Benzodiacepina de vida media muy corta con una acción farmacológica de duración breve. Presenta un efecto sedante y somnífero de intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorrelajante. Después de la administración intramuscular o intravenosa se produce una amnesia anterógrada breve (el paciente no recuerda los acontecimientos acaecidos durante la actividad máxima del compuesto). En los últimos años se ha propuesto la vía bucal como efectiva debido a que la mucosa oral está ricamente vascularizada y evita el primer paso hepático, para uso como antiepiléptico.

USO CLÍNICO

Solución inyectable:

En niños >6 meses (**A**).

- Sedación consciente, antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos.
- Sedación profunda en pacientes de unidades de cuidados intensivos.
- En anestesia como:
    - Premedicación antes de la inducción de la anestesia
    - Inducción de la anestesia
    - Como componente sedante en la anestesia combinada.

El uso en niños menores de 6 meses no está recomendado debido a que los datos disponibles son limitados.

Solución bucal:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas en lactantes (>3 meses), niños y adolescentes (**E:** extranjero).

Fórmula magistral a partir de las ampollas inyectables de midazolam. No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam bucal en niños de 0 a 3 meses (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

El midazolam se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, bucal, intranasal u oral.

La dosis de midazolam debe ser individualizada según la edad del paciente, las enfermedades subyacentes, y las medicaciones concurrentes. Se debe disminuir la dosis si se administra de forma conjunta con opioides u otros depresores del sistema nervioso central (SNC). Los niños <6 años pueden necesitar dosis más altas y una vigilancia más estrecha, calcular la dosis en función del peso corporal ideal.

Sedación para procedimientos o sedación preoperatoria:

- Oral, rectal: 0,5-0,75 mg/kg en una dosis única preprocedimiento (máximo: 20 mg); administrar 20-30 minutos antes del procedimiento. Niños menores de 6 años o niños poco colaboradores

podrían requerir dosis de hasta 1 mg/kg. Por el contrario, en algunos niños mayores de 6 años, dosis de 0,25 mg/kg podrían ser suficientes.
- Intranasal: 0,2-0,5 mg/kg (dosis máxima total: 10 mg o 5 mg por cada orificio nasal), se puede administrar 10-20 minutos antes del procedimiento. Se usa la ampolla intravenosa con una concentración 5 mg/ml solución inyectable concentrada para administrar la dosis. Puede existir ardor y molestia local por el pH ácido de la solución, que pueden mejorar al ser administrado con atomizadores.
- Intramuscular: 0,1-0,15 mg/kg 30-60 minutos antes del procedimiento, se puede ir aumentando la dosis hasta 0,5 mg/kg; dosis máxima total: 10 mg.
- Intravenosa:
    - 6 meses-5 años: Inicial: 0,05-0,1 mg/kg, pueden ser necesaria dosis hasta 0,6 mg/kg.
    - 6-12 años. Dosis inicial 0,025- 0,05 mg/kg, pudiendo incrementar hasta dosis total de 0,4 mg/kg.
    - 12-16 años: dosis de adultos, la dosis total máxima: 10 mg.

Lactantes <6 meses. Existe mayor riesgo de depresión respiratoria, por lo que se debe realizar titulación en pequeños incrementos de dosis hasta lograr el efecto deseado.

Sedación profunda para la ventilación mecánica:

Administración intravenosa: dosis de carga: 0,05-0,2 mg/kg, seguida de una perfusión continua a dosis iniciales de 0,06-0,12 mg/kg/hora (1-2 µg/kg/minuto).

Antiepiléptico:

Tratamiento inicial de crisis convulsiva >5 minutos. Se puede administrar midazolam bucal (en mucosa yugal) o intranasal a dosis de 0,2-0,3 mg/kg.

Si no se conoce el peso se utilizará la edad:

Peso	Edad	Dosis
6 kg - 12 kg	3 meses - 1 año	2,5 mg
13 kg - 25 kg	1 año - < 5 años	5 mg
26 kg - 35 kg	5 años - <10 años	7,5 mg
>35 kg	≥10 años	10 mg

Administración de la medicación:

- Se recomienda que la persona que vaya a administrar la medicación use guantes.
- Sostener la cabeza y la mandíbula del paciente.
- Introducir lentamente la jeringa precargada entre la mejilla y la encía inferior sobre el lado de la boca que está pegado a la cama o el suelo.
- Inclinar la jeringa “hacia abajo”. No introducirla sublingual pues podría morder el dispositivo y romperlo.

- Administrar la dosis correspondiente lentamente en 30 segundos.
- Cerrar la boca y sostener la mandíbula del paciente para asegurar que la medicación no sale de la cavidad bucal.
- En caso necesario (para volúmenes mayores o pacientes más pequeños), se puede administrar la mitad de la dosis en cada lado de la boca.

Estatus convulsivo refractario:

Se administra de forma intravenosa, y el ajuste de dosis se realizará en de forma individualizada en función de la situación hemodinámica y de la actividad convulsiva. Dosis inicial de: 0,15 mg/kg seguido de una infusión continua a 0,06 mg/kg/hora (1 µg/kg/min), la dosis se aumentará de forma progresiva hasta lograr el control de la actividad convulsiva.

Uso en neonatos (E: *off-label*):

Sedación:

- Intravenosa: 0,05-0,15 mg/kg en 5 minutos. Puede repetirse la dosis cada 2-4 horas.
- Infusión continua i.v.: 0.01-0.06 mg/kg/hora (10-60 µg/kg/h). Puede ser necesario ir aumentando dosis tras varios días de tratamiento por desarrollo de tolerancia y/o aumento de la eliminación.
- Intranasal: 0.2-0.3 mg/kg por dosis.
- Sublingual: 0.2 mg/kg por dosis.
- Oral: 0.25 mg/kg por dosis.

Anticonvulsivante:

- Dosis de carga: 0,15 mg/kg (150 µg/kg) por vía intravenosa en al menos 5 minutos.
- Dosis mantenimiento: 0,06-0,4 mg/kg por hora (1-7 µg/kg/h).

Insuficiencia renal: los pacientes con insuficiencia renal que reciben una infusión continua, esta puede eliminar sus metabolitos activos hidroxilados (por ejemplo, 1-hidroximidazolam), que contribuyen a la sedación prolongada a veces durante días después de la interrupción. No se elimina de forma eficaz por diálisis peritoneal. En pacientes con hemodiálisis no es preciso suplementar la dosis.

Insuficiencia hepática: usar con precaución en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática, puesto son más sensibles a los efectos midazolam. Cuando se administra una dosis única (por ejemplo, en la inducción) no es necesario ajustar la dosis, pero en caso de pacientes que reciban dosis múltiples o una infusión continua, en los que es esperable que exista acumulación del fármaco, es necesario reducir la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a algún componente de la formulación.
- También se contraindica su uso en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho, en caso intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o psicotrópicos (neurolépticos, antidepresivos, litios), en pacientes con miastenia, insuficiencia hepática grave, insuficiencia respiratoria grave o

síndrome de apnea del sueño.

PRECAUCIONES

- El midazolam nunca debería utilizarse sin tener disponible un equipo de monitorización, oxígeno, y equipo de resucitación por la potencial depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y parada cardiaca.
- Se debe administrar con precaución en pacientes con alteración de la función cardiaca, fallo renal puesto que aumenta la vida media del midazolam y de sus metabolitos, enfermedad pulmonar y disfunción hepática.
- En lactantes de entre 3-6 meses de edad, existe mayor riesgo depresión respiratoria tardía, por lo que el tratamiento se debe administrar en un hospital en el que se pueda monitorizar al paciente y que cuente con equipo de reanimación.
- Neonatos. La infusión en estos pacientes debe ser lenta, ya que la infusión rápida se puede asociar a hipotensión grave y crisis convulsiva. La depresión respiratoria y la hipotensión son frecuentes cuando se asocia a narcóticos. Se han descrito casos con mioclonías graves hasta en el 8% de los pacientes prematuros que reciben infusión continua, en bolos rápidos y en pacientes con alteraciones en el sistema nervioso central.
- Tolerancia. Es inevitable que exista tolerancia con el uso continuado de midazolam, obligando a aumentar la dosis.
- Dependencia. El tratamiento prolongado conduce al desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.
- Abstinencia. El síndrome de abstinencia puede consistir en cefaleas, dolores musculares, ansiedad intranquilidad, confusión e irritabilidad, y en los casos graves se han descrito alucinaciones o convulsiones. El riesgo de síndrome de abstinencia es mayor tras finalizar el tratamiento bruscamente, por lo que se recomienda disminuir gradualmente la dosis.

EFECTOS SECUNDARIOS

Reacciones frecuentes (≥1/100 a <1/10):

- Trastornos del sistema nervioso: sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, actividad similar a convulsiones hasta en 1% de los pacientes, y en los recién nacidos prematuros se pueden observar mioclónicas graves.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas y vómitos.
- Trastornos respiratorios. En >10% de los pacientes se puede objetivar depresión respiratoria con disminución del volumen corriente o disminución de la frecuencia respiratoria, apnea (3% de los niños).
- Trastornos cardiovasculares: hipotensión hasta en un 3% de los niños, taquicardia.

A continuación se relacionan una serie de reacciones paroxísticas, notificadas fundamentalmente en niños (también en ancianos):

- Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, ira, hostilidad y excitación.
- Trastornos del sistema nervioso: temblor muscular.

La **sobredosis** de benzodiazepinas se manifiesta por excesiva somnolencia, confusión, coma,

hipotensión y depresión respiratoria que puede ser tratada con flumazenil.

Nota: si se desea cumplimentar esta información consulte la ficha técnica.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Muestra interacción con el alcohol y con cualquier fármaco depresor del sistema nervioso central, aumentando el nivel de sedación y la depresión respiratoria.
- El midazolam se metaboliza casi exclusivamente por CYP3A4. El uso concomitante de inductores o inhibidores de la enzima puede afectar al metabolismo del midazolam.
- Potencian el efecto de midazolam: anestésicos y analgésicos narcóticos, bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem y verapamilo), nabilona, antiulcerosos (cimetidina, ranitidina y omeprazol), antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina), Inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir), atorvastatina.
- Disminuyen el efecto de midazolam: carbamazepina, xantinas, rifampicina, hierba de San Juan.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes.

- Ampollas: cloruro sódico, ácido clorhídrico (ajustador de pH), hidróxido sódico y agua para inyección. Comprimidos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio (E 171).
- Solución bucal: cloruro de sodio, agua para inyección, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio Conservación. Conservar a temperatura ambiente. El contenido de la ampolla no debe mezclarse con compuesto alcalinos.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en enero de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Ashrafi MR, Khosroshani N, Karimi P, *et a*l. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14(5):434-8.
- Holsti M, Sill BL, Firth SD, *et al*. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. Pediatr Emerg Care. 2007;23(3):148-53.
- Kutlu OK, Dogrul M, Yakinei C, *et al*. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in

children. Brain Dev. 2003;25(4):275-8.
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, *et al*. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:205-10.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Neofax 2011. A manual of drugs used in Neonatal Care. 24.ª edición. Thomson Reuters; 2011.
- Wilfong A. Management of status epilepticus in children. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).