por vía rectal (...). El diazepam, en la misma presentación utilizada para la vía endovenosa y sin diluir, fue inyectado rectalmente a través de una sonda Nelaton N° 8, cortada a 14 cm de su extremo distal y conectada a una jeringa de 2,5

cc. La dosis empleada fue de 0,6 a 0,8 mg por kilo de peso corporal. El fármaco fue usado en monoterapia (...). Nueve estados epilépticos remitieron en promedio a los 4,4 minutos, en 3 no hubo efecto y 1 recurrió. No hubo complicaciones de importancia, salvo una leve depresión respiratoria en un enfermo con encefalitis

-Uso domiciliario de diazepam rectal para convulsiones en racimos y prolongadas: eficacia, reacciones adversas, calidad de vida y análisis de costos [*Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis*] (1991), *Pediatr Neurol*¹⁰

La solución de diazepam administrada rectalmente (R-DZP) es una alternativa práctica a la terapia convencional. Es rápidamente absorbida, tiene un inicio de acción corto, y es efectiva en prevenir las convulsiones febriles y terminar el estado epiléptico o *status epilepticus* (...). En todos los casos se utilizó la solución inyectable comercialmente disponible de diazepam en un rango de dosis de 0,3-0,5 mg/kg para la administración rectal. Se administró con una jeringa de plástico de 3 ml, lubricada y sin aguja, que se insertó entre 2 y 4 cm en la cavidad rectal (...). El diazepam administrado por vía intravenosa es comúnmente utilizado para terminar con las convulsiones prolongadas, tales como estados epilépticos. El riesgo de reacciones adversas severas y las dificultades relacionadas a la administración intravenosa necesita la presencia de personal médico. Se ha propuesto el R-DZP como alternativa. La solución parenteral, cuando se administra rectalmente, es rápida y bien absorbida, usualmente alcanza concentraciones séricas efectivas (>200µg/L) dentro de los 10 min. El tiempo para alcanzar concentraciones efectivas es comparable con el de la solución administrada oralmente y mejor [*más rápido*] que con la administración intramuscular. Los investigadores europeos han enfatizado la seguridad y la eficacia del uso doméstico de R-DZP en el tratamiento de convulsiones epilépticas, particularmente cuando el tratamiento es iniciado dentro de los 15 min posteriores al inicio de las convulsiones.

-Optimización farmacocinética de la terapia con benzodiazepinas para las convulsiones agudas [*Pharmacokinetic Optimisation of Benzodiazepine Therapy for Acute Seizures*] (1999), *Clin Pharmacokin*¹¹

La vía rectal es bien tolerada y una ruta conveniente de administración. La instilación rectal de benzodiazepinas como solución puede proveer una absorción confiable y rápida. Una $C_{m\acute{a}x}$ de 337 µg/L fue alcanzada dentro de los 20 min en niños (n=5, edad 11 a 15 años) después de la administración rectal de una solución de diazepam 0,12 a 0,26 mg/kg. En bebés (n=10, edad 10 a 24 meses), se alcanzaron las concentraciones anticonvulsivantes efectivas en plasma (200 a 400 µg/L, elegidas de manera arbitraria) dentro de los 4±1 min siguientes a la administración rectal de la solución de 0,7 mg/kg de diazepam. Resultados similares fueron informados por otros autores en bebés, niños, pacientes adultos, y en adultos con epilepsia demostraron que el diazepam en solución fue rápidamente absorbido. Sin embargo, el $t_{m\acute{a}x}$ fue ligeramente más largo en adultos que en niños. La biodisponibilidad de diazepam por la instilación rectal fue variable, siendo del 50±17%, 80±13% y completa [100%]. Por el contrario, los supositorios de diazepam alcanzaron una concentración en plasma baja y errática, por lo que no son adecuados para tratamiento de emergencia.

Referencias consultadas (consulta 1)

1. Vademécum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación. Diactal® [acceso: 18/09/2023]. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>

2. CIMA - Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España. Ficha técnica Stesolid 10 mg solución rectal. [acceso: 18/09/2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58000/FT_58000.html
3. Clinical Pharmacology. [acceso: y [Internet]. EEUU: © 2023 Elsevier. Diazepam, Indications/Dosage. [revisión: 23/06/2023; acceso: 18/09/2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (acceso restringido)
4. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD001905 [acceso: 25/09/2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001905.pub3/full/es>
5. Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vraga K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD003031 [acceso: 25/09/2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003031.pub4/full/es>
6. MICROMEDEX® DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health. Diazepam. [revisado: 04/02/2019; acceso: 06/02/2019]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (acceso restringido)
7. Guía para el uso racional de psicofármacos en el primer nivel de atención. Coordinación de Medicamentos esenciales. Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 20/09/2023]. Disponible en: <http://186.33.221.24/images/2018/Guía%20psicofármacos%20MEDICAMENTOS%20ESENCIALES%202018%20FINAL.pdf>
8. Devilat M, Welch E, Valdes B, Demarta JC, Masfieiro MP. Diazepam por Vía Rectal en Niños con Crisis Epilépticas. Rev Chil Pediatr. 1986;57(3):231-5. [acceso: 20/09/2023]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0370-41061986000300002
9. Devilat M, Demarta JC, Masafieno MP, Valdes B, Welch E. Tratamiento del estado epiléptico con diazepam por vía rectal. Rev Chil Pediatr. 1990;61(3): 127-30. [acceso: 20/09/2023]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061990000300003
10. Kriel RL, Cloyd JC, Hadsall RS, Carlson AM, Floren KL, Jones-Saete CM. Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis. Pediatr Neurol. 1991; 7:13-7. [acceso: 25/09/2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0887899491900997>
11. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic Optimisation of Benzodiazepine Therapy for Acute Seizures. Clin Pharmacokinet. 1999;36:409–24 [acceso: 25/09/2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199936060-00003>

Consulta 2: Uso *off-label* de midazolam intranasal

Uso *off-label* de midazolam intranasal: si existe evidencia científica y qué información (usos, dosis, modo de preparación, reacciones adversas, precauciones) hay disponible sobre tratamientos en pacientes pediátricos internados.

Procedencia: establecimiento asistencial público

Consultante: farmacéutica

Pacientes pediátricos

Respuesta elaborada por Farm. Marina Suárez (fecha finalización: 17/08/2023).

Texto seleccionado, redactado y editado por Gisele Miana, Mariana Caffaratti y Sonia Uema.

Respuesta

Las bibliografías consultadas concluyen que el midazolam administrado vía intranasal es empleado en pediatría y con diferentes fines terapéuticos. Su uso es en condiciones distintas de las aprobadas y autorizadas (uso *off label*) tanto por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)¹ en Argentina, como por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en España². Sin embargo, en Estados Unidos la autorización depende de la indicación médica³. Su administración puede ser gota a gota en las fosas nasales o bien con un insumo específico, un atomizador nasal, disponible en el mercado junto a una jeringa de 1mL.

A continuación, se detalla la información hallada en fuentes específicas:

-Clinical Pharmacology, Midazolam (2023)³

Existen especialidades medicinales autorizadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) y comercializadas en Estados Unidos. También hay evidencia del uso de soluciones inyectables adaptadas para la administración intranasal, pero esta forma de dosificación no está aprobada. Por otra parte, la FDA aprueba el uso de midazolam intranasal en pacientes neonatos, infantes, niños y adolescentes según la indicación.

1. Usos aprobados:

Tratamiento de convulsiones intermitentes, estereotipadas, agudas repetitivas en pacientes de 12 a 17 años: 5 mg (1 pulverización) en 1 fosa nasal. Administrar 5 mg adicionales (1 pulverización) en la fosa nasal opuesta después de 10 minutos si no hay respuesta a la dosis inicial. No administrar una segunda dosis si el paciente tiene problemas para respirar o si hay una sedación excesiva que no es característica de la persona durante un episodio de crisis convulsiva. Max: 2 dosis/episodio. No tratar más de 1 episodio cada 3 días ni más de 5 episodios/mes.

2. Usos *off label*:

Sedación en procedimientos, inducción de amnesia, controlar la ansiedad preoperatoria:

- Dosis para infantes, niños y adolescentes: 0,2 a 0,5 mg/kg (Máx.: 10 mg) en dosis única. El tiempo promedio para una sedación efectiva es de 7 a 15 minutos (rango: 3 a 40 minutos). En estudios que utilizaron dosis de 0,4 a 0,5 mg/kg, el tiempo promedio de recuperación de la sedación fue de 30 a 50 minutos (rango: 12 a 153 minutos); la duración media de la sedación fue de 23 minutos (rango: 10 a 50 minutos).

Dosis para neonatos: datos disponibles limitados, se han utilizado 0,2 mg/kg en dosis única.

□ Tratamiento de estatus epiléptico: es una alternativa terapéutica inicial razonable cuando no se dispone de terapia parenteral. Dosis en infantes, niños y adolescentes: 0,2 mg/kg/dosis (máx.: 10 mg/dosis) a dosis única; dividir la dosis entre narinas.

La absorción de midazolam en la mucosa nasal es rápida, ya que es altamente vascularizada. La sedación generalmente comienza en 10 minutos. Los efectos máximos se observan entre 30 minutos y 2 horas después de la dosis y los efectos farmacodinámicos generalmente regresan al valor inicial 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad es del 44% al 55%.

Modo de administración:

a. Se puede administrar a través de instilación de gotas con una jeringa sin aguja o en aerosol con un dispositivo atomizador, el cual mejora la absorción.

b. Para reducir el ardor nasal y el sabor amargo, se puede premedicar con spray de lidocaína (10 mg por inhalación en las fosas nasales) y luego administrar una gota oral de jarabe de cereza. El ardor nasal puede durar 30 segundos.

c. Limpiar las fosas nasales antes de la administración (p. ej., succionar o hacer que el paciente se suene la nariz).

d. Colocar la cabeza del paciente a 45 grados.

e. Con la solución inyectable de 5 mg/mL, administrar la mitad de la dosis total en cada orificio nasal. No usar más de 0,5 a 1 mL por fosa nasal. Si se requiere una dosis más alta, aplicar en 2 dosis separadas con unos minutos de diferencia para permitir la absorción adecuada de la primera dosis.

f. Para la administración con un dispositivo atomizador, comprimir el dispositivo rápidamente.

g. Para la administración con una jeringa sin aguja, aplique la dosis calculada en las fosas nasales durante 15 segundos.

h. El paciente debe permanecer en una posición semi-reclinada durante varios minutos después de la administración.

Efectos adversos: los más frecuentes son irritación local después de la administración, reacciones respiratorias menos graves, como tos breve (20%) y rinorrea (18%) y somnolencia (10 %). También estornudos e irritación de garganta (3%), dolor de cabeza (4 %), disartria (2 %), disgeusia/gusto anormal (2 %), lagrimeo (2 %). Aunque se observó depresión respiratoria durante los ensayos, no se informó de paro cardiorrespiratorio. El uso diario crónico puede promover la tolerancia y aumentar la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones tónico-clónicas.

-Revisiones Cochrane⁴⁻⁶

Se emplea en procedimientos médicos en urgencias, de diagnóstico y terapéuticos en pacientes pediátricos.

□ 2016, **Midazolam para sedación antes de procedimientos** [*Midazolam for sedation before procedures*]⁴: En ensayos sobre sedación en procedimientos de cistouretrógrafa de vaciado se han empleado dosis de 0,2 mg/kg hasta 5 mg. El midazolam intranasal en comparación al placebo no reduce el riesgo de procedimientos incompletos y se observa ansiólisis (sedación mínima, consciente) y sedación.

- 2021, **Hidrato de cloral como sedante para procedimientos neurodiagnósticos en niños** [*Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children*]⁶: Como sedante en procedimientos de neurodiagnóstico se ha comparado su eficacia con el hidrato de cloral vía oral. Los niños que recibieron midazolam intranasal tardaron significativamente menos tiempo (en minutos) en lograr una sedación adecuada en comparación con el hidrato de cloral oral.
- 2018, **Manejo farmacológico para las convulsiones tónico-clónicas agudas, incluido el estado epiléptico [o status epilepticus] en niños** [*Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children*]⁶: Para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas agudas y episodios convulsivos se ha comparado el midazolam intranasal con el diazepam intravenoso, y con evidencia de calidad moderada se ha determinado que son equivalentes. La dosis de midazolam administrada fue de 0,2 mg/kg.

-Terapias intranasales para convulsiones agudas [*Intranasal therapies for acute seizures*] (2015), *Epilepsy Behav*⁷

El midazolam es una benzodiazepina liposoluble de rápido inicio de acción y corta duración.

El uso de midazolam intranasal se ha informado desde 1988 para la sedación en procedimientos tanto en niños como en adultos. Se ha notificado el uso en dosis de 0,1-0,3 mg/kg en pacientes pediátricos sometidos a procedimientos dentales, inducción de anestesia, sutura de heridas y estudios de imagen. Se ha reportado desde el año 2000 el uso en el tratamiento de convulsiones agudas.

El aerosol o el sistema de atomización brinda la mejor distribución en la mucosa. Además, la eliminación del aerosol es mucho más lenta que la eliminación de las gotas, ya que el aerosol se deposita en las áreas no ciliadas, mientras que las gotas nasales se distribuyen principalmente en las superficies ciliadas. Con las gotas, la posición de la cabeza también es importante de considerar: si el paciente no logra mantener la cabeza en la mejor posición, gran parte del fármaco no se administra o se pierde al ambiente externo o hacia la garganta. La pulverización nasal del medicamento es mucho más fácil de emplear, ya que puede administrarse desde cualquier posición, y debido a que el medicamento se atomiza como una neblina, es menos probable que se sople por la nariz.

La sedación ocurre con rapidez, por lo general en 5 a 10 minutos, y dura de 30 a 60 minutos. Si bien una infección del tracto respiratorio superior podría ayudar a la absorción al aumentar el flujo sanguíneo a la membrana mucosa nasal, la presencia de secreciones nasales podría diluir la solución de midazolam e interferir con su contacto con la superficie absorbente. La biodisponibilidad estimada es entre el 50 % y el 72 % y la vida media de eliminación es corta, de 3 horas. En caso de pacientes con falla multiorgánica puede verse disminuido el aclaramiento.

Tiene baja incidencia de efectos adversos y los más comunes informados son ardor o irritación en la nariz, que dura de 30 a 45 segundos y un sabor amargo en la boca, así como otros efectos adversos similares a los de las benzodiazepinas administradas por otras vías, como depresión cardiorrespiratoria.

Diferentes estudios concluyeron que el midazolam intranasal es un anticonvulsivo más efectivo que el diazepam rectal y es más rápida su administración en comparación al diazepam inyectable. La velocidad de eliminación más rápida del midazolam puede exponer a los pacientes a una tasa más alta de recurrencia de las convulsiones en comparación con

el diazepam. Aunque el tiempo hasta el cese de las convulsiones varió de un estudio a otro, el midazolam intranasal demostró ser eficaz.

Hay una formulación intranasal de midazolam en investigación en EE.UU., en fase 3 de ensayo clínico internacional. Esta formulación optimiza la dosificación intranasal para el tratamiento de rescate de convulsiones y mostró una mejor biodisponibilidad en comparación con la inyección intranasal de midazolam.

-Volumen óptimo de administración de midazolam intranasal en niños: ensayo clínico aleatorizado [*Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial*] (2017), Ann Emerg Med⁸

Este estudio permitió comparar el volumen óptimo de midazolam intranasal a administrar en pacientes pediátricos, atendidos en salas de emergencia para la curación de heridas. Los medicamentos intranasales generalmente se administran mediante un dispositivo de atomización para mucosa, con un volumen de administración óptimo comúnmente recomendado de aproximadamente 0,3 mL y un volumen máximo de 1 mL. En el estudio se utilizaron uno de tres volúmenes de administración: 0,2; 0,5 o 1 mL. Respecto a los resultados, hubo un tiempo levemente más corto hasta el inicio de la sedación mínima cuando se usó un volumen de administración de 0,5 mL en comparación con 1 mL, pero los tres volúmenes de administración produjeron resultados clínicos comparables. Sería aceptable administrar midazolam intranasal utilizando un volumen de 0,5 mL hasta que se administre el volumen total deseado; o dividir los volúmenes totales en dos volúmenes separados, que cada fosa nasal reciba una alícuota y el área de superficie disponible para la absorción se duplique efectivamente al usar ambas fosas nasales. No hubo reacciones paradójicas (agitación precipitada) ni eventos adversos graves. Los únicos eventos adversos observados fueron vómitos y sedación inadecuada, sin diferencias entre los tres grupos de volúmenes. Se necesitan más estudios para evaluar resultados.

-Estudio de búsqueda de dosis de midazolam intranasal para procedimientos de sedación en niños [*Dose-Finding Study of Intranasal Midazolam for Procedural Sedation in Children*] (2023), ClinicalTrials.gov⁹

Estudio en curso, con fecha de finalización estimada para octubre de 2024. El resultado permitirá comparar la eficacia y seguridad de dosis intranasales de midazolam de 0,2; 0,3; 0,4 y 0,5 mg/kg en niños atendidos en urgencias y sometidos a procedimientos. Las dosis comúnmente descritas en revisiones de literatura, estudios de investigación y guías clínicas varían de 0,2 a 0,5 mg/kg. Con este estudio se busca datos que permitan optimizar la adecuación del estado de sedación sin provocar eventos adversos ni comprometer los resultados, como el tiempo hasta el inicio de la sedación y el tiempo de recuperación.

Referencias consultadas (consulta 2)

1. Vademécum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación.

Gobbizolam® [acceso: 02/08/2023]. Disponible en:

<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>

2. CIMA - Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España. Ficha técnica Midazolam B. Braun 5 mg/ml solución inyectable/perfusión. [acceso: 10/08/2023]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68903/FT_68903.html

3. Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2023 Elsevier. Midazolam, Indications/Dosage. [revisión: 14/06/2023; acceso: 25/07/2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (acceso restringido)
4. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD009491 [acceso: 09/08/2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009491.pub2/full>
5. Fong CY, Lim WK, Li L, Lai NM. Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.: CD011786 [acceso: 09/08/2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011786.pub3/full?highlightAbstract=intranasal%7Cmidazolam%7Cintranas>
6. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD001905 [acceso: 09/08/2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001905.pub3/full?highlightAbstract=intranasal%7Cmidazolam%7Cintranas>
7. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures, *Epilepsy Behav.* 2015;49:303-306 [acceso: 09/08/2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505015001961>
8. Tsze DS, Ieni M, Fenster DB, Babineau J, Kriger J, Levin B, et al. Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2017 May;69(5):600-609 [acceso: 14/08/2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823876/>
9. Tsze DS. Dose-Finding Study of Intranasal Midazolam for Procedural Sedation in Children. [acceso: 11/08/2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586504>

Comité Editorial*

Dra. Susana C. NUÑEZ MONTOYA, Dra. Mariana VALLEJO, Dra. María Laura GUZMÁN, Dra. Virginia AIASSA, Dra. Eva ACOSTA, Dra. Claudia BREGONZIO y Dra. Rosana CRESPO.

Comité de Redacción*

Mgter. Mariana CAFFARATTI, Dra. Gisele MIANA y Dra. Sonia UEMA.

*Resolución HCD 1030/2022 FCQ-UNC

Este **informe** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.