



Artículo Valorado Críticamente

El lorazepam intranasal puede ser una buena opción para el tratamiento de las crisis convulsivas en pediatría

Alejandro Suwezda. Pediatra independiente. Berlín (Alemania). Correo electrónico: suwezda@gmx.de

Ariel Melamud: Pediatra independiente. Buenos Aires (Argentina). Correo electrónico: amelamud@roemmers.com.ar

Términos clave en inglés: anticonvulsants: administration & dosage; anticonvulsants: therapeutic use; lorazepam: administration & dosage lorazepam: therapeutic use; seizures: drug therapy seizures: etiology; seizures: mortality

Términos clave en español: anticonvulsivantes: administración y dosis; anticonvulsivantes: uso terapéutico; lorazepam: administración y dosis; lorazepam: uso terapéutico; convulsiones: etiología; convulsiones: mortalidad

Fecha de recepción: 18 de Julio de 2006

Fecha de aceptación: 25 de Julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de Septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 50 doi: vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.11.htm

Cómo citar este artículo

Suwezda A, Melamud A. El lorazepam intranasal puede ser una buena opción para el tratamiento de las crisis convulsivas en pediatría. Evid Pediatr. 2006; 2: 50

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.11.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

El lorazepam intranasal puede ser una buena opción para el tratamiento de las crisis convulsivas en pediatría

Alejandro Suwezda; Pediatra independiente. Berlín (Alemania). Correo electrónico: suwezda@gmx.de

Ariel Melamud; Pediatra independiente. Buenos Aires (Argentina).

Correo electrónico: amelamud@roemmers.com.ar

Referencia bibliográfica: Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet*. 2006; 367: 1591-7

Resumen estructurado:

Objetivo: comparar la eficacia de un fármaco (lorazepam) y de un sistema de administración (intranasal [IN]) frente a paraldehído intramuscular (IM) en el tratamiento de las convulsiones prolongadas.

Diseño: ensayo clínico controlado y aleatorio (ECA).

Emplazamiento: departamento de emergencias pediátricas de un hospital general universitario en Malawi (África).

Población de estudio: niños de edad comprendida entre dos meses y 12 años que presentaron una convulsión generalizada de al menos cinco minutos de duración y fueron atendidos en la sala de emergencias en horario vespertino sin haber sido derivados por otro médico. Criterios de exclusión: niños que recibieron un anticonvulsivante hasta una hora antes del episodio, convulsión febril que cedió espontáneamente, hipoglucemia, intoxicación con organofosforados o encefalopatía hepática e hipertensiva. El tamaño de la muestra propuesto fue de 154 en cada brazo de tratamiento para detectar una diferencia de al menos 20% en el resultado principal (cese de la crisis).

Intervención: ciento sesenta pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos de 80; ambos fueron similares en su composición de acuerdo a sexo, edad, tiempo de duración de la convulsión pre-tratamiento y de la administración del fármaco, frecuencia de la causa subyacente y serología para HIV. Los investigadores estaban enmascarados en cuanto a la elección del tratamiento. Al ingreso (minuto 0) se le administró al primer grupo lorazepam (100 µg/kg IN por atomización) y al segundo grupo paraldehído (0,2 mL/kg IM). De no ceder la convulsión se continuó con el siguiente esquema: 10 minutos: paraldehído (0,2 mL/kg IM); 20 minutos: fenobarbital (15 mg/kg intravenoso [IV] o intraóseo [IO]); 30 minutos: fenitoína (18 mg/kg IV ó IO).

Medición de resultados: 1.- Resultado principal: cese de la convulsión en los primeros diez minutos de la administración de una sola dosis del fármaco (evaluación realizada por observación clínica).

2.- Resultados secundarios: tiempo entre inicio del episodio y administración del fármaco, tiempo desde la administración del fármaco y cese del episodio, frecuencia de episodios que necesitaron dos o más rescates con agentes anticonvulsivantes, variación de la presión arterial y de la saturación de oxígeno hasta 30 minutos

post-administración y recurrencia en las primeras 24 horas. Todos los pacientes fueron seguidos hasta el alta o fallecimiento. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Además se investigó la posible causa subyacente del episodio: gota gruesa para la detección de malaria, punción lumbar para análisis del LCR, electrolitos en plasma, HIV-1 y HIV-2.

Resultados principales: los 160 pacientes concluyeron el estudio. La convulsión cedió en menos de diez minutos con lorazepam en 60 pacientes (75%) y con paraldehído en 49 pacientes (61%, $p = 0,06$). Con lorazepam, ocho pacientes (10%) necesitaron dos o más agentes anticonvulsivantes; con paraldehído 21 (26%, $p = 0,007$). En cuanto a recurrencia en las primeras 24 horas, muerte o tiempo hasta el cese de la convulsión desde la administración del fármaco o aparición de efectos adversos cardiorrespiratorios, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Como causas subyacentes se identificaron: malaria cerebral (52%); convulsión febril (19%), meningitis bacteriana aguda (13%), y misceláneas (16%). El tiempo transcurrido entre el inicio del episodio y la administración del fármaco fue de 2 horas en 85 niños (53,1%).

Conclusión: no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el cese del episodio dentro de los primeros diez minutos después la administración de cualquiera de los dos fármacos, pero los que recibieron paraldehído inicial requirieron en mayor proporción dos o más agentes anticonvulsivantes. El análisis coste-beneficio es favorable para lorazepam frente a paraldehído en el tratamiento de las convulsiones prolongadas.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: beca del College of Emergency Medicine (Reino Unido).

Comentario crítico:

Justificación: las convulsiones tónico-clónicas en la infancia son urgencias médicas y exigen tratamiento anticonvulsivo inmediato y apropiado. El diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, fenitoína y el paraldehído se pueden considerar como fármacos de primera elección para estos episodios. El anticonvulsivante ideal de primera línea debería ser de alta seguridad y sin efectos colaterales, de fácil administración en centros de

baja complejidad, de rápido inicio de acción, de efecto duradero y bajo coste. Hasta la fecha ningún fármaco conocido o combinación de ellos reúne todas estas características. Además no existen suficientes ECA sobre tratamiento de convulsiones prolongadas en pediatría que evalúen la eficacia y la seguridad de esos fármacos comparados entre sí y/o conforme a distintas vías de administración y no existe un estándar universal en las definiciones ni en la medición de resultados.

En el África subsahariana son muy utilizados el diazepam rectal y el paraldehído IM. Este estudio compara el paraldehído con un estándar de referencia: lorazepam.

Validez o rigor científico: el trabajo respeta la secuencia metodológica que otorga validez a un ECA si bien tiene algunas limitaciones: 1. el enmascaramiento para la elección del tratamiento no se pudo continuar, por motivos obvios, en el momento de la administración; 2. la medición del resultado principal "cese de la convulsión", evaluada sólo por clínica, pudo encubrir su prolongación subclínica. La medición de este resultado hubiera sido más precisa si se hubiera realizado además un EEG; 3. la falta de seguimiento para evaluar los efectos adversos a medio y largo plazo; 4. El escenario es muy particular: el 65% de las convulsiones tienen como causa subyacente la malaria cerebral o meningitis bacteriana y los pacientes llegan al centro de atención con una media de dos horas de evolución de la convulsión, situación que pone en duda su validez externa.

Relevancia clínica: esta investigación constata que el lorazepam ofrece un mayor beneficio que el paraldehído en esa población. Y además plantea la vía IN como opción para su administración.

La eficacia de los fármacos más utilizados en la convulsión prolongada ha sido evaluada parcialmente en 11 ECA pero no se ha investigado el paraldehído ya que es un fármaco poco usado. Una revisión sistemática¹ concluye que el lorazepam es más efectivo que el diazepam y la fenitoína, lo que refuerza las recomendaciones de neurólogos basadas previamente sobre todo en conocimientos farmacológicos teóricos.

El mismo grupo de investigadores de Malawi está comparando actualmente la eficacia de la administración del lorazepam por vía IN, sublingual e IV en pediatría². Además se está finalizando un ensayo en EEUU que aportaría mayor información sobre la farmacocinética del lorazepam en pediatría en el marco de su eficacia y seguridad³.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en este ECA el lorazepam IN se ha mostrado eficaz para el tratamiento de las crisis convulsivas prolongadas. Las características de la población estudiada y de la etiología de las crisis hacen difícil la generalización de los resultados a otros entornos con mayor nivel de desarrollo. Sin embargo, es

plausible suponer que si el lorazepam IN ha demostrado ser eficaz en convulsiones prolongadas secundarias a patología infecciosa cerebral o meníngea, su eficacia puede ser igual o superior en países desarrollados, donde la etiología de las crisis es diferente y de mejor pronóstico (convulsiones febriles, epilepsia), aunque para ello son necesarios ECA que comprueben esta hipótesis. Si bien aún no se han determinado el sitio y la dosis óptima para su administración, el lorazepam administrado por mucosa nasal sería una buena opción dentro de las benzodiacepinas utilizadas generalmente en ausencia de acceso venoso.

Bibliografía:

- 1.-Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Tratamiento anticonvulsivante para el estado de mal epiléptico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- 2.-Randomized trial comparing 3 routes of delivering lorazepam to children. ClinicalTrials.gov: NCT00343096 [en línea][fecha de consulta: 19 de Julio de 2006]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00343096>
- 3.-Lorazepam for the treatment of status epilepticus in children. Clinicaltrials.gov [en línea] [fecha de consulta: 19 de Julio de 2006]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00114569>