15 APR 17 10:00

2302

SALA DE LO CONSTITUCIONAL DE LA CORTE SUPREMA DE JUSTICIA

PROCESO DE AMPARO NÚMERO 32-2012

San Salvador, viernes 17 de abril del 2015

2303

A continuación se da respuesta a los puntos periciales que fueron solicitados al perito y que se expresan en el presente Dictamen.

Puntos del DICTAMEN PERICIAL

1) VERIFICAR EL USO QUE SE HA DADO DEL MEDICAMENTO MIDAZOLAM EN LA UNIDAD DE NEONATOS DEL HOSPITAL PRIMERO DE MAYO DEL ISSS., A PARTIR DEL AÑO 2009.

Después de revisar los expedientes donde se usó el Midazolam solo o acompañado de Fentanil, se puede concluir que su indicación médica fue principalmente como **sedante** en ventilación asistida.

2) El medicamento usado contenía alcohol bencílico?

Por de pronto queda como prueba el informe de JVPM del 9 abril 2010 y la nota del Dr. Milton Giovani Escobar, Sub Director de Salud del ISSS, del 10 Nov. 2010 donde acepta el uso previo de Midazolam con Alcohol Bencílico cuando el escrito enviado dice "El Departamento de Farmacoterapia ha girado las recomendaciones técnicas para que se adquiera el medicamento sin Alcohol Bencílico"

Se remite detalle POR AÑO en el siguiente Cuadro:

AÑO	CODIGO ISSS	NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL ADQUIRIDO	LABORATORIO FABRICANTE
2009	8010203	FENTANIL CITRATO 0.05 mg/mL AMPOLLA 2 mL	FENTANYL	JANSSEN
	8010205	MORFINA SULFATO 10 mg/mL AMPOLLA 1 mL	MORFINA VIJOSA	VIJOSA
			MORFINA PL	PAILL
	8080107	MIDAZOLAM CLORHIDRATO 5 mg/mL AMPOLLA 3 mL	MIDAZOLAM PL	PAILL
			FENTANIL VIJOSA	VIJOSA
2010	8010203	FENTANIL CITRATO 0.05 mg/mL AMPOLLA 2 mL	FENTANYL	JANSSEN
			FENTANIL BIOSANO	BIOSANO
	8010205	MORFINA SULFATO 10 mg/mL AMPOLLA 1 mL	MORFINA VIJOSA	VIJOSA
			PELACUM	PISA
	8080107	MIDAZOLAM CLORHIDRATO 5 mg/mL AMPOLLA 3 mL	MIDAZOLAM VIJOSA	VIJOSA
			FENTANIL BIOSANO	BIOSANO
2011	8010203	FENTANIL CITRATO 0.05 mg/mL AMPOLLA 2 mL	FENTANYL	JANSSEN
			FENTANIL PL	PAILL
	8010205	MORFINA SULFATO 10 mg/mL AMPOLLA 1 mL	MORFINA PL	PAILL
	8080107	MIDAZOLAM CLORHIDRATO 5 mg/mL AMPOLLA 3 mL	MIDAZOLAM GAL	LOPEZ
			FENTANIL BIOSANO	BIOSANO
2012	8010203	FENTANIL CITRATO 0.05 mg/mL AMPOLLA 2 mL	FENTANIL PL	PAILL
			MORFINA VIJOSA	VIJOSA
	8010205	MORFINA SULFATO 10 mg/mL AMPOLLA 1 mL	MORFINA PL	PAILL
	8080107	MIDAZOLAM CLORHIDRATO 5 mg/mL AMPOLLA 3 mL	MIDAZOLAM GAL	LOPEZ

Se mandó un correo dirigido a la Licenciada Antonieta Anaya, Regente de Farmacias del ISSS con la siguiente pregunta: A partir de qué fecha dejo de comprar Midazolam con Alcohol Bencílico el ISSS? A continuación su respuesta:

1- El ISSS no ha dejado de adquirir AMPOLLAS de MIDAZOLAM CLORHIDRATO con alcohol bencílico como Preservante, pero estas no ingresan al HOSPITAL MATERNO INFANTIL 1º. DE MAYO

2-

2- Año 2010, se adquiere el medicamento con Nombre Comercial "RELACUM" (Código ISSS 8080107), fabricado por Laboratorios PISA, el cual según Certificado de Registro Sanitario en el C.S.S.P., no tiene Alcohol Bencilico como Preservante.

3- Año 2013, se compra el medicamento MIDAZOLAM 1 mg/ml AMPOLLA 5 ml sin alcohol Bencilico, libre de Preservantes, bajo el Código ISSS 8250052

Sirva el presente.

Q.F. Antonieta Anaya von Beck

Regencia de Farmacias ISSS

INFORME ACTUALIZADO DEL CONSUMO DETALLADO DEL AÑO 2009 CÓDIGO: 808-0107 MIDAZOLAN 5 mg. /ml. AMPOLLA 3 ml. DISPENSADO AL SERVICIO DE: NEONATOLOGÍA

Todas las presentaciones de Midazolam 5mg/ml/3ml, llevan Alcohol Bencilico, excepto Relacum.

MIDAZOLAM 1 mg/mL/5 ml sin Alcohol Bencilico se compra a partir del 2013

Además la Dirección Nacional de Medicamentos a través de su Director Dr. José Vicente Coto Ugarte envió un informe detallada de la formula cualicuantitativa de Midazolam marca Vijosa, usado en el servicio de recién nacidos en el año 2010.

Número de Registro Sanitario DNM	Nombre de Especialidad Farmacéutica	Formula Cualicuantitativa
F093813081997	Midazolam Vijosa 5 mg/ml (miligramos por mililitro) Solución Inyectable	Cada ml contiene Midazolam HCL (Clorhidrato) equivalente a Midazolam 5 mg. Alcohol Bencilico 0.015 ml., Edetato Disodico 0.1 mg, Sodio Cloruro 8.0 mg. Agua para inyección c.s.p. 1 ml

Después del análisis de la información previa se puede concluir que las ampollas de Midazolam administradas a los recién nacidos del ISSS, llevaban Alcohol Bencilico, durante los años 2009, 2010, 2011 y 2012. En el año 2010 se administró Midazolam con Alcohol Bencilico, como Midazolam Vijosa y Midazolam sin Alcohol Bencilico como Relacum de Laboratorios Pisa.

3) Número de veces que ha sido usado dicho sedante a partir del 2009

En el 2009 se usó 1546 veces que corresponde al número de ampollas administradas al Servicio de Neonatología por parte de la Farmacia del ISSS.

4) Un informe estadístico y representativo sobre los casos en que ha sido utilizado

Ha continuación un cuadro representativo del uso de Midazolam durante el 2009

2355

ANO 2009	CANTIDAD ENTREGADA AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HMI ISSSS	NUMERO DE PACIENTES NUEVOS POR MES
ENERO	134	13
FEBRERO	304	18
MARZO	167	15
ABRIL	161	11
MAYO	87	9
JUNIO	154	16
JULIO	181	11
AGOSTO	72	11
SEPTIEMBRE	137	11
OCTUBRE	114	11
NOVIEMBRE	32	7
DICIEMBRE	3	2
TOTAL	1546	135

Al personal de la FGR, las autoridades del ISSS, le reportaron 152 casos que incluían pacientes del 2009, 2010, 2011 y 2012. Sin embargo se repitieron 23 casos, por lo que la muestra total del 2009 al 2012 es de 129 pacientes.

Se evaluaron 71 expedientes en total durante ese periodo (2009 al 2012)

El ISSS reporta 23 pacientes en el 2010, 8 pacientes en el 2011 y 3 pacientes en el 2012, algunos de ellos con reporte de que no se encontró el expediente o no se usó el medicamento.

Se efectuaron 181 visitas hospitalarias a nivel nacional que es la sumatoria de 129 a las direcciones entregadas por el ISSS y 52 visitas extras porque no se encontró la persona, porque se visitó a otro pariente, porque se fue al lugar de trabajo de la madre, o se visitó el lugar de trabajo del esposo.

De la muestra total de 129 pacientes se localizó 87 viviendas y 42 viviendas no fueron encontradas.

De las 87 viviendas encontradas, 19 casos corresponden a niños que habían fallecido, 16 madres que no aceptaron la evaluación neurológica y 52 madres que si aceptaron la evaluación.

De los 42 casos cuyas madres no fueron localizadas las causas más frecuentes fueron por direcciones incompletas, cambio de domicilio o por vivir en zonas conflictivas dominadas por pandillas.

5) Seguimiento a efecto de determinar la condición actual de los pacientes en los que se utilizó.

De los 52 casos cuyas madres aceptaron la evaluación neurológica, a 31 se hizo un resumen clínico para el especialista para enviarlos a la evaluación. No se encontraron 21 expedientes.

De los 31 pacientes que se enviaron al Hospital Benjamín Bloom para evaluación neurológica, solamente se hizo a 27 con su respectiva referencia y resumen clínico, pues 4 no lograron ir por vivir muy lejos como La Unión y San Miguel

Un neurólogo recibió 10 pacientes y comenta que la evaluación neurológica es satisfactoria. El otro colega recibió un número aproximadamente igual de pacientes y refiere que es difícil poder determinar si la condición clínica actual es secundaria a problemas propios de la prematurez o de tipo medicamentoso como Midazolam con Alcohol Bencílico.

6) Una conclusión en el sentido de determinar si su uso se ha ceñido a las condiciones establecidas por la JVPM. Su uso se ha ceñido prácticamente al segundo dictamen de la JVPM con fecha 20 de abril del 2010, oficio 1- 452210.

JVPM /9 ABRIL 2010/OFICIO 1-400/2010 son observaciones pertinentes

- 1) Que el uso del Midazolam debe limitarse a pacientes neonatos con ventilación asistida que se encuentren convulsionando y que sean refractarios al tratamiento convencional, ya que para sedación este medicamento no es primera elección
- 2) Se recomienda adquirir el Midazolam de marcas que no contengan alcohol bencílico para disminuir la posibilidad de daño hepático
- 3) Instaurar o mantener las capacitaciones al personal médico y de enfermería del área de neonatología en torno a los avances médicos y farmacológicos del área

JVPM/20/ABRIL 2010 Oficio 1- 452210 Cambia el espíritu del primer dictamen oficial y dice
Que el uso del Midazolam debe limitarse a pacientes neonatos de 32 semanas de gestación al nacimiento que requieran sedación, ventilación asistida, o que se encuentren convulsionando o aquellos que sean refractarios al tratamiento convencional, o cuando no exista otra alternativa terapéutica que se adapte a las necesidades propias del paciente a tratar ya que este medicamento no es la primera elección.
En menores de 32 semanas el uso de Midazolam deberá ser usado cuando el paciente se tenga bajo intubación traqueal

2307

7) Si esas condiciones establecidas por dicha Junta están acordes a los estándares internacionales determinados para el uso de dicho medicamento

No están acordes a los estándares internacionales, de acuerdo a la bibliografía que adjunto.

El Midazolam no está aprobado por FDA en recién nacidos.

Se ha usado en forma empírica

No hay suficientes estudios de Bioseguridad

La Colaboración Cochrane hace una revisión en agosto 2006 "Infusión de Midazolam intravenoso para la sedación de los lactantes en la unidad de cuidados intensivos neonatales", concluyendo que los recién nacidos que recibian Midazolam permanecieron más tiempo en el hospital y tuvieron más efectos adversos. Se necesita urgentemente más investigación sobre la seguridad y el efecto del Midazolam.

Del libro Ventilación Asistida Neonatal. Jay P. Goldsmith MD, Edward H. Karotkin MD 2005, que dice: No está claro que impacto tiene la administración prolongada de Midazolam en el desarrollo neonatal. Hace referencia las conclusiones de la revisión Cochrane (Estudio por Anand y col.) la cual dice que es mayor la incidencia de eventos neurológicos adversos como muerte, hemorragia intraventricular grado III Y IV, leucomalasia periventricular, comparado con los pacientes a quienes se les administro Morfina y placebo.

Journal of Pediatrics 2007. Articulo de Revision
Un punto de vista evidente de la práctica basada en la evidencia en medicina perinatal: la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia por doctores Augusto Sola, Fernando Dominguez Dieppe y Marta R. Rogido.
Midazolam es un veneno para los recién nación nacidos con graves efectos secundarios en el sistema nervioso, como Hemorragia Intracraneana y muerte o discapacidad del desarrollo neurológico, provocando que las neuronas "cometan suicidio"

Oxygen in neonatal anaesthesia: Friend or Foe? Augusto Sola
Estudios en animales: amplia neurodegeneracion apoptotica en el desarrollo cerebral y déficit de aprendizaje.
Cuidados Neonatales Augusto Sola 2011. No está aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA) para su uso en neonatos.
Asociado con más riesgo de muerte, hemorragia y Leucomalasia Periventricular en prematuros.

Informe de la Asociación de Neonatología de El Salvador con fecha 03 de julio del 2010, dirigida al CSSP
1) Que el Midazolam es un medicamento sin suficiente documentación que sustente su seguridad y beneficios, además de presentar una real preocupación por el alto riesgo de pobre pronostico neurológico asociado a su uso en el recién nacido con ventilación asistida, independientemente de su edad gestacional

2) El Midazolam debe ser utilizado únicamente con efectos anestésico en pacientes quienes no estén en proceso de maduración de su Sistema Nervioso Central, por lo tanto su uso en recién nacidos y muy particularmente prematuros esta proscrito.

3) El fármaco queda relegado para apoyo en tratamiento del Estatus Convulsivo refractario a otros medicamentos. Sin embargo en Estados Unidos, aún no está recomendado como fármaco de primera linea en Estatus Convulsivo por falta de suficientes estudios que apoyen eficacia y farmacocinética en la edad pediátrica.

4) El recién nacido critico, bajo ventilación mecánica debe no solamente recibir sedación, sino también analgesia, pues el dolor es activador de efectos fisicoquímicos suficientes para descompensar y agravar su estado clinico agudo y critico provocando mayor descompensación del sistema y riesgo de muerte. El Midazolam es un psicotrópico, sedante, amnésico, hipnótico con efectos ansiolíticos, pero no con efectos analgésicos por si solo, este fármaco no es suficiente para alcanzar dicho efecto terapéutico.

5) El alcohol bencilico es toxico para el recién nacido. En USA, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades CDC, ha publicado la evidencia y relación que existe de muertes secundarias a su uso como vehiculo preservante en algunas presentaciones. Basándose en estos informes, la FDA ha recomendado que no se utilicen soluciones intravenosas que contengan alcohol bencilico para los recién nacidos y que los diluyentes con este conservante no debe utilizarse como medicamentos para estos niños.

Por lo anterior expuesto la Asociación de Neonatología de El Salvador considera que:

I) Debe proscribirse la utilización de Midazolan en unidades de cuidado neonatales del país, hasta que nueva información con evidencia demuestre seguridad en su uso en este grupo de edad.

II) Que contando con alternativas de tratamiento, para la sedación y analgesia simultanea del paciente neonato bajo ventilación asistida independientemente de su edad gestacional, no existe razón para exponerles, al riesgo de mayor morbimortalidad y secuelas asociadas a las complicaciones atribuidas al uso de estos fármacos

Opinión de OPS Washington y OPS El Salvador, sobre el uso de Midazolam en neonatos.
Traducción del articulo original del inglés al español por el Licenciado Rolando Peña de la Unidad de Especialidades Farmacéuticas "Conclusiones definitivas acerca de la efectividad y seguridad de la infusión de Midazolam como sedante en neonatos prematuros no pueden hacerse desde esta revisión sistémica. La ocurrencia de eventos neurológicos adversos, pueden ser de origen multifactorial, sin embargo fueron más frecuentemente observados en los infantes tratados con Midazolam. Estos efectos adversos no pueden despreciarse a la luz de reportes previos de serios efectos hemodinámicos y neurológicos de estudios no randomizados, no controlados y estudios del efecto del Midazolam sobre la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media. El uso de Midazolam en infusión intravenosa, por eso no puede ser recomendado para su uso rutinario en la población prematura. "

Dictamen del Consejo Superior de Salud Pública, que en el punto 12 de la sesión ordinaria número 34-2010 de fecha 08 de septiembre del 2010 acordó
Prohibir el uso del medicamento Midazolam inyectable en etapa neonatal en las Unidades de Cuidados Intensivos UCI, debido al alto riesgo que representa para la vida y el normal desarrollo de los recién nacidos

Alcohol Bencilico

Mayo de 1982 la FDA (Food and Drugs Administración) con la concurrencia de la AAP (Academia Americana de Pediatria) y del CDC (Center for Disease Control), prohibió el uso de fluidos o soluciones intravenosas que tuvieran como diluyente o preservante Alcohol Bencilico en recién nacidos.

8) Dictaminar cuales son los efectos negativos que produce la utilización del Midazolam con Alcohol Bencilico en los recién nacidos, si es que existen efectos negativos, especificando de qué manera y como se producen.
Efectos negativos del Midazolam. Produce Muerte, Hemorragia Cerebral Grave Grado III Y IV, Leucomalasia Periventricular y déficit neurológico, comparado con Morfina. Estudio de Anand y col.
Los efectos neurológicos adversos asociados con Midazolam en recién nacidos prematuros y a término se informaron en la literatura, Bergman 1991, Collins 1991 Van den Anquera 1992, Manny 1994, Adams 1997 Ng 2002. Se ha informado una variedad de efectos neurológicos transitorios después de los bolos y de las

infusiones de Midazolam, incluido deterioro del nivel de conciencia, falta de seguimiento visual, hipertonía, hipotonía, movimientos coreicos, movimientos discineticos, mioclonos y actividad epileptiforme. También se observaron anomalías en los electroencefalogramas en algunos casos. Dos estudios van Straaten 1992, Harte 1997, han encontrado una disminución significativa en la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media, en los prematuros que recibieron una única inyección en bolo de Midazolam.

Las causas son varias entre ellas podemos mencionar que cuando se usa con Alcohol Bencilico produce respiración jadeante, hiperbilirubinemia y kernicterus. Tiene una osmolaridad muy alta de 2000 mOsm/L, es un potente Benzodiazepina de acción corta y una vida media de 6 a 12 horas, eliminación renal lenta, es metabolizado por hidroxilacion hepática, la cual es deficitaria en los prematuros y exacerbada por patología del recién nacido. Además produce neurodegeneracion apoptotica y produce hipotensión arterial, principalmente en la arteria cerebral media.

El Alcohol Bencilico es toxico para los niños
Está asociado con muerte neonatal, tiene efectos tóxicos como respiración jadeante, e insuficiencia respiratoria, convulsiones, hemorragia intracraneana y parálisis. Además acidosis metabólica por acumulación de su metabolito principalmente en prematuros enfermos, ya que sobrepasa la capacidad de desintoxicación hepática y la inmadurez renal del paciente.
El Alcohol Bencilico normalmente se oxida rápidamente al Acido Benzoico, se conjuga con glicina en el hígado y se excreta como acido hipúrico. Esta vía metabólica es inmadura en el prematuro enfermo, por lo que el Alcohol Bencilico a pesar de ser oxidado a Acido Benzoico, no puede ser conjugado por el hígado, el acumulo de este metabolito es el responsable de la acidosis metabólica.

9) Determinar en qué casos es imprescindible la utilización de ese medicamento en los recién nacidos, si es que hay casos donde ello sea ineludible.

En ningún caso es imprescindible, pues como sedante no es un medicamento de primera elección como lo es Fentanyl o Morfina.

En convulsiones neonatales el primer escoge es Fenobarbital y Epamin, sino hay respuesta satisfactoria al primero. Pudiéndose usar Midazolam sin Alcohol Bencilico en aquellas convulsiones neonatales refractarias a los dos medicamentos previamente descritos.

10) Establecer si de acuerdo a la actualización de las Ciencias Médicas existen alternativas al uso del medicamento en cuestión, en el supuesto que este si produzca efectos graves y negativos en los recién nacidos.

En sedación durante el periodo neonatal debe ser con Fentanyl o Morfina.

11) Explicar si, a partir del estudio de los casos donde se ha aplicado el referido medicamento, existe o no una relación directa entre los efectos negativos que se producen en los recién nacidos y la utilización de ese medicamento.

En la mayoría de los casos estudiados no se presentaron los efectos negativos o complicaciones atribuidas a ambas drogas como Midazolam con Alcohol Bencilico. Debe mencionarse que la prematurez por si sola es capaz de producir estas complicaciones, las cuales se ven exacerbadas por enfermedades o patologías acompañantes y es muy difícil delimitar cuando es por medicamentos o por enfermedad.

2,310

Dr. Edgard Erazo Flamenco

Dr. EDGARD ERAZO FLAMENCO
PEDIATRA NEONATOLOGO
J.V.P.M. No. 1998

SENTADO POR EL FIRMANTE, QUIEN SE IDENTIFICA CON SU DOCUMENTO DE IDENTIDAD NÚMERO 02283868-1. A LAS DIEZ HORAS DEL DIECISIETE DE AGOSTO DEL QUINCE.