



SUMARIO

Editorial	45
Tratamiento farmacológico del status epiléptico	45
Breves... Breves	50

EDITORIAL

Con este número se cumple un año de vida (12 números) del Boletín de Información Terapéutica del Servicio de Farmacología Clínica de nuestro complejo hospitalario. Queremos agradecer a nuestros lectores la acogida que ha tenido y ese precioso tiempo que dedican a su lectura. También queremos informar que vamos a continuar con su publicación al menos un año más pero que la frecuencia de aparición pasa a ser bimestral. El primer año consideramos importante la aparición mensual porque uno de los objetivos del boletín era mostrar a nuestros lectores qué tipo de trabajo hace un farmacólogo clínico y para ello era pertinente la publicación continua de una serie de artículos de corte metodológico. Una vez cumplido ese objetivo, nos parece más interesante abordar temas de terapéutica, sobre todo con referencia a avances, novedades o temas controvertidos pero, a ser posible, desde un punto de vista práctico.

Por ello, a partir de este número, el boletín aparecerá cada dos meses y, en contrapartida, pasará a tener más páginas (entre 6 y 8) con lo que podremos desarrollar más ampliamente los temas, hacer sitio para otras secciones como la de Breves...Breves..., incluir bibliografía, noticias, etc. Por último, queremos animar a nuestros lectores a comentarnos sus opiniones y sus críticas al boletín así como a solicitar temas para futuros boletines. Para ello basta con llamar al teléfono de Farmacología Clínica (950928). A partir de octubre podéis encontrar los boletines en el directorio informático del complejo dentro de la carpeta Servicios Centrales/Farmacología Clínica/Público/Boletín.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL STATUS EPILEPTICO

Consideraciones generales

El estatus epiléptico (SE) es una emergencia médica que consiste en crisis epilépticas repetidas durante al menos 20-30 minutos o dos o más crisis seguidas sin recuperación de la consciencia entre las mismas. Una definición más operativa es: crisis convulsivas continuas que duren al menos 5 minutos o dos ó más crisis convulsivas entre las cuáles hay una incompleta recuperación de la consciencia. Esta definición difiere de la de crisis graves, que son dos o más crisis convulsivas que ocurren en un período de tiempo corto (minutos u horas) pero entre las cuales el paciente recupera la consciencia¹⁻³.

Es importante considerar que puede haber pacientes en coma que presentan status epiléptico objetivable mediante electroencefalografía y que sin embargo no presentan convulsiones^{4,5}.

En general el SE producido por situaciones agudas de tipo metabólico, infeccioso, hipoxia y trauma tienen peor pronóstico que el provocado por situaciones cróni-

Las nuevas alternativas de tratamiento (valproico, midazolam) no han sido adecuadamente evaluadas para ser consideradas como de primera línea

La opción considerada de primera línea (lorazepam ev) no está disponible en nuestro mercado

Por el momento el tratamiento de primera línea en España sigue siendo diazepam + fenitoína

cas como la epilepsia, la retirada de antiepilépticos, la abstinencia aguda de alcohol y los tumores cerebrales.

El objetivo del tratamiento farmacológico del SE es el cese de la crisis convulsiva lo más pronto posible debido a que sabemos que su persistencia puede causar se-

cuelas neurológicas permanentes^{6,7} y que a mayor duración del SE hay peor respuesta al tratamiento⁸. Para ello el tratamiento debe ser precoz y agresivo.

Siempre incluye un tratamiento general o de soporte que es similar al de cualquier situación médica de urgencia, buscando la estabilización del paciente y la prevención de complicaciones y un tratamiento farmacológico específico.

El tratamiento farmacológico debe tener en cuenta que, en ocasiones, existe un proceso epiléptico subyacente que es necesario tratar. Por esta razón, es importante no sólo controlar de manera aguda el SE, sino también conseguir y mantener un adecuado control del proceso epiléptico subyacente. Si un solo medicamento no nos garantiza ambos objetivos utilizamos dos como en el caso de la asociación diazepam + fenitoína. No es recomendable utilizarlos aislados porque el diazepam en tratamiento agudo tiene una corta duración de acción y la fenitoína requiere una administración lenta y tardamos en conseguir el efecto.

Una vez controlada la crisis puede no ser necesario administrar medicación adicional si la causa del SE es corregida. Cuando existe riesgo elevado de nuevos episodios, hemos empleado un medicamento de corta acción (diazepam), existe una epilepsia subyacente o cuando no se ha conseguido controlar la crisis, empleamos además medicamentos antiepilépticos.

Los medicamentos con más experiencia de uso, más utilizados y contrastados, son las benzodiazepinas (sobre todo lorazepam y diazepam) y la fenitoína. En nuestro país no disponemos de lorazepam endovenoso y los otros dos no cumplen las condiciones del anticonvulsivante idóneo: comienzo rápido, prolongada duración, fácil manejo y escasa toxicidad. Por esta razón se plantea la búsqueda de alternativas que cumplan estas condiciones. En la literatura hemos encontrado datos de evaluación para valproico, fosfenitoína, barbitúricos y otras benzodiazepinas (midazolam y clonazepam). Sin embargo, a pesar de que hay datos alentadores, en ninguno de estos casos se ha realizado una evaluación rigurosa: los ensayos clínicos son escasos, pequeños y muy heterogéneos y lo más frecuente es encontrar series de casos sin un grupo de control adecuado. La evaluación ideal, es decir, un ensayo clínico suficientemente grande que incluya varios grupos de tratamiento con los fármacos mencionados y que valore eficacia y seguridad en la misma serie de pacientes se ha realizado muy infrecuentemente^{9,63,77}.

Tratamiento farmacológico endovenoso (ev)

Benzodiazepinas(BZD)^{10,11}:

Son potentes fármacos anticonvulsivantes. Su mecanismo de acción está relacionado con un receptor de BZD que aumenta la transmisión GABA-érgica. A concentraciones superiores también limitan la descarga neuronal repetitiva de forma similar a la carbamacepina y la fenitoína. Entre sus efectos adversos se incluyen depresión respiratoria (3-10%), hipotensión (<2%) y empeoramiento del nivel de conciencia(20-60%).

El *diazepam* es un fármaco muy liposoluble lo que le permite alcanzar concentraciones altas en el sistema nervioso central y revertir las crisis con gran rapidez (1-2 minutos) y eficacia (54-100%), pero pasa muy pronto a los compartimentos grasos periféricos, por lo que su acción, en tratamientos agudos, no suele prolongarse más de 20-30 min (menos de 2 horas para otros autores¹⁰). La administración en perfusión continua, evitaría este problema pero presenta riesgo de efectos acumulativos indeseables y no ha sido adecuadamente evaluada. Es el anticonvulsivante con mayor evaluación y experiencia de uso y relativamente bien tolerado por lo que es de elección en países que no disponen de lorazepam parenteral. El diazepam ev es insoluble en agua, por lo que se utiliza como disolventes el etanol y el propilenglicol, igual que para la fenitoína, lo que incrementa el riesgo de reacciones locales y de hipotensión arterial¹². La solución parenteral o presentaciones para administración rectal, presentan plena eficacia (28,6-100%) y un comienzo rápido por vía rectal por lo que puede ser utilizado cuando no sea posible la vía endovenosa. Por el contrario, no es recomendable la administración intramuscular por absorción errática.

El *lorazepam* es menos liposoluble y tarda algo más en revertir las crisis (tres minutos) pero en contrapartida, es claramente eficaz (82-100%) y tiene una mayor duración de acción (12-24 h) por lo que es el anticonvulsivante preferido en países donde se dispone de la presentación endovenosa (no en España). Habitualmente se usa por vía intravenosa pero también puede usarse la vía sublingual, que presenta un rápido efecto y no sufre metabolismo de primer paso por el hígado. También se ha utilizado la vía rectal, pero está menos evaluado que el diazepam rectal y parece tener una absorción más lenta¹⁰.

El *clonazepam* es una BZD con propiedades similares al diazepam pero con una vida media más larga. Su acción por vía endovenosa es inmediata (1-2 minutos) y su duración de unas 24 horas¹⁰. A pesar de ello se estudia y utiliza con mucha menos frecuencia, probablemente debido a que al no haberse comercializado en Estados Unidos, no ha tenido la misma difusión. Se ha sugerido que la depresión respiratoria y cardiovascular del clonazepam podría ser mayor que para el resto de BZD⁷³ pero esta afirmación debe ser tomada con cautela mientras no se confirme.

El *midazolam* es una BZD con un rápido comienzo (1-2 minutos) y una corta duración de acción (menos de 2 horas). Desde su introducción como agente antiepiléptico, el midazolam ha sido utilizado por vía ev, im, rectal y sublingual, presentando una gran rapidez de acción por todos estas vías. Se ha utilizado sobre todo para el SE refractario, aunque comienza a estudiarse también como fármaco de primera línea. Su principal interrogante es su eficacia comparativa y su tolerancia por vía endovenosa en estos pacientes (especialmente apnea e hipotensión). Es soluble en agua por lo que se puede usar con disolventes de solución salina o con dextrosa siendo mejor tolerado localmente y produciendo menor irritación venosa cuando se usa por vía parenteral (ev o im) que el diazepam. Por el momento no hay suficientes datos obtenidos de ensayos clínicos controlados para generalizar su uso, pero sí varias series de casos que aportan datos prome-

tedores sobre su seguridad y eficacia (entre 80 y 100% según las vías)^{10,13-15}.

En la literatura hay publicados casi un centenar de **estudios** que comparan la eficacia y la seguridad de diferentes BZD por vía ev en el tratamiento inicial del SE. Sin embargo, muy pocos son controlados y aleatorizados y encontramos múltiples diseños y variable grado de rigurosidad. En conjunto todos muestran una similar eficacia^{16-21,80}: 39-100% para diazepam, 60-100% para clonazepam y 63-100% para lorazepam. Los datos del midazolam ev⁸¹⁻⁸³, más recientes y escasos y no comparativos, muestran una eficacia del 100%. Las comparaciones directas entre lorazepam y diazepam muestran una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor respuesta al lorazepam¹⁶⁻²¹. La tardanza en yugular las crisis es similar (2 minutos para el diazepam y 3-4 para el lorazepam) pero la duración es mucho mayor con el lorazepam (12-24 horas vs menos de una hora). En nuestra opinión la mayor crítica a estos estudios es que probablemente emplean dosis no equivalentes y que favorecen al lorazepam ya que usan dosis entre 2 y 8 de lorazepam y entre 5 y 20 de diazepam con una equivalencia de 5mg de diazepam por 2 mg de lorazepam cuando algunos autores sitúan esta equivalencia en 5 mg de diazepam frente a 0,5-1 mg de lorazepam^{75,76}.

El estudio posiblemente más correcto en este campo es el de Treiman y cols⁹ que consiste un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria, doble ciego en el que se compararon 4 regímenes intravenosos diferentes: diazepam (0.15 mg/kg) seguido por fenitoína (18 mg/kg), lorazepam (0.1 mg/kg), fenobarbital (15 mg/kg) y fenitoína (18 mg/kg) en 384 pacientes con status epilepticus. El tratamiento fue exitoso en el 64.9 % de pacientes con lorazepam, 58.2% con fenobarbital, 55.8% con diazepam + fenitoína 43.6% con fenitoína. Los autores concluyen que como tratamiento inicial para el status epilepticus convulsivo generalizado, lorazepam es más efectivo que fenitoína y que aunque lorazepam no es más efectivo que fenobarbital o diazepam y fenitoína, es más fácil de utilizar y mejor tolerado.

Fenitoína

La fenitoína es un fármaco muy liposoluble, por lo que sus concentraciones cerebrales son 3-5 veces superiores a las plasmáticas, y consigue con rapidez la respuesta terapéutica, que se mantiene durante muchas horas. Esta liposolubilidad también es responsable de su inadecuación para la administración intramuscular y que, para la administración endovenosa, tenga que ser vehiculizada con etanol y propilenglicol. Hay evidencias que indican que éstas sustancias son las responsables de gran parte de los efectos adversos que produce la fenitoína ev tanto a nivel local (quemazón local, dolor) como sistémico (hipotensión, arritmias)¹² aunque a nivel local también es responsable el ph extremadamente alcalino de la solución. La fenitoína ev. puede inducir hipoventilación en el 9.9% de los casos, hipotensión arterial en el 27% y trastornos del ritmo cardíaco en el 6.9%, por lo que se debe tener precaución en pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardíaca. Se ha descrito una incidencia de 5.9% del síndrome de guante morado, una reacción de tejidos blandos que se caracteriza por una gran hinchazón de la mano que puede llegar a ser tan

grave como para causar oclusión arterial y necrosis tisular, precisando amputación. Es posible que sea debido al pH extremadamente alcalino de la solución.

Aunque no se han realizado muchos ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia de la fenitoína en el SE, su amplia experiencia clínica como agente antiepiléptico la ha convertido en el fármaco de referencia. Sin embargo, la toxicidad de la solución para administración endovenosa limita la velocidad recomendable de administración de la fenitoína lo que origina que en definitiva se produzca el efecto terapéutico con un cierto retraso y determina que la fenitoína no sea adecuada como único medicamento en el tratamiento del SE.

Fosfenitoína

La fosfenitoína es un profármaco de la fenitoína, soluble en agua, lo que permite su administración sin el disolvente liposoluble que lleva la fenitoína, el propilenglicol. Como se considera que es este disolvente (y el etanol) el responsable de parte de la toxicidad cardiovascular de la fenitoína endovenosa, la fosfenitoína se puede administrar en infusión hasta tres veces más rápido que la fenitoína. Las concentraciones terapéuticas plasmáticas se alcanzan en menos de 10 min²²⁻²⁴.

En general la evaluación de la relación beneficio/riesgo de la fosfenitoína frente a fenitoína es bastante inadecuada²⁶⁻³⁴: Hemos encontrado series de casos en voluntarios sanos y en enfermos tratados con fosfenitoína, algunas comparaciones farmacoeconómicas³⁰⁻³² entre ambos pero pocos ensayos clínicos comparativos²⁵⁻²⁷.

El primer argumento a favor de la fosfenitoína, esa mayor rapidez de administración, no parece que se traduzca en una mayor rapidez de acción. La fosfenitoína necesita 15 minutos para ser transformada en fenitoína por fosfatasas plasmáticas y un tiempo añadido para pasar a SNC por lo que no parece que en la práctica haya una mayor rapidez en la respuesta²². Esto ha sido confirmado en un metaanálisis, donde Kugler et al. y cols. encuentran que la fosfenitoína y la fenitoína tardan un tiempo similar en controlar las crisis²⁴. Además no está justificado esperar ni siquiera esos diez minutos cuando se puede conseguir un control adecuado en dos minutos con diazepam. Por ello, ya que hay que usar BZD, la rapidez de administración no es un argumento de preferencia hacia fosfenitoína.

El segundo argumento a favor de la fosfenitoína es que la solución de administración es menos agresiva para los tejidos que la de fenitoína (y propilenglicol) lo que origina menos problemas de dolor y los debidos a la extravasación de fármaco. Esto parece ser cierto pero también se han descrito reacciones cutáneas asociadas al uso de fosfenitoína como prurito o parestesias, aunque menos frecuentes y menos agresivas que con fenitoína^{25,26}. El síndrome del guante morado es menos frecuente.

Otra supuesta ventaja es su menor toxicidad cardiovascular por no estar diluida con propilenglicol. Algún estudio sugiere una menor incidencia de hipotensión y arritmias, pero también con ella se han descrito problemas cardiovasculares (hipotensión y arritmias)^{35,36} y la menor toxicidad, cuando se administran ambas correctamente, no esta claramente demostrada.

Una ventaja clara de la fosfenitoína sobre la fenitoína es la posibilidad de su administración y eficacia por vía im³⁷ y una desventaja también clara es el coste mucho mayor para la primera.

Fenobarbital

El fenobarbital tras su inyección ev se distribuye en primer lugar a órganos muy vascularizados, por lo que su entrada en el sistema nervioso central no es inmediata sino que suele demorar 30 min. Sin embargo, el hipermetabolismo cerebral que condiciona la crisis epiléptica acelera de tal modo la distribución del fenobarbital que, a los 3 min de su inyección, alcanza concentraciones suficientes en el SNC para yugular la crisis convulsiva³⁸.

El fenobarbital es un medicamento claramente eficaz^{9,77} pero con mayores riesgos y problemas que las benzodiazepinas por lo que no se considera de elección. Su administración por vía endovenosa ocasiona hipoventilación en el 13.2% de los casos, hipotensión arterial en el 34.1% y trastornos del ritmo cardiaco en el 3.3%. En ocasiones puede producir una parada respiratoria que, aunque breve, puede ser mortal, siendo el riesgo mayor cuando se administra previamente una benzodiazepina. Por otra parte, la hipotensión arterial, que depende de la dosis inyectada, limita la utilización de dosis elevadas de fenobarbital. En la mayoría de consensos y protocolos el fenobarbital se considera tan sólo una alternativa si han fallado las BZD y la fenitoína^{1-3,39-44}.

Ácido Valproico VPA

Debido a la toxicidad de los medicamentos mencionados hasta ahora, existe interés en la utilización del ácido valproico en el SE. Se sabe que su acceso al cerebro es muy rápido y la incidencia de efectos adversos sistémicos y locales del valproico intravenoso es baja. Puede producir hipotensión, depresión respiratoria y sedación, pero no se han efectuado comparaciones directas con otras alternativas⁴⁶⁻⁴⁹.

El valproico no debe utilizarse en pacientes con alteraciones hepáticas agudas, o antecedentes personales o familiares de hepatotoxicidad por medicamentos, siendo mayor el riesgo en los niños menores de 2 años en politerapia, con errores congénitos del metabolismo, con epilepsias graves que acompañan al retraso mental y con alteraciones cerebrales orgánicas. También está contraindicado en caso de hipersensibilidad al VPA y en trastornos de la coagulación. Las dosis altas de VPA (mas de 50 mg/kg o niveles por encima de rango) puede originar trombopenia con cierta frecuencia.

Los primeros datos de utilización del valproico en SE que hemos encontrado datan de 1992⁶⁹ y desde entonces han aparecido bastantes estudios publicados^{50-54,69-72}. Sin embargo, la totalidad consisten en series de casos en los que se ha utilizado en VA en niños, adultos y ancianos, en SE refractarios y a veces, como primer tratamiento. En todos ellos aparecen datos prometedores porque parece presentar eficacia, rapidez y buena tolerancia. Sin embargo no hemos encontrado ensayos clínicos controlados (ECC) de adecuada metodología comparativos que nos permitan situarlo en el contexto de las diferentes alternativas disponibles en esta indicación. Por ello, actualmente, el VPA no puede ser considerado

una primera alternativa ni queda claro su papel respecto a los tratamientos conocidos.

Algunos autores^{55,56}, consideran que podría ser una alternativa en pacientes en los que la fenitoína puede presentar problemas (alteraciones cardíacas, ancianos, etc.) o en pacientes que toman habitualmente valproico y el SE se debe a bajos niveles, pero la falta de ensayos comparativos con fenitoína incluido en este tipo de pacientes no nos permite conocer si esta actitud tendrá mejor relación beneficio/riesgo que el tratamiento estándar. También se ha sugerido que en casos refractarios a diazepam + fenitoína debería administrarse valproico antes que fenobarbital. Una vez mas la falta de ensayos comparativos con fenobarbital hace inviable esta utilización de manera habitual.

Disponemos de una presentación de valproato sódico inyectable, que permite su administración por vía endovenosa. Sólo debe suministrarse por vía endovenosa, no por vía im, y aunque no se han descrito incompatibilidades con otros fármacos, no deben suministrarse simultáneamente en el mismo gotero ni por la misma vía.

Otras vías de administración

La administración ev es la preferible, pero puede estar limitada por una imposibilidad de obtener acceso, lo que puede ser frecuente en el medio extrahospitalario. El diazepam rectal (0.5 mg/kg) es la medicación más estudiada y comúnmente más utilizada antes de la llegada al hospital. Aunque ha demostrado ser eficaz y adecuada, puede ser impopular por las particularidades de índole social de esta ruta de administración. Por ello se han buscado vías alternativas, im, sublingual, intranasal, etc. pero que han sido escasamente evaluadas de manera comparativa, excepto quizá el midazolam im. que presenta resultados prometedores.

rectal

La utilización de la solución parenteral por vía rectal a niños se realizó por primera vez en 1975. Knudsen mostró que el diazepam rectal era efectivo en el tratamiento de las crisis y en la prevención de las convulsiones febriles⁵⁷. Desde entonces el diazepam ha sido utilizado ampliamente en esta situación. Se disponen de varios ensayos clínicos que demuestran la eficacia del diazepam rectal en el control inicial del SE (28,6-100%) aunque la mayoría de estudios se han realizado en niños, en parte debido a los problemas físicos y sociales de esta vía de administración en adultos⁵⁸⁻⁶⁰. Como en el caso de la vía ev la duración del diazepam por vía rectal en tratamiento agudo es muy corta.

La administración rectal de solución parenteral de lorazepam no ha sido estudiada tan profundamente como el diazepam rectal. Ambos consiguen un grado de control de las crisis similar pero el lorazepam tiene un comienzo mucho más tardío (tmax 67.5 ± 42.1min) y el grado de absorción es mucho más variable¹⁰. Aunque en contrapartida, la duración es mayor que para el diazepam, esta tardanza parece inadmisibles.

Las soluciones parenterales de clonazepam y midazolam también presentan una absorción rápida por vía

rectal consiguiendo concentraciones anticonvulsivantes en 10-30 minutos (clonazepam en adultos)^{10,74} y 16-30 minutos (midazolam en niños)^{10,60} similares a las del diazepam (4-10 en niños y 16-20 en adultos)¹⁰. En un estudio la biodisponibilidad del midazolam rectal resultó muy baja (18%)¹⁰.

intramuscular

El diazepam no es adecuado por vía im ya que la absorción es lenta (95 minutos) y errática y el lorazepam y el clonazepam han sido escasamente estudiados por esta vía¹⁰.

Sin embargo el midazolam sí ha estudiado por vía im como agente de primera línea en el tratamiento del SE fundamentalmente a nivel hospitalario⁶¹⁻⁶³. La mayoría de estudios son series de casos pero también hay ensayos clínicos comparativos con diazepam ev⁶³. En estos estudios se ha demostrado que el midazolam intramuscular es una opción de tratamiento efectiva (93-100%) y rápida (tmax 10-30 minutos) cuando el acceso intravenoso no puede ser asegurado, con menor riesgo de efectos adversos cardiorrespiratorios y hemodinámicos, que cuando se administra por vía intravenosa y siendo bien tolerado localmente en la mayoría de los pacientes.

otras vías

Otras vías utilizadas son la sublingual y la intranasal⁶⁴⁻⁶⁸. Se ha demostrado que el midazolam sublingual (realmente bucal, o sea, en contacto con la mucosa de toda la cavidad bucal) se absorbe rápidamente, con un inicio de acción en 5 a 10 minutos. En dos estudios comparativos entre midazolam bucal (10 mg) o diazepam rectal (10 mg) se demostró que el midazolam bucal es al menos tan eficaz como el diazepam rectal en el tratamiento de las crisis agudas, con la ventaja de que la administración en la boca es más fácil, práctica y socialmente aceptable que la rectal^{65,66}; en contrapartida existe un riesgo no despreciable de aspiración. El tiempo desde la administración del fármaco al final de la crisis no tuvo diferencias significativas entre ambos tratamientos y no aparecieron efectos adversos cardiorrespiratorios graves en ambos grupos.

La administración nasal de midazolam ha sido utilizada como agente sedante y preinductor en anestesia. Aunque hay algún estudio en niños, la evaluación por esta vía es escasa, la absorción no parece ser más rápida que por vía rectal y presenta menor biodisponibilidad posiblemente por la dificultad física y la presencia variable de secreciones^{67,68}.

Tratamiento extrahospitalario

Hasta hace unos años los pacientes con SE eran recogidos fuera del ámbito hospitalario y el inicio del tratamiento no comenzaba hasta llegar al Servicio de Urgencias del hospital, lo que conllevaba un retraso en el inicio del tratamiento. En los últimos años, el personal de los Servicios Móviles de Urgencias en determinados países ha incluido en sus protocolos el inicio del tratamiento con benzodiazepinas. Los beneficios potenciales incluyen la prevención de secuelas neurológicas y sistémicas debidas a las convulsiones prolongadas^{78,79} mientras que los

riesgos potenciales incluyen depresión respiratoria y compromiso cardiovascular asociados al uso de BZD y errores de diagnóstico que acarreen un inapropiado tratamiento. Por el momento, hay pocos estudios que hayan evaluado estos aspectos^{17,78,79}. En un ensayo clínico con distribución aleatoria, doble ciego se evaluó la administración ev. de 5mg de diazepam, 2 mg de lorazepam o placebo por personal paramédico en el tratamiento de adultos con SE fuera del ámbito hospitalario¹⁷. Ambos tratamientos activos fueron claramente superiores a placebo en controlar las crisis. La incidencia de complicaciones respiratorias o hemodinámicas fue 10.6% en el grupo lorazepam, 10.3% en el grupo diazepam y 22.5 % en el grupo placebo, por lo que concluyeron que el tratamiento prehospitalario con BZD es seguro y efectivo en adultos con SE.

Conclusiones

1. El medicamento con mejor relación B/R en el control inicial del SE es el lorazepam por vía ev. Como no disponemos de él, la alternativa más rápida y eficaz es el diazepam por vía ev teniendo en cuenta que su corta duración obliga en la mayoría de ocasiones a asociarlo a fenitoína en perfusión continua. Esta asociación es por tanto la pauta estándar para el tratamiento de primera línea de manera habitual. Si las crisis no ceden está indicada la utilización de fenobarbital.

2. La fosfenitoína es una alternativa a la fenitoína que presenta una menor irritación y toxicidad local. El resto de supuestas ventajas no han sido adecuadamente demostradas. En contrapartida es mucho más cara por lo que su disponibilidad depende de la decisión que tome el hospital.

3. Los datos de relación eficacia/riesgos comparativos con valproico y midazolam son escasos para ser considerados de primera línea pero pueden ser utilizados cuando no se disponga, estén contraindicados o no baste con los anteriores.

4. El diazepam rectal y el midazolam im abren nuevas posibilidades para tratamiento prehospitalario o cuando no sea posible el acceso venoso pero no son de elección si se puede utilizar la vía ev.

Manejo farmacológico del status epiléptico

En presencia de crisis activas se iniciará tratamiento con diazepam con la siguiente pauta: 0.2 mg/kg a velocidad máxima de 3-5 mg/min hasta un máximo de 20 mg (algunos autores¹⁰ recomiendan un máximo de 10 mg en la primera dosis). Si el SE continúa después de 5-10 min puede repetirse una dosis similar.

En el caso de que las crisis cedan puede no ser necesario administrar medicación adicional si la causa del SE es corregida. La administración de fenitoína será de utilidad en los pacientes con riesgo elevado de nuevos episodios, en aquellos que queramos prolongar el efecto anticonvulsivante del diazepam o en los que la administración de éste no haya controlado el SE. La pauta es: 20 mg/kg ev a una velocidad máxima de 50 mg/minuto (25

mg/minuto en niños, ancianos y cardiopatas; 1-3 mg/Kg/minuto en neonatos). Si la crisis continua (tras 25-35 min) puede darse una dosis adicional de 5-10 mg/kg ev a la velocidad mencionada. La dosis de mantenimiento debe instaurarse a las 12 h de la dosis inicial y será de 5 mg/kg/día en adultos. Monitorizar entonces niveles plasmáticos. Si el paciente llevaba tratamiento crónico anterior con fenitoína, sería muy deseable la determinación de niveles antes de comenzar su administración.

Es recomendable utilizar un filtro de 0,22 micras en el sistema de administración. Contiene etanol. La solución tiene un pH alcalino (pH=12) por lo que se recomienda administrar suero fisiológico (SF) antes y después de su administración para evitar irritación local (unos 20 ml). Sólo compatible con SF. No se recomienda diluir en más de 250 ml de SF dado que la estabilidad disminuye al disminuir la concentración.

Si no cede la crisis, la siguiente medida terapéutica a considerar es la administración de fenobarbital, teniendo en cuenta que por su efecto depresor sobre la respiración (incrementado por la administración previa de diazepam) puede hacer necesario la intubación orotraqueal si previamente no se había realizado. Dosis: 10-20 mg/kg ev diluido 1/10 en agua estéril para inyección a una velocidad máxima de 50-60 mg/min (otros textos 100 mg/minuto⁷⁵). Puede administrarse una dosis adicional de 5-10 mg/kg ev.

El SE que no responde a estos tratamientos se considera SE refractario y requiere un tratamiento más agresivo. Los tratamientos más usados en este caso son las infusiones continuas ev de midazolam a dosis anestésicas, propofol o barbitúricos de acción corta (tiopental),

junto con una monitorización intensiva tanto cardiovascular como neurológica y soporte ventilatorio.

La pauta para otras alternativas son:

Diazepam rectal: 0,5 mg/kg

Midazolam im: 5-10 mg (niños 0,2 mg/kg). Puede repetirse una vez si el SE continúa tras 15 minutos

Clonazepam ev: 1-2 mg en bolo (velocidad máxima 0,5 mg/minuto; algunos autores¹⁰ recomiendan una velocidad máxima de 0,2 mg/minuto). Niños 0,25-0,5 mg a pasar en 2-5 minutos. Dosis máxima de 4 mg

Midazolam bucal: 0,3-0,5 mg/kg/dosis hasta un máximo de 10 mg

Midazolam ev.: 0,1-0,3 mg/kg (diluir en 500 ml de SF o G5% administrado a una velocidad de 0,005-0,1 mg/Kg/hora). Es estable 24 horas a temperatura ambiente una vez diluido. Compatible con SF, G5%, Ringer y Ringer lactato.

Valproato: 15 mg/Kg en 3-5 minutos seguido de perfusión continua a 1 mg/Kg/hora. Las soluciones con valproato se tienen que utilizar en las 24 horas siguientes tras la reconstitución, desechando la fracción restante. La solución es compatible con ClNa 0,9 mg/100ml; glucosa 5 g/100 ml, 10 g/100 ml, 20 g /100 ml y 30 g/100ml; glucosa 2,55 g + ClNa 0,45 g/100ml; bicarbonato sódico 0,14 g/100 ml; todas ellas a razón de dosis de 400 mg de valproico en 500 ml de las soluciones descritas).

Lorazepam 0,1 mg/kg a velocidad máxima de 2 mg/minuto. Otros autores²: administrar 2 mg/3 minutos hasta que ceda o se alcance la dosis de 8 mg

BREVES... BREVES...

En el British Medical Journal (BMJ) del 3 de agosto se publica un interesante artículo donde una vez más se hace evidente la relación existente entre los resultados de un estudio y por quién es financiado (Kjaergard LL, Als-Nielsen B. *Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. BMJ 2002; 325:249-52*).

Una rigurosa recopilación de 159 ensayos clínicos de 12 especialidades médicas, todos ellos publicados en el BMJ durante el periodo comprendido entre 1997 y 2001, compara si existe alguna asociación entre las conclusiones a la que llegan sus autores y las vinculaciones de éstos, o bien con la industria que promueve el ensayo, o bien con otros tipos de entes (políticos, académicos, personales).

El método que utilizaron fue clasificar cada uno de los ensayos según las vinculaciones de los autores con diferentes entes (farmacéuticos, políticos, académicos), y según las conclusiones a que llegaron según fueran a favor o en contra de la intervención que estaban valorando en dichos ensayos.

Los autores hallaron una asociación significativa sólo en aquellos ensayos donde había vinculación con la

industria, y no en el resto de vinculaciones, observándose que los autores se inclinaban favorablemente al uso de la intervención a ensayo. Los autores no aportan ninguna razón que explique esta asociación pero apuntan a un posible sesgo de publicación que suele afectar a los resultados de los trabajos promovidos por la industria, obviamente en el sentido de publicar sólo los estudios con resultados positivos y no los negativos. Nosotros podemos añadir que tampoco sería excepcional que existiera, en estos estudios, una tendencia sistemática a realizar conclusiones más optimistas.

Revisiones como la que acabamos de comentar, no son excepcionales y se enmarcan dentro de una tendencia actual de escepticismo frente a los resultados de los estudios promovidos por la industria. En esta época de apogeo de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, como parte del ejercicio de la medicina basada en evidencias (MBE), es importante recordar que este sesgo de publicación es un inconveniente grave para aceptar sin críticas las conclusiones de las mencionadas técnicas. La proliferación de estas técnicas no nos exime, sino al contrario, nos obliga a una juiciosa utilización del escepticismo y del análisis crítico en un campo donde existen tantos intereses.

Referencias bibliográficas

- 1.- Lowenstein DH, Alldredge B. Status epilepticus. *NEJM* 1998; 338: 970-976
- 2.- Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care*. 2002; 6:137-42.
- 3.- Lockey AS Emergency department drug therapy for status epilepticus in adults. *Emerg J Med* 2002; 19:96-100
- 4.- Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992;42:100-104
- 5.- Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:445-475
- 6.- Corsellis JAN, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ. *Advances in Neurology*. Vol 34. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. New York: Raven Press, 1983:129-139
- 7.- Sloviter RS. Epileptic brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Res Bull* 1983;10:675-697.
- 8.- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483-488
- 9.- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veteran Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group*. *NEJM* 1998;339:792-798.
- 10.- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 1999 Jun;36:409-24
- 11.- Herranz JL, Argumosa A. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento de las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol* 2000;31 (8):757-762
- 12.- Martin G, Finberg L. Propylene glycol: a potentially toxic vehicle in liquid dosage form. *J Pediatr* 1970;77:877-878
- 13.- Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000;22:239-242
- 14.- Jawad S, Oxley J, Wilson J et al. A pharmacodynamic evaluation of midazolam as an antiepileptic compound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 050-54.
- 15.- Hanley DF, Pozo M. Treatment of status epilepticus with midazolam in the critical care setting. *Int J Clin Pract* 2000;54:30-35
- 16.- Chiulli DA, Terndrup TE, Kanter RK. The influence of diazepam or lorazepam on the frequency of endotracheal intubation in childhood status epilepticus. *J Emerg Med* 1991;9:13-7
- 17.- Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:689-90.
- 18.- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 Aug;37(8):682-8
- 19.- Wassmer E, Qureshi A, Davies P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. *Seizure* 2002 Apr;11:141-4
- 20.- Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM* 2002;95:225-31
- 21.- Leppik IE, Derevan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452-4
- 22.- Browne TR, Kugler AR, Eldon MA. Pharmacology and pharmacokinetics of fosphenytoin. *Neurology* 1996;46 (suppl 1):S3-S7
- 23.- Roberge RJ: A new phenytoin prodrug, Cerebryx (R) (letter). *Am J Emerg Med* 1997;15:444-445
- 24.- Kugler AR, Knapp LE, Eldon MA. Attainment of therapeutic phenytoin concentrations following administration of loading doses of fosphenytoin: a metaanalysis. *Neurology* 1996;46 (suppl): A176. Abstract
- 25.- Jamerson BD, Dukes GE, Brouwer KL, Donn KH, Messenheimer JA, Powell JR. Venous irritation related to intravenous administration of phenytoin versus fosphenytoin. *Pharmacotherapy* 1994;14:47-52
- 26.- Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with fosphenytoin in adults: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *J Child Neurol* 1998;13 Suppl 1:S15-S18
- 27.- Kirschbaum K, Gurk-Turner Ch. Phenytoin vs fosphenytoin. *BUMC Proceedings* 1999;12:168-172
- 28.- Heafield MTE. Managing status epilepticus. New drugs offers real advantages. *BMJ* 2000;320:953-954
- 29.- DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus. Improved tolerability versus increased costs. *Drug Safety* 2000;22:459-466
- 30.- Touchette DR, Rhoney DH. Cost-minimization analysis of phenytoin and fosphenytoin in the emergency department. *Pharmacotherapy* 2000;20:908-16
- 31.- Armstrong EP, Sauer KA, Downey MJ. Phenytoin and fosphenytoin: a model of cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19:844-53
- 32.- Holliday SM, Benfield P, Plosker GL. Fosphenytoin. Pharmacoeconomic implications of therapy. *Pharmacoeconomics* 1998;14:685-90
- 33.- Ramsay RE, DeToledo J. Intravenous administration of fosphenytoin: Options for the management of seizures. *Neurology* 1996;46 (suppl 1):S17-S19
- 34.- Pellock JM. Fosphenytoin use in children. *Neurology* 1996;46 (suppl 1):S14-S16
- 35.- Committee on Safety of Medicines. Fosphenytoin sodium (Pro-Epanutin): serious arrhythmias and hypotension. Current problems in Pharmacovigilance 200;26:1.
- 36.- Keegan MT, Bondy LR, Blackshear JL, Lanier WL. Hypocalcemia-like electrocardiographic changes after administration of intravenous fosphenytoin. *Mayo Clin Proc* 2002;77:584-586. Abstract.
- 37.- Uthman BM, Wilder BJ, Ramsay RE. Intramuscular use of fosphenytoin: an overview. *Neurology* 1996;46(suppl 1):S24-S28.
- 38.- Brzakovic B, Pokrajac M, Dzoljic E, Levic Z, Varagic VM. Cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of phenobarbital after intravenous administration to patients with status epilepticus. *ClinDrug Invest* 1997;14:307-313
- 39.- Smith BJ. Treatment of status epilepticus. *Epilepsy* 2001 May; 19: 347-369
- 40.- Chapman MG, Smith M, Hirsch. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001;56:648-659
- 41.- Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski. JP. Status epilepticus. *Pediatric Clinics of North America* 2001;48:683-694

- 42.- Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *NEJM* 2001; 344:1145-1151
- 43.- Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurology* 2001;14:203-210
- 44.- Waterhouse EJ, DeLorenzoRJ. Status epilepticus in older patients. *Epidemiology and treatment options. Drugs & Aging* 2001;18:133-142
- 45.- White JR, Santos CS. Intravenous valproate associated with significant hypotension in the treatment of status epilepticus. *J Child Neurol* 1999;14:822-823. (Abstract)
- 46.- Limdi Na, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. *Epilepsia* 2000;41:1342-1345
- 47.- Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 1999; 35: 147-153
- 48.- Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55:722-724
- 49.- Devinsky O, Leppik I, Willmore Lj, Pellock JM, Dean C, et al. Safety of intravenous valproate. *Ann Neurol* 1995;38:670-674
- 50.- Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1999;29 (4):359-365
- 51.- Shet RD, Gidal Be. Intravenous valproic acid for myoclonic status epilepticus. *Neurology* 2000;54:1201
- 52.- Kaplan PW. Intravenous valproate treatment of generalized nonconvulsive status epilepticus. *Clin Electroencephalogr* 1999;30:1-4.
- 53.- Naritoku DK, Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:102-106
- 54.- Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000;54:2188-2189
- 55.- Padró LI, Rovira R, Ortega MD. Avances en el tratamiento de la epilepsia: estado de mal epiléptico. *Rev Neurol* 2000;30(9): 873-881
- 56.- Yamamoto LG, Yim GK. The role of intravenous valproic acid in status epilepticus. *Pediatric Emergency Care* 2000;16:296-298.
- 57.- Knudsen FU. Plasma-diazepam in infants after rectal administration in solution and by suppository. *Acta paediatr Scand* 1977; 66: 563-7
- 58.- Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 216-24.
- 59.- Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 1869-75
- 60.- Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 216-224
- 61.- Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med* 1999;17:323-8
- 62.- Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al. The pharmacokinetics of midazolam in pediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72
- 63.- Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:449.
- 64.- Yager JY, Seshi SS. Sublingual lorazepam in childhood serial seizures. *Am J Dis Child* 1988; 142: 931-932
- 65.- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-626
- 66.- Camfield PR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *J Pediatr* 1999; 135:398-9
- 67.- Wallace SJ. Nasal benzodiazepines for management of acute childhood seizures? *Lancet* 1997;349:222
- 68.- Kendall JL, Reynolds M, Goldberg R. Intranasal midazolam in patients with status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1997;29:415-7
- 69.- Giraud M, Gras P, Escousse A, Dumas Rm Venand G. Use of injectable valproic acid in status epilepticus: a pilot Study. *Drug Invest* 1993;5:154-159
- 70.- Czapinski P, Terncynski A. Intravenous valproic acid administration in status epilepticus. *Neurol Neurochir Pol* 1998;32:11-22.
- 71.- Holle LM, Gidel Be, Collins DM. Valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1042-1044.
- 72.- Hönack D, Löscher W. Intravenous valproate: onset and duration of anticonvulsant activity against a series of electroconvulsions in comparison with diazepam and phenytoin. *Epilepsy Res* 1992, 13: 215-21
- 73.- Congdon PJ, Forsythe WI. Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia* 1980; 21: 97-102
- 74.- Jensen PK, Abild k, Poulsen MN. Serum concentration of clonazepam after rectal administration. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 417-20
- 75.- Medimecum 2002. *Guia De Terapia Farmacológica.* Ed Adis Press, 2002
- 76.- Goodman y Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Hardman, Limbird & Gilman eds. 10th edition. Mc Graw Hill, 2001
- 77.- Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1998;38:202-7
- 78.- Alldredge BK, Wall DB, Ferreiro DM Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus on subsequent patient management. *Neurology* 1992;42(suppl 3):400. Abstract.
- 79.- Alldredge BK, Wall DB, Ferreiro DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995;12:213-216
- 80.- Treiman DM Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989; 30 suppl 2: s4-s10
- 81.- Galvin GM, Jelineck JA. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Arch Emerg Med* 1987;4: 169-72
- 82.- Revera R, Segnini M, Baltodano A y cols. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:991-4
- 83.- Parent JM Lowestein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam *Neurology* 1994;44:1837-40.
- 84.- Grupo de consenso. *Therapeutic Guidelines: Neurology,* 2thed 2002, Melbourne