

# El lorazepam y el diazepam fueron seguras y eficaces para el tratamiento extrahospitalario del status epilepticus

A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):631-7.

## Objetivo

Determinar la efectividad y seguridad de la administración intravenosa de benzodiazepinas en el tratamiento extrahospitalario del status epilepticus, realizado por paramédicos.

## Diseño

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo.

## Lugar

Sistema de atención paramédica del Departamento de Salud Pública de San Francisco, EE.UU.

## Pacientes

Pacientes adultos (> 18 años de edad), con status epilepticus mayor a 5 minutos de duración (convulsiones tónico-clónica generalizadas). En la rama lorazepam ingresaron 91 episodios convulsivos, en la rama diazepam 85 episodios y en la rama placebo 82 episodios. Luego de las exclusiones y pérdidas, llegaron al estudio un total de 205 pacientes (66, 68 y 71 en las 3 ramas respectivamente), como algunos de ellos ingresaron más de una vez hubo un registro total de episodios igual a 258. Los números de los códigos y el contenido de las jeringas con la medicación o placebo fue determinado mediante el uso de una secuencia numérica aleatorizada generada por computadora.

## Intervención

Los pacientes recibieron en forma aleatorizada 5 mg de diazepam o 2 mg de lorazepam (endovenoso en bolo en 2 minutos) o placebo. Si al cabo de 4 minutos o más, las convulsiones continuaban o reaparecían, se repetía la dosis una vez (dosis máxima de 10 mg de diazepam, 4 mg de lorazepam). En cualquier momento si el paciente era considerado de alto riesgo o presentaba complicaciones graves podría recibir diazepam fuera de protocolo.

## Medición de resultados principales

El resultado primario fue la tasa de respuesta al tratamiento, medida como finalización del status epilepticus al ingreso al departamento de emergencias. Los resultados secundarios fueron complicaciones antes del ingreso al hospital y durante el traslado, la duración del episodio, el estado neurológico al alta y el destino del paciente desde la sala de emergencia.

## Resultados principales

Fue mayor la efectividad de los grupos activos para terminar el status epilepticus: lorazepam (NNT\* 4 vs. Placebo,  $p < 0.001$ ) y diazepam (NNT\* 5 vs. Placebo,  $p < 0.001$ ), ver tabla.

Tabla. Resultados principales

Resultado	Grupo Lorazepam (n=66)	Grupo Diazepam (n=68)	Grupo Placebo (n=71)
Terminación de status epilepticus n (%)	39 (59.1)	29 (42.6)	15 (21.1)
	Lorazepam vs. Placebo	Lorazepam vs. Diazepam	Diazepam vs. Placebo
Odds Ratio Ajustado & para la terminación del status epilepticus (IC95%)	4.8 (1.9-13.0)	1.9 (0.8-4.4)	2.3 (1.0-5.9)

& por grupo étnico, duración previa del status epilepticus, causa y tiempo de llegada al hospital.

El Odds Ratio\* favoreció levemente al lorazepam versus el diazepam (OR 1.9; IC 95% 0.8-4.4) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Si bien hubo una tendencia a que los pacientes que recibieron placebo tuvieran más complicaciones (hipotensión, arritmias y necesidad de intervenciones respiratorias), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los pacientes que ingresaban al hospital con convulsiones (tratados o no) tenían mayor probabilidad de ingresar en terapia intensiva (73% vs 32% likelihood ratio chi-cuadrado  $< 0.001$ ). La evolución hospitalaria mostró que un 74.3 % de los pacientes se fueron de alta en igual estado neurológico al basal, a un 16.3% se les agregó un nuevo déficit neurológico y un 9.4 % murieron. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

## Conclusiones

La administración de lorazepam o diazepam por vía endovenosa para el tratamiento del status epilepticus en el ámbito extrahospitalario fue eficaz y segura. Hubo una tendencia clara a presentar más complicaciones en la rama placebo, sin embargo no pudo demostrarse una diferencia estadísticamente significativa. Esto pudo deberse a la baja tasa de complicaciones (escaso número de eventos) como para encontrar diferencias estadísticas.

Fuente de financiamiento: National Institutes of Health. EE.UU.

## Comentario

El estado epiléptico es una emergencia neurológica y por lo tanto requiere un tratamiento adecuado y urgente, el retraso en el mismo puede producir o empeorar el daño neurológico, aumentar la probabilidad de muerte y dificultar el control de las convulsiones.<sup>1,2</sup> El estudio de Alldredge y colaboradores demuestra que es más efectivo y seguro tratar a los pacientes con convulsiones mientras se los traslada al hospital que dejarlos sin tratamiento. Si bien estos resultados parecen obvios, debemos subrayar que los habitantes del lugar en donde se realizó este estudio, reciben su primer atención extrahospitalaria de paramédicos con escaso entrenamiento en reconocer el estado epiléptico. Con estudios como estos se justifica y habilita a personal no médico a administrar medicación por vía intravenosa, situación que no tiene aplicabilidad en nuestro sistema

de salud. Los médicos estamos obligados a tratar inmediatamente todo proceso convulsivo de manera agresiva y precoz, las benzodiazepinas son las drogas de primera elección (diazepam o lorazepam) y por el momento al no contar con drogas de administración intrarrectal, debemos utilizar la vía intravenosa. No realizar dicho tratamiento sería incurrir en mala praxis médica. Finalmente si bien en este estudio los porcentajes de éxito para las benzodiazepinas fueron algo mayores a los reportados previamente, la diferencia radica en la definición del cese o control del status epiléptico.<sup>3,4</sup>

**Conclusión del comentador:** : Es clara la necesidad de tratar agresivamente el status epiléptico apenas se lo reconoce en el ámbito de la comunidad. Las benzodiazepinas son las drogas de primera elección.

\*Ver glosario

Dr. Sergio E. Giannasi [Terapia Intensiva Adultos. Hospital Italiano de Buenos Aires]

## Referencias

- 1- Benzodiazepines were as safe as and more effective than placebo for out-of-hospital status epilepticus [Therapeutics] EBM Reviews - ACP Journal Club .ACP Journal Club. v136(3):86, May/June, 2002
- 2- Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Lowenstein DH, Alldredge BK. *Neurology.* 1993;43:483-8.
- 3- A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. *N Engl J Med.* 1998;339:792-8.
- 4- Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. *JAMA.* 1983;249:1452-4.

