

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Midazolam intramuscular no es inferior a lorazepam intravenoso para el tratamiento de las convulsiones prolongadas

Ramos Lizana J¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Julio Ramos Lizana, jramoslizana@telefonica.net

Palabras clave en inglés: emergency medical services; midazolam; lorazepam; status epilepticus.

Palabras clave en español: servicios médicos de urgencia; midazolam; lorazepam; estado epiléptico.

Fecha de recepción: 16 de abril de 2012 • **Fecha de aceptación:** 23 de abril de 2012

Fecha de publicación del artículo: 3 de mayo de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:35.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ramos Lizana J, Buñuel Álvarez JC. Midazolam intramuscular no es inferior a lorazepam intravenoso para el tratamiento de las convulsiones prolongadas. Evid Pediatr. 2011;8:35.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:35>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Midazolam intramuscular no es inferior a lorazepam intravenoso para el tratamiento de las convulsiones prolongadas

Ramos Lizana J¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Julio Ramos Lizana, jramoslizana@telefonica.net

Referencia bibliográfica: Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y et al.; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366:591-600.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: para el tratamiento extrahospitalario de las crisis epilépticas de más de cinco minutos de duración, el midazolam administrado por vía intramuscular es al menos tan eficaz y seguro como el lorazepam intravenoso.

Comentario de los revisores: la principal ventaja del midazolam intramuscular es la mayor facilidad de administración en comparación con la vía intravenosa. Los resultados de este estudio han constatado que este fármaco no es inferior al lorazepam intravenoso. Por lo tanto, el midazolam intramuscular debería ser considerado una alternativa para el tratamiento de las crisis epilépticas prolongadas en el ámbito extrahospitalario.

Palabras clave: servicios médicos de urgencia; midazolam; lorazepam; estado epiléptico.

Intramuscular midazolam is not inferior than intravenous lorazepam for the treatment of prolonged seizures

Abstract

Authors' conclusions: for outpatient treatment of seizures of more than 5 minutes duration, midazolam administered intramuscularly is at least as effective and safe as intravenous lorazepam.

Reviewers' commentary: the main advantage of intramuscular midazolam is the ease of administration compared to intravenous route. The results of this study showed that this drug is not inferior to intravenous lorazepam. Therefore, intramuscular midazolam should be considered as an alternative of choice for treatment of prolonged seizures in the community setting.

Keywords: emergency medical services; midazolam; lorazepam; status epilepticus.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la efectividad del midazolam intramuscular (im) con la del lorazepam intravenoso (iv) para el tratamiento de las crisis epilépticas de más de cinco minutos de duración en niños y adultos.

Diseño: ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego.

Emplazamiento: extrahospitalario, servicios de emergencia médica constituidos por personal paramédico en EE. UU.

Población de estudio: se incluyeron niños de peso ≥ 13 kg y adultos con crisis convulsivas de más de cinco minutos de duración. Se excluyeron las crisis epilépticas precipitadas por traumatismos graves, hipoglucemia, parada cardiaca, frecuencia cardiaca menor de 40 latidos por minuto, alergia a midazolam

o lorazepam, mujeres embarazadas, presos y pacientes incluidos previamente en el mismo u otros estudios.

Intervención: se emplearon kits constituidos bien por fármaco im activo más placebo iv, bien por fármaco iv activo más placebo im. El fármaco o el placebo im se administraron mediante un autoinyector experimental. El lorazepam iv se empleó a una dosis de 4 mg en los pacientes con un peso mayor de 40 kg y de 2 mg en los pacientes con un peso entre 13 y 40 kg. Las dosis correspondientes para el midazolam im fueron de 10 y 5 mg. Se calculó el tamaño muestral para demostrar la no inferioridad del midazolam im con un margen del 10%, en un test de una cola, con una probabilidad de error de tipo I de 0,025 y un poder del 90%, asumiendo una efectividad del midazolam (tratamiento estándar) del 70%. Se aleatorizaron 448 pacientes a recibir midazolam im y 445 a recibir lorazepam iv. Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo.

Medición de resultado: variable principal: ausencia de crisis epilépticas sin necesidad de emplear tratamiento de rescate a la llegada al departamento de emergencias. Variables secundarias: intubación endotraqueal en los 30 minutos siguientes a la llegada al servicio de emergencias, recurrencia de las crisis epilépticas en las primeras 12 horas, tiempo hasta el cese de las crisis epilépticas, frecuencia y duración de la hospitalización y de la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en caso de producirse, frecuencia de efectos adversos. Para la variable de resultado principal se consideró que midazolam im era no inferior a lorazepam iv si la diferencia absoluta entre los porcentajes de ausencia de crisis epiléptica a la llegada a urgencias era inferior a -10%.

Resultados principales: las características basales de ambos grupos fueron similares. El porcentaje de pacientes con ausencia de crisis epilépticas a la llegada al servicio de emergencias sin necesidad de medicación de rescate fue del 73,4% en el grupo de midazolam im, en comparación con el 63,4% en el grupo de lorazepam iv (diferencia absoluta: 10%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,0 a 16,1; $p < 0,001$ para la hipótesis de no inferioridad y de superioridad). No se encontraron diferencias en la necesidad de intubación (el 14,1% para el midazolam im en comparación con el 14,4% para el lorazepam iv) ni en la recurrencia de las crisis epilépticas (11,4 y 10,6%, respectivamente), ni en el porcentaje de pacientes hospitalizados (el 57,6 frente al 65,6%) o ingresados en la UCI (el 28,6 frente al 36,2%) ni en la duración de la hospitalización o la estancia en la UCI. Entre los pacientes sin crisis epilépticas a la llegada al servicio de emergencias, el tiempo medio desde la apertura del kit hasta la administración del fármaco activo fue significativamente más corto para el midazolam im que para el lorazepam iv (1,2 frente a 4,8 minutos). El tiempo desde la administración del fármaco hasta el cese de las crisis fue más corto con la administración iv que con la im (1,6 frente a 3,3 minutos). El tiempo total desde la apertura del kit hasta la finalización de las crisis fue similar en ambos grupos. La tasa de efectos adversos fue también similar en ambos grupos.

Conclusión: para el tratamiento extrahospitalario de las crisis epilépticas de más de cinco minutos de duración, el midazolam im es al menos tan eficaz y seguro como el lorazepam iv.

Conflicto de intereses: no existe

Fuente de financiación: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (USA).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el estado epiléptico es la principal urgencia neurológica en la infancia. El tratamiento precoz aumenta la probabilidad de lograr el control de las crisis y presumiblemente disminuye la mortalidad y la incidencia de secuelas. Se ha demostrado que la probabilidad de que una crisis epiléptica de más de 5-10 minutos de duración remita espontáneamente es escasa;

por tanto, suele recomendarse iniciar el tratamiento antiepiléptico en esta situación¹. Los fármacos más empleados como tratamiento de primera línea son las benzodiazepinas, a ser posible por vía iv. La benzodiazepina más recomendada es el lorazepam, ya que su mayor duración de acción evita la necesidad de administrar un segundo fármaco para mantener el control de las crisis^{2,3}. No obstante, obtener una vía endovenosa en plena crisis epiléptica puede resultar difícil en ocasiones, especialmente en el ámbito extrahospitalario. Por esta razón se han investigado otros fármacos y vías de administración, como el diazepam rectal y el midazolam intranasal y bucal. De entre estas opciones, las evidencias disponibles favorecen, por su mayor efectividad, el empleo del midazolam bucal, que ha demostrado ser más efectivo que el diazepam rectal³. En este estudio se valora una nueva alternativa: el midazolam im.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico bien diseñado, aleatorizado y doble ciego, con análisis por intención de tratar. Incluye pacientes con una amplia variedad de causas de crisis epilépticas, reproduciendo la situación habitual en la práctica clínica. Las características basales de los grupos en estudio son similares. Se echa quizá en falta una mayor justificación de la estimación de la efectividad del tratamiento estándar (midazolam iv). Desde el punto de vista pediátrico, la principal limitación de este estudio es que incluye sobre todo a adultos. Tan solo un 16% de los participantes tenía menos de 20 años. Las causas de las crisis epilépticas difieren significativamente entre niños y adultos. No obstante, es poco probable que esto haya afectado a la comparación de los dos grupos.

Importancia clínica: en este estudio, el midazolam im no fue inferior a lorazepam iv para el tratamiento de las crisis epilépticas de más de cinco minutos de duración (diferencia de riesgos: 10%; IC 95%: 4 a 16,1). Este resultado es clínicamente importante, el paciente se beneficia de una intervención más sencilla y rápida de aplicar (no implica encontrar una vía venosa, con el consiguiente ahorro de tiempo para administrar la medicación). No se han realizado otros estudios similares con los que comparar estos resultados. No existen estudios de evaluación económica que comparen ambos tipos de intervención, aunque es posible que la administración de un fármaco por vía im implique una disminución de los costes si se compara con la administración de un fármaco por vía iv, que requiere un mayor gasto de material (jeringas, perfusión intravenosa de líquidos).

Aplicabilidad en la práctica clínica: la principal ventaja del midazolam im es la mayor facilidad de administración en comparación con la vía iv. Los resultados de este estudio han constatado que este fármaco no es inferior al lorazepam iv. Por tanto, el midazolam im debería considerarse una alternativa para el tratamiento de las crisis epilépticas prolongadas en el ámbito extrahospitalario. Desde el punto de vista pediátrico, sería recomendable la realización de estudios llevados a cabo exclusivamente en niños para confirmar la no inferioridad del midazolam im en ellos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario:
no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49:559-64.
2. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veteran Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group*. *N Eng J Med*. 1998;339:792-8.
3. Appleton Richard, Macleod Stewart, Martland Timothy. Tratamiento farmacológico para las convulsiones agudas tonicoclónicas, incluido el estado epiléptico convulsivo en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca CochranePlus*, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).