

## “USO DE MIDAZOLAM Y DIAZEPAM FRENTE A LAS CONVULSIONES PEDIÁTRICAS EN EL CONTEXTO PREHOSPITALARIO”

En este artículo, Craig R. Warden MD y Carrie Frederick MD comparan la eficacia y efectos adversos de diazepam frente a midazolam para el manejo terapéutico de las convulsiones durante la edad pediátrica en el ámbito prehospitalario. Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo durante 4 años, que incluye pacientes hasta los 18 años de edad. Los parámetros seleccionados para la comparación entre ambos fármacos fueron los siguientes: la consecución de la interrupción de la convulsión, valorada como presencia de ésta al llegar al hospital y la recidiva de la convulsión. Se consideraron parámetros secundarios, la necesidad de soporte de la vía respiratoria y/o la necesidad de hospitalización del paciente. Para establecer la comparación entre ambas cohortes se tuvieron en cuenta datos demográficos, antecedentes de convulsiones, uso previo de antiepilépticos, tiempos de respuesta, vías de administración, uso de ulteriores dosis de benzodiacepinas y destino del paciente. Ya se había establecido la idoneidad del acceso intravenoso, y la seguridad y eficacia de las benzodiacepinas, pero no si hay una relación entre la necesidad de un mayor soporte respiratorio y el empleo de alguno de estos fármacos. En una cohorte se emplea diazepam a dosis de 0,25 mg/kg por vía intravenosa (i.v.) o 0,5 mg/kg por vía rectal, y en la segunda cohorte midazolam a 0,1 o 0,2 mg/kg por vía intramuscular (i.m.). Se llevó a cabo un análisis de subgrupo a cada medicamento en función de su vía de administración y en relación con los parámetros e intervenciones importantes. Las tasa de convulsiones a la llegada de los hospitales pediátricos o la de la recidiva de las convulsiones en los servicios de urgencias fueron similares. Aunque en el grupo de midazolam hubo una necesidad doble de intubación en el servicio de urgencias con una tasa de intubación total doble no se encontró significación estadística debido a la baja incidencia de intubación. La probabilidad de recibir un segundo antiepiléptico en el servicio de urgencias en la cohorte de diazepam fue mayor, con significación estadística en el subgrupo que recibió diazepam rectal frente a i.v. y también mayor en la cohorte de midazolam entre los que lo recibieron por vía i.m. frente a vía i.v. No hubo diferencias significativas entre ambas cohortes en la necesidad de maniobras de soporte respiratorio avanzadas.

En la aproximación terapéutica de las convulsiones pediátricas en el área prehospitalaria tiene una importancia

clave considerar la duración de la crisis y la edad del niño. Entre otros factores que hay que tener en cuenta destacan el tipo de convulsión y los antecedentes de convulsiones previas. En el período neonatal el fármaco de primera elección es el fenobarbital, y en el caso de persistencia de la crisis convulsiva puede administrarse diazepam o valproato sódico. Es fundamental en este grupo de edad estimar las posibles alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia y/o hipomagnesemia). Cuando nos encontremos ante convulsiones neonatales intratables se debe considerar la administración de piridoxina con EEG concomitante. Entre los 6 meses y los 5 años de edad se debe valorar la posibilidad de que nos hallamos ante una convulsión febril (simple o compleja). No hay un fármaco ideal. Una de las causas más frecuentes de fracaso del tratamiento inicial del estado epiléptico es la dosificación insuficiente de los fármacos antiepilépticos. Las benzodiacepinas son los fármacos de primera línea. Diazepam es el fármaco de primera elección ante cualquier tipo de crisis convulsiva. Se valorará la administración 0,5-0,9 mg/kg de diazepam rectal o una dosis de 0,3 mg/kg i.v. lenta (máximo, 10 mg), o la administración de midazolam intranasal 0,2 mg/kg/dosis. La vía rectal es una alternativa si la i.v. no fuera posible. En algunos centros, midazolam está desplazando a diazepam como fármaco de primera elección. Se consideran como vías alternativas seguras y eficaces la vía intranasal y la i.m. En cualquier caso es el fármaco de elección para el tratamiento de las crisis convulsivas refractarias en bolo de 0,15-0,5 mg/kg/i.v. seguido de perfusión continua de 1-18 µg/kg/min.

1. López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Lorente Acosta MJ, Baltodano Agüero A. editores. Manual de cuidados intensivos pediátricos. 2.ª ed. Madrid: Publimed; 2004; p. 180-8.
2. Pou i Fernández J, et al, editores. Urgencias en pediatría. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 127-32.
3. Robertson J, Shilkofski N, editores. Manual Harriet Lane de Pediatría. 17.ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 509-12.
4. Ruiz Domínguez JA, Montero Reguera R, Hernández González N, Guerrero-Fernández J, Galán de Dios Romero Albillos J, López Valero GN, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 4 ed. Madrid: Publimed; 2003. p. 958-63.

---

José Antonio Couceiro Gianzo

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España

## USO DE MIDAZOLAM Y DIAZEPAM FRENTE A LAS CONVULSIONES PEDIÁTRICAS EN EL CONTEXTO PREHOSPITALARIO

### ANTECEDENTES

- En los pacientes pediátricos con convulsiones prolongadas en los que es necesario un tratamiento específico, hay varias benzodiazepinas que pueden ser apropiadas para su uso en el contexto prehospitalario, tal como diazepam, midazolam y lorazepam.
- Estos medicamentos muestran diferencias en cuanto a su precio, resistencia a la temperatura, inicio y duración de su efecto terapéutico, vías alternativas de administración y efectos adversos (tal como la profundidad de la sedación).

### OBJETIVO

- El objetivo de este estudio ha sido la comparación de la eficacia y de los efectos adversos asociados al uso de diazepam y midazolam en el tratamiento de las convulsiones pediátricas en el contexto prehospitalario.

### MÉTODO

- A partir de enero del 2000, el servicio de emergencias médicas del Multnomah County, Oregon (incluyendo Portland) pasó de utilizar **diazepam** (una dosis de 0,25 mg/kg por vía intravenosa [i.v.] o de 0,50 mg/kg por vía rectal, que se podía repetir a los 5 min) a usar **midazolam** (una dosis de 0,1 o 0,2 mg/kg por vía intramuscular [i.m.], que podían repetir en una sola ocasión) como única benzodiazepina en el contexto prehospitalario.
- Durante el período de estudio hubo 93 pacientes con características idóneas para su participación en el estudio; 45 habían recibido diazepam y 48 midazolam.
- **Los parámetros principales evaluados** fueron la interrupción de la convulsión tras la llegada al servicio de urgencias hospitalario (SUH), la recidiva de la convulsión mientras el paciente permanecía en el SUH y la necesidad de aplicación de intervenciones activas sobre la vía respiratoria, incluyendo la intubación.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Diazepam y midazolam dieron lugar a resultados equivalentes en el tratamiento de las convulsiones y en lo relativo a los efectos adversos.
- Se observó un uso mayor de las vías diferentes de la i.v. en el grupo de midazolam. Los profesionales de la emergencia prehospitalaria parecen administrar midazolam por vía i.m. con mayor frecuencia que diazepam por vía rectal.
- La tasa de buenos resultados en relación con la interrupción de la convulsión antes de la llegada del paciente al SUH, el uso de antiepilépticos adicionales y las tasas de hospitalización fueron similares en ambos grupos.
- Hubo una tendencia al incremento en la necesidad de intubación en la cohorte de midazolam pero, no obstante, esta tasa fue razonablemente baja en ambos grupos.

# MEDICACIÓN EN EL SEM

## USO DE MIDAZOLAM Y DIAZEPAM FRENTE A LAS CONVULSIONES PEDIÁTRICAS EN EL CONTEXTO PREHOSPITALARIO

Craig R. Warden, MD, MPH, y Carrie Frederick, MD

### RESUMEN

**Objetivo.** El objetivo de este estudio ha sido la comparación de la eficacia y de los efectos adversos asociados al uso de diazepam y midazolam en el tratamiento de las convulsiones pediátricas en el contexto prehospitalario. **Métodos.** Un estudio de cohortes retrospectivo efectuado con pacientes menores de 18 años y con convulsiones, tratados mediante la administración de una benzodiacepina por parte de los servicios de emergencias médicas en el Multnomah County, Oregon, entre 1998 y 2001. El sistema de servicios de emergencias médicas está constituido por un único servicio privado de traslado mediante ambulancia con capacidad para aplicar medidas de soporte vital avanzado, junto con el departamento de primera respuesta de los bomberos que también ofrece medidas de soporte vital avanzado. La benzodiacepina utilizada pasó de ser diazepam a ser midazolam hacia la mitad del período considerado. Los parámetros principales evaluados fueron la interrupción de la convulsión tras la llegada al servicio de urgencias hospitalario (SUH), la recidiva de la convulsión mientras el paciente permanecía en el SUH y la necesidad de aplicación de intervenciones activas en la vía respiratoria, incluyendo la intubación. Las 2 cohortes también se compararon respecto a los datos demográficos, los antecedentes de convulsiones, el uso crónico de antiepilépticos, los tiempos de respuesta, la vía de administración, el uso de segundas dosis de benzodiacepinas y el destino final del paciente. **Resultados.** En conjunto, 45 pacientes recibieron tratamiento con diazepam y 48 con midazolam. Las 2 cohortes fueron comparables excepto por el hecho de que la de dia-

zepam incluyó una proporción significativamente mayor de pacientes con antecedentes de convulsiones afebriles (el 53 frente al 25%;  $p = 0,005$ ). En la cohorte de midazolam fue significativamente mayor el uso de vías no intravenosas para la dosificación inicial (el 65 frente al 42%;  $p = 0,02$ ). En las 2 cohortes hubo tasas equivalentes de interrupción de las convulsiones antes de la llegada al SUH, de recidiva de las convulsiones en el SUH, de necesidad de aplicación de medidas de soporte de la vía respiratoria y de administración de una segunda dosis de benzodiacepina, y de hospitalización del paciente. **Conclusiones.** Diazepam y midazolam dieron lugar a resultados equivalentes en el tratamiento de las convulsiones y en lo relativo a los efectos adversos. Los profesionales de la emergencia prehospitalaria parecen administrar midazolam por vía intramuscular con mayor frecuencia que diazepam por vía rectal. **Palabras clave:** midazolam; diazepam; niños; convulsiones.

PREHOSPITAL EMERGENCY CARE. 2006;10:463-7

### INTRODUCCIÓN

Las convulsiones constituyen un problema frecuente en los pacientes pediátricos atendidos en el contexto prehospitalario, incluyendo el traslado aeromédico y los traslados entre hospitales<sup>1-4</sup>. La mayor parte de los pacientes pediátricos que presentan una convulsión solamente requiere medidas de apoyo. En lo relativo a los pacientes con convulsiones prolongadas en los que es necesario un tratamiento específico, hay varias benzodiacepinas que pueden ser apropiadas para su uso en el contexto prehospitalario, tal como diazepam, midazolam y lorazepam. Estos medicamentos muestran diferencias en cuanto a su precio, resistencia a la temperatura, inicio y duración de su efecto terapéutico, vías alternativas de administración y efectos adversos (como la profundidad de la sedación). También hay que tener en cuenta el resto de las indicaciones de las benzodiacepinas.

En estudios previos se han evaluado la frecuencia, los buenos resultados y la idoneidad del acceso intravenoso (i.v.) en los pacientes pediátricos<sup>5-8</sup>. En los estudios

Recibido el 30 de agosto de 2005, del Department of Emergency Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR (CRW, CF). Revisión recibida el 5 de abril de 2006; aceptado para publicación el 21 de abril de 2006.

La señora Frederick ha recibido ayuda económica del National Institutes of Health Medical a través de una beca de investigación estival.

**Correspondencia y solicitud de separatas:** Craig R. Warden, MD, MPH, FAAP, FACEP, OHSU Mailstop: CDW-EM, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97239. Correo electrónico: wardenc@ohsu.edu

doi: 10.1080/10903120600885126

acerca del uso prehospitalario de las benzodiazepinas en pacientes adultos y pediátricos con convulsiones se ha demostrado que estos medicamentos son generalmente seguros y eficaces, sin que se haya podido demostrar claramente que alguno de ellos es mejor que los demás<sup>5,6,9-13</sup>. Los pacientes pediátricos que presentan convulsiones prolongadas y que son atendidos en el contexto prehospitalario requieren, con frecuencia, intubación endotraqueal y no se ha determinado si el uso de esta medida está relacionado con la administración de benzodiazepinas<sup>14</sup>.

A partir de enero del 2000, el servicio de emergencias médicas (SEM) del Multnomah County, Oregon (incluyendo Portland) pasó de utilizar diazepam a usar midazolam como única benzodiazepina en el contexto prehospitalario. Esta medida nos dio la oportunidad de estudiar la eficacia y los efectos adversos de ambos medicamentos, antes y después de la modificación del protocolo.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Los datos se obtuvieron a través de una cohorte retrospectiva estandarizada, mediante la revisión de las historias clínicas existentes en el SEM y los servicios de urgencia hospitalarios (SUH). El estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de la Oregon Health and Science University y por el comité de revisión científica del Tri-county EMS y del área metropolitana de Portland. No se consideró necesaria la solicitud de los consentimientos informados.

### Contexto del estudio y población evaluada

El estudio se llevó a cabo en el sistema SEM del sistema Multnomah County EMS, que está constituido por una agencia privada de traslado de pacientes que tiene capacidad para la aplicación de medidas de soporte vital avanzado, además del departamento de bomberos en cuya plantilla hay al menos un profesional de la emergencia prehospitalaria, todo ello bajo la dirección médica unificada del condado y con uso de protocolos también unificados. El condado tiene una extensión de 1.209 km<sup>2</sup> y una población de 660.486 personas en el censo de 2000. Los profesionales de la emergencia prehospitalaria actúan con protocolos de tratamiento universales que cubren la zona metropolitana de Portland, incluyendo un protocolo frente a las convulsiones en el que se subraya la aplicación de medidas de soporte vital básico, como las medidas no invasivas de mantenimiento de la vía respiratoria, la comprobación de la glucemia y la administración de una benzodiazepina en cuadros de convulsiones sostenidas o recurrentes. No hay ningún criterio relativo a la duración de la convulsión para iniciar el tratamiento específico y la intu-

bación endotraqueal es una opción en los pacientes con un compromiso respiratorio persistente que no parece ser reversible. El 1 de enero de 2000, el sistema SEM sustituyó diazepam por midazolam como única benzodiazepina que se debe utilizar en el contexto prehospitalario. Este cambio fue precipitado, principalmente por la adición de la intubación en secuencia rápida al ámbito de la práctica profesional de los profesionales de la emergencia prehospitalaria. Se consideró que una ventaja adicional era el uso de una vía de administración alternativa más aceptable (intramuscular [i.m.] para midazolam, en vez de la vía rectal menos aceptable para diazepam) en los pacientes pediátricos con convulsiones. Las desventajas percibidas fueron el incremento del coste económico y la necesidad de utilizar una solución concentrada (5 mg/2 ml) por vía i.m., lo que podría dar lugar a errores en la dosificación. Con antelación a la modificación del protocolo, los profesionales de la emergencia prehospitalaria utilizaban diazepam con una dosis de 0,25 mg/kg por vía i.v. o de 0,50 mg/kg por vía rectal, que se podía repetir a los 5 min sin necesidad de control médico en línea (CMEL). Las dosis adicionales requerían el contacto CMEL. Después de ello, los profesionales de la emergencia prehospitalaria utilizaron midazolam con una dosis de 0,1 o 0,2 mg/kg por vía i.m., que podían repetir en una sola ocasión sin CMEL. La agencia de traslado utilizaba un escáner óptico (Scantron Corp., Irvine, CA), tanto para la introducción estandarizada de los datos como para la introducción de texto libre en relación con los datos demográficos y clínicos. El personal del departamento de bomberos utilizó durante el período del estudio una historia clínica rellena a mano que se tendría que recuperar manualmente para su revisión, por lo que no se llegó a considerar en este estudio. No obstante, la agencia de traslado del SEM incluye en sus historias clínicas la información clínica pertinente correspondiente al departamento de bomberos. La mayor parte de los niños son trasladados a los 2 centros pediátricos de nivel terciario que hay en el condado, pero los profesionales de la emergencia prehospitalaria tienen libertad para trasladar al paciente a hospitales comunitarios, en función del grado de estabilidad clínica del propio paciente y de las preferencias de sus padres o tutores. No nos fue posible revisar las historias clínicas de los SUH correspondientes a los pacientes trasladados inicialmente a los 11 hospitales comunitarios no pediátricos, debido a la negativa de estos hospitales a participar en proyectos de investigación. Las 2 cohortes de pacientes trasladados a un hospital pediátrico o de otro tipo fueron comparadas en cuanto a sus características iniciales y a las intervenciones realizadas. Todos los participantes en el estudio fueron niños menores de 18 años de edad trasladados por el sistema SEM, que presentaban como síntoma principal (o que presentaban como síntoma principal según la evaluación primaria de los profesionales de

TABLA 1. Comparación de los 2 grupos de tratamiento

Características de los pacientes	Pacientes tratados con diazepam (n = 45)	Pacientes tratados con midazolam (n = 48)	p
Edad, en años (media ± DE)	5,4 ± 4,5	4,1 ± 4,0	0,11 <sup>a</sup>
Pacientes de sexo masculino	18 (40)	20 (42)	0,87 <sup>b</sup>
Tiempo de respuesta, minutos (media ± DE)	6,6 ± 4,6	5,3 ± 2,8	0,12 <sup>a</sup>
Tiempo total de asistencia prehospitalaria, minutos (media ± DE)	34,2 ± 11,0	34,2 ± 11,1	0,98 <sup>a</sup>
Antecedentes de convulsiones afebriles	24 (53)	12 (25)	0,005 <sup>b</sup>
Antecedentes de convulsiones febriles	4 (9)	10 (21)	0,15
Antecedentes de cualquier tipo de convulsión	28 (62)	22 (46)	0,89 <sup>b</sup>
Antecedentes de fiebre	10 (22)	17 (35)	0,16 <sup>b</sup>
Uso crónico de antiepilépticos	19 (42)	13 (27)	0,12 <sup>b</sup>
Administración de diazepam por vía rectal, por parte de los padres o los cuidadores	4 (9)	4 (8)	0,92 <sup>b</sup>
Puntuación en la escala del coma de Glasgow prehospitalaria (media ± DE)	8,1 ± 3,8	8,7 ± 4,5	0,54 <sup>a</sup>

DE: desviación estándar.

Todos los valores están expresados en forma de n (%), a menos que se indique otra cosa.

<sup>a</sup>Prueba U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup>Prueba  $\chi^2$ .

<sup>c</sup>Prueba exacta de Fisher.

la emergencia prehospitalaria) convulsiones y que recibieron una benzodiacepina para la interrupción de las convulsiones, durante el período de estudio, desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2001. Se utilizó el registro de medicación de la Drug Enforcement Agency para comprobar todas las administraciones de benzodiacepinas en pacientes menores de 18 años, con objeto de identificar todas las historias clínicas correspondientes.

### Protocolo de estudio

Se resumieron las historias clínicas de la agencia de traslado del SEM y de los SUH participantes. Las historias clínicas transcritas mediante el dispositivo Scantron se introducen sistemáticamente en una base de datos en la que todos sus campos (excepto los de texto libre) se rellenan de manera electrónica y después se pueden someter a búsquedas y descargar en una base de datos. Un único revisor de las historias clínicas (CF) confirmó la codificación correcta de todos los datos

electrónicos pertinentes al SEM mediante la revisión de la historia clínica Scantron original y de los datos resumidos correspondientes al texto libre. Un segundo revisor (CRW) resumió todas las historias clínicas correspondientes a los SUH.

### Parámetros

Los parámetros principales de valoración fueron la presencia de convulsiones a la llegada al hospital y la recidiva de las convulsiones en el SUH, debido a que el momento de interrupción de las convulsiones generalmente no queda documentado de manera adecuada. Los parámetros secundarios de valoración fueron los efectos adversos que obligaron a la aplicación de medidas activas de mantenimiento de la vía respiratoria como la intubación endotraqueal, las maniobras manuales sobre la vía respiratoria, el uso de dispositivos complementarios de la vía respiratoria, como las vías respiratoria artificiales orofaríngea o nasofaríngea, o la ventilación mediante mascarilla con válvula y bol-

TABLA 2. Comparación de las intervenciones prehospitalarias en los 2 grupos de tratamiento

Intervenciones	Pacientes tratados con diazepam (n = 45)	Pacientes tratados con midazolam (n = 48)	p
Vía inicial de administración	v.r.: 19 (42); i.v.: 26 (58)	i.m.: 31 (65); i.v.: 16 (33); v.r.: 1 (2)	0,02 <sup>a</sup>
Intento de uso de la vía i.v.	36 (80)	37 (77)	0,73 <sup>a</sup>
Buen resultado en el uso de la vía i.v.	35 (78)	37 (77)	0,94 <sup>a</sup>
Aplicación de medidas no invasivas para el mantenimiento de la vía respiratoria	4 (9)	2 (4)	0,35 <sup>b</sup>
Ventilación mediante mascarilla con válvula y bolsa	7 (16)	7 (15)	0,90 <sup>a</sup>
Intubación	2 (4)	4 (8)	0,68 <sup>b</sup>
Administración de una segunda dosis	16 (36)	11 (23)	0,18 <sup>a</sup>

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; v.r.: vía rectal.

Todos los valores están expresados en forma de n (%), a menos que se indique otra cosa.

<sup>a</sup>Prueba  $\chi^2$ .

<sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher.

TABLA 3. Comparación de los pacientes trasladados a hospitales pediátricos y no pediátricos

Características de los pacientes	Traslado a un hospital pediátrico (n = 59)	Traslado a un hospital no pediátrico (n = 34)	p
Edad, años (media ± DE)	4,8 ± 4,2	4,6 ± 4,5	0,52 <sup>a</sup>
Pacientes de sexo masculino	14 (41)	24 (41%)	0,96 <sup>b</sup>
Tiempo de respuesta, minutos (media ± DE)	6,4 ± 4,3	5,2 ± 2,7	0,19 <sup>a</sup>
Tiempo total de asistencia prehospitalaria, minutos (media ± DE)	36,8 ± 11,7	29,7 ± 8,0	0,002 <sup>a</sup>
Antecedentes de convulsiones afebriles	29 (49)	7 (21)	0,006 <sup>b</sup>
Antecedentes de convulsiones febriles	7 (12)	7 (21)	0,26 <sup>b</sup>
Antecedentes de fiebre	16 (27)	11 (32)	0,59 <sup>b</sup>
Uso crónico de antiepilépticos	27 (46)	5 (15)	0,002 <sup>b</sup>
Administración de diazepam por vía rectal por parte de los padres o cuidadores	5 (8)	3 (9)	1,00 <sup>c</sup>
Puntuación en la escala de coma de Glasgow prehospitalaria (media ± DE)	8,3 ± 4,2	8,6 ± 4,2	0,67 <sup>a</sup>
Uso en primer lugar de la vía intravenosa	29 (49)	13 (38)	0,31 <sup>b</sup>
Buen resultado en el uso de la vía intravenosa	51 (86)	21 (62)	0,01 <sup>b</sup>
Aplicación de medidas no invasivas para el mantenimiento de la vía respiratoria	4 (7)	2 (6)	1,00 <sup>c</sup>
Ventilación mediante mascarilla con válvula y bolsa	10 (17)	4 (12)	0,56 <sup>b</sup>
Intubación	5 (8)	1 (3)	0,41 <sup>c</sup>
Administración de una segunda dosis	19 (32)	8 (24)	0,38 <sup>b</sup>

DE: desviación estándar.

Todos los valores aparecen expresados en forma de n (%), a menos que se indique otra cosa.

<sup>a</sup>Prueba U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup>Prueba  $\chi^2$ .

<sup>c</sup>Prueba exacta de Fisher.

sa en el escenario del episodio o en el SUH, así como la necesidad de hospitalización del paciente (incluyendo la unidad de cuidados intensivos pediátricos). Otras variables adicionales del estudio fueron las características demográficas de los pacientes, sus antecedentes de convulsiones febriles o afebriles, el uso actual de antiepilépticos, el uso de diazepam por vía rectal antes de la llegada del SEM, los antecedentes recientes de fiebre, los tiempos de respuesta asistencial y traslado por parte del SEM, la vía inicial de administración de la benzodiazepina y la necesidad de uso de segundas dosis de benzodiazepinas. Se llevó a cabo un análisis de subgrupo respecto a cada medicamento en función de su vía de administración y en relación con todos los parámetros e intervenciones importantes.

## Análisis de los datos

Todos los datos obtenidos electrónicamente se exportaron a una base de datos Microsoft Access (Microsoft Corp., Redmond, WA) y fueron comprobados doblemente por el revisor de las historias clínicas (CF); después, los campos de texto libre se resumieron manualmente y se introdujeron en la base de datos. Los datos correspondientes a los SUH se remitieron e introdujeron directamente en la base de datos. Los datos correspondientes a los pacientes se exportaron a una hoja de cálculo Microsoft Excel y después a una base de datos SPSS versión 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) para su análisis. En lo relativo al análisis de las variables categóricas se realizó una prueba  $\chi^2$  o una prueba

TABLA 4. Comparación de las convulsiones en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) y de la intervención en los 2 grupos de tratamiento, en los pacientes con seguimiento en el SUH

Parámetros/intervenciones	Pacientes tratados con diazepam (n = 30)	Pacientes tratados con midazolam (n = 28)	p
Convulsión a la llegada al SUH	7 (23)	5 (18)	0,61 <sup>a</sup>
Recidiva de la convulsión en el SUH	7 (25)	6 (21)	0,75 <sup>a</sup>
Aplicación de medidas no invasivas para el mantenimiento de la vía respiratoria	8 (27)	6 (21)	0,20 <sup>a</sup>
Ventilación mediante mascarilla con válvula y bolsa	3 (10)	6 (21)	0,28 <sup>b</sup>
Intubación en el SUH	2 (7)	4 (14)	0,41 <sup>b</sup>
Intubación prehospitalaria o en el SUH	4 (9)	8 (17)	0,36 <sup>b</sup>
Administración de una benzodiazepina	10 (33)	8 (29)	0,61 <sup>a</sup>
Administración de antiepilépticos	12 (39)	11 (39)	0,96 <sup>a</sup>
Hospitalización	20 (64)	16 (57)	0,56 <sup>a</sup>
Hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos	10 (33)	9 (33)	0,93 <sup>a</sup>

Todos los valores están expresados en forma de n (%), a menos que se indique otra cosa.

<sup>a</sup>Prueba  $\chi^2$ .

<sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher.

exacta de Fisher, según lo apropiado. Con respecto a las variables continuas, se llevó a cabo la prueba de la *t* de Student con un test *F* para las varianzas iguales, o bien la prueba de la *U* de Mann-Whitney no paramétrica, según lo apropiado. No se efectuaron correcciones respecto a las comparaciones múltiples.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio hubo 93 pacientes con características idóneas para su participación en el estudio; 45 habían recibido diazepam y 48 midazolam. En los análisis se incluyeron todas las historias clínicas del SEM. En el conjunto de los 60 pacientes trasladados inicialmente a un hospital pediátrico no fue posible obtener para su revisión 2 de las historias clínicas de los SUH, de manera que el total de las historias clínicas de los SUH no disponibles fue de 35. La comparación de las 2 cohortes (tabla 1) demostró características similares excepto por un aumento en la frecuencia de convulsiones afebriles en la cohorte de diazepam, aunque con una incidencia muy similar entre ambas cohortes en lo relativo a cualquier antecedente de convulsiones. También se observó una disminución no significativa en el uso de antiepilépticos a largo plazo en la cohorte de midazolam. Por lo demás, no hubo diferencias significativas en cuanto a las edades y los sexos de los pacientes, los tiempos de respuesta del SEM y de asistencia prehospitalaria total, los antecedentes recientes de fiebre, el uso de diazepam por parte de los padres o cuidadores de los niños, y la puntuación de la escala de coma de Glasgow (*Glasgow coma scale*) prehospitalaria. La hipoglucemia no fue la causa de las convulsiones en ninguno de los pacientes.

La comparación de las intervenciones prehospitalarias y de los efectos adversos (tabla 2) también fue muy similar en las 2 cohortes, excepto por el hecho de que el grupo de midazolam recibió su primera dosis de medicación por la vía i.m. con una frecuencia significativamente mayor que la administración rectal de diazepam (el 65 frente al 42%;  $p = 0,02$ ). En la fase inicial desde que se produjo el cambio en el protocolo hubo una violación de éste en el grupo de midazolam, de manera que uno de los niños recibió este medicamento por vía rectal. Se observaron tasas muy similares de intentos eventuales de uso de la vía i.v. con buenos resultados. En ninguno de los pacientes se realizó un intento de administración por vía intraósea. Los pesos corporales de los pacientes se registraron de manera esporádica, tanto en las historias clínicas prehospitalarias como en las de los SUH, lo que impidió la evaluación de la precisión en las dosificaciones. En conjunto, la necesidad de aplicación de medidas de soporte de la vía respiratoria fue relativamente baja y similar en ambos grupos. También hubo una necesidad similar de administración de segundas dosis de una benzodiazepina. En la comparación de las 2 cohortes de pacientes trasladados a un hospital pediá-

trico o a otro tipo de hospital (tabla 3) las únicas diferencias significativas detectadas fueron una prevalencia mayor de pacientes con antecedentes de convulsiones afebriles y con antecedentes de tratamiento a largo plazo con antiepilépticos trasladados a los 2 hospitales pediátricos, así como también un tiempo de traslado total mayor y la realización de más intentos de uso de la vía i.v. Posiblemente, este hecho se puede explicar por la preferencia en el traslado a hospitales pediátricos de los pacientes con enfermedades crónicas y, probablemente, por la expectativa de que van a requerir el uso de la vía i.v. con mayor frecuencia que otros pacientes.

En lo relativo a los pacientes trasladados inicialmente a uno de los 2 hospitales pediátricos (tabla 4), las tasas de convulsiones a la llegada a éstos o de la recidiva de las convulsiones en el SUH fueron similares en ambas cohortes; además, también fue muy similar la necesidad de aplicación de medidas de soporte de la vía respiratoria. En el grupo de midazolam hubo una necesidad doble de intubación en el SUH (el 14 frente al 7%;  $p = 0,41$ ) y una tasa total de intubación (el 17 frente al 9%;  $p = 0,36$ ) también doble, pero este hecho no fue significativo debido a la baja incidencia de la necesidad de intubación. El uso de benzodiazepinas adicionales, la administración de antiepilépticos y la tasa de hospitalización (incluyendo la unidad de cuidados intensivos pediátricos) fueron similares en ambos grupos.

En el análisis del subgrupo correspondiente a la vía de administración de diazepam la única diferencia significativa fue el hecho de que 7 de los 19 pacientes (64%) del grupo de administración por vía rectal recibieron un antiepiléptico en el SUH, en comparación con 5 de los 26 pacientes (28%) del grupo de administración i.v. ( $p = 0,035$ ). En lo relativo a midazolam, las diferencias significativas fueron las siguientes: respecto a la vía i.m. frente a la vía i.v., 7 de los 32 pacientes (88%) y 0 de los 16 (0%), respectivamente, recibieron una segunda dosis prehospitalaria de midazolam ( $p = 0,024$ ); 8 de los 19 pacientes (48%) y 0 de los 9 (0%), respectivamente, recibieron una benzodiazepina en el SUH ( $p = 0,029$ ), y 10 de los 19 pacientes (53%) y 1 de los 9 (11%), respectivamente, recibieron un antiepiléptico en el SUH ( $p = 0,049$ ). No hubo diferencias significativas entre ambas cohortes en la aplicación de las maniobras sobre la vía respiratoria, en función de la vía de administración. Estos resultados demuestran que en el grupo de administración por vía distinta de la i.v. hay una necesidad constante de dosis adicionales de antiepilépticos en ambas cohortes.

## DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo acerca del uso prehospitalario de diazepam y de midazolam para el tratamiento de las convulsiones pediátricas se han observado cifras comparables de eficacia y de efectos adversos. Las 2 cohortes históricas presentaron características

clínicas muy similares, excepto por una incidencia mayor de convulsiones afebriles en el grupo más reciente correspondiente a midazolam. También se observó un uso mayor de las vías diferentes de la i.v. en el grupo de midazolam, que se atribuyó de manera anecdótica a la mayor facilidad de uso de éstas por parte de los profesionales de la emergencia prehospitalaria. La tasa de buenos resultados en relación con la interrupción de la convulsión antes de la llegada del paciente al SUH, el uso de antiepilépticos adicionales y las tasas de hospitalización fueron similares en ambos grupos. Hubo una tendencia al incremento en la necesidad de intubación en la cohorte de midazolam, pero esta tasa fue razonablemente baja en ambos grupos.

Son pocos los estudios realizados acerca del tratamiento de las convulsiones pediátricas en el contexto prehospitalario. En un estudio retrospectivo realizado por Dieckmann con 36 pacientes menores de 18 años de edad (16 de los cuales recibieron diazepam por vía rectal y 15 por vía i.v.), se demostró una tasa similar de interrupción de las convulsiones, aunque los pacientes del grupo de diazepam con administración por vía rectal mostraron una tasa menor de necesidad de intubación y de recidiva de las convulsiones<sup>6</sup>. En un estudio prospectivo y realizado con control placebo acerca de la asistencia prehospitalaria prestada en 45 episodios de estado epiléptico que afectaron a 38 niños se demostró una disminución de la duración del estado epiléptico desde 60 hasta 32 min ( $p = 0,007$ ), sin diferencias en la eficacia entre los grupos definidos por el uso de la vía rectal o de la vía i.v.<sup>10</sup>.

En un estudio retrospectivo de comparación de dosis de diazepam por vía i.v. tras una modificación del protocolo de dosificación, 189 pacientes recibieron una «dosis elevada» (0,2-0,5 mg/kg por vía i.v.; dosis media, 0,17 mg/kg) y 99 una «dosis baja» (0,05-0,01 mg/kg por vía i.v.; dosis media, 0,13 mg/kg), sin que se observaran diferencias significativas en las intervenciones, excepto por el hecho de que en el grupo de dosis elevada hubo una incidencia mayor de hospitalización de los pacientes<sup>11</sup>.

En un estudio de características similares a las del nuestro, un grupo de investigadores australianos comparó retrospectivamente el uso de diazepam (0,5 mg/kg por vía rectal y 0,1 mg/kg por vía i.v.) en 62 pacientes pediátricos, antes de la modificación del protocolo de su sistema SEM, con administración de midazolam (0,15 mg/kg por vía i.m. y 0,1 mg/kg por vía i.v.) a 45 pacientes; estos investigadores demostraron una tasa similar de interrupción de las convulsiones y una incidencia significativamente menor de depresión respiratoria en el grupo de midazolam (el 20 frente al 29%;  $p < 0,05$ )<sup>13</sup>. En una revisión retrospectiva de las historias clínicas correspondientes a 86 pacientes tratados con administración de midazolam (54 por vía i.v. y 32 por vía i.m.) se observó una tasa mayor de interrupción de las convulsiones con el uso de la vía

i.v. (el 96 frente al 80%;  $p < 0,05$ ), con tasas similares respecto a la necesidad de aplicación de medidas activas para el control de la vía respiratoria<sup>12</sup>.

## LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio han sido la naturaleza retrospectiva de la recogida de los datos y los posibles errores, tanto en la codificación inicial de los datos por los profesionales de la emergencia prehospitalaria como en los resúmenes efectuados por los revisores. Debido a que los períodos de recogida de los datos fueron consecutivos, podrían haber habido tendencias de carácter secular en las características de los pacientes pediátricos con convulsiones o en la labor asistencial realizada por los profesionales de la emergencia prehospitalaria, de manera que se hubiera producido un sesgo en los resultados. Sin embargo, los parámetros principales de valoración posiblemente no presentaron ningún tipo de sesgo debido a que la determinación de una convulsión sostenida a la llegada al SUH, la determinación de la recidiva de una convulsión a la llegada al SUH y la necesidad de aplicación de medidas invasivas para el mantenimiento de la vía respiratoria son datos que se obtienen de manera sencilla.

## CONCLUSIONES

No se han publicado estudios efectuados con asignación aleatoria y control acerca del tratamiento de los pacientes de edad pediátrica con convulsiones en el contexto prehospitalario, y tampoco se han publicado estudios para evaluar el uso de lorazepam. Según todos los datos que se conocen en la actualidad, incluyendo los resultados de nuestro estudio, midazolam y diazepam son medicamentos aceptables para el tratamiento de las convulsiones pediátricas en el ámbito prehospitalario. Ambos medicamentos tienen un largo historial de uso en el contexto prehospitalario y la decisión relativa a la administración de cualquiera de estas benzodiazepinas, a menudo dependerá de sus otras indicaciones.

## Bibliografía

1. Yamamoto LG, Wiebe RA, Maiava DM, Merry CJ. A one-year series of pediatric prehospital care: I. Ambulance runs; II. Prehospital communication; III. Interhospital transport services. *Pediatr Emerg Care.* 1991;7:206-14.
2. Diller E, Vernon D, Dean JM, Suruda A. The epidemiology of pediatric air medical transports in Utah. *Prehosp Emerg Care.* 1999;3:217-24.
3. Joyce SM, Brown DE, Nelson EA. Epidemiology of pediatric EMS practice: a multistate analysis. *Prehospital Disaster Med.* 1996;11:180-7.
4. Johnston C, King WD. Pediatric prehospital care in a southern regional emergency medical service system. *South Med J.* 1988;81:1473-6.
5. Dieckmann RA. Rectal diazepam therapy for prehospital pediatric status epilepticus. *West J Med.* 1991;155:287-8.

6. Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med.* 1994;23:216–24.
7. Gausche M, Tadeo RE, Zane MC, Lewis RJ. Out-of-hospital intravenous access: unnecessary procedures and excessive cost. *Acad Emerg Med.* 1998;5:878–82.
8. Scribano PV, Baker MD, Holmes J, Shaw KN. Use of out-of-hospital interventions for the pediatric patient in an urban emergency medical services system. *Acad Emerg Med.* 2000;7:745–50.
9. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345:631–7.
10. Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol.* 1995;12:213–6.
11. Galustyan SG, Walsh-Kelly CM, Szewczuga D, Bergholte J, Hennes H. The short-term outcome of seizure management by prehospital personnel: a comparison of two protocols. *Pediatr Emerg Care.* 2003;19:221–5.
12. Vilke GM, Shariieff GQ, Marino A, Gerhart AE, Chan TC. Midazolam for the treatment of out-of-hospital pediatric seizures. *Prehosp Emerg Care.* 2002;6:215–7.
13. Rainbow J, Browne GJ, Lam LT. Controlling seizures in the prehospital setting: diazepam or midazolam? *J Paediatr Child Health.* 2002;38:582–6.
14. Nieman CT, Merlino JI, Kovach B, Polk JD, Mancuso C, Fallon WF Jr. Intubated pediatric patients requiring transport: a review of patients, indications, and standards. *Air Med J.* 2002;21:22–5.