



J. A. TORRES PACHO, A. I. PÉREZ OLMO

■ Comparación de lorazepam, diazepam y placebo en el tratamiento del *status* epiléptico en el medio extrahospitalario

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, 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.

El *status* epiléptico es una urgencia médica y las benzodiazepinas son los fármacos de elección en su tratamiento inicial^{1,2}. Tradicionalmente estos pacientes son transportados rápidamente a los servicios de urgencias para recibir tratamiento, pero, en los últimos años, y debido a que el *status* epiléptico es frecuentemente atendido fuera del hospital por personal del servicio de urgencias, se han establecido diversos protocolos que permiten el uso intravenoso de benzodiazepinas (fundamentalmente diazepam). Sin embargo los riesgos y beneficios de su uso fuera del hospital no han sido estudiados.

El objetivo del estudio es analizar la seguridad y efectividad de la administración intravenosa de benzodiazepinas, por el personal de urgencias, en el tratamiento del *status* epiléptico extrahospitalario, y comparar si el tratamiento con lorazepam es mejor que el tratamiento con diazepam.

Es un ensayo clínico, doble ciego, en el que

asignan de modo aleatorio, 66 pacientes a lorazepam 2 mg intravenosos (i.v.), 68 a diazepam 5 mg i.v. y 71 a placebo, pudiendo administrar una 2ª dosis, si es necesaria. Incluye pacientes 18 años diagnosticados de *status* epiléptico fuera del hospital, definido por convulsiones continuas o repetidas durante más de 5 minutos sin recuperación de la consciencia. El fármaco se administra durante la fase tónico-clónica generalizada, y si los ataques vuelven a aparecer o continúan durante 4 minutos o más después de la primera dosis, se repite una 2ª dosis igual, de tal forma que los pacientes reciben un máximo de 10 mg de diazepam o 4 mg de lorazepam. Los criterios de exclusión son: frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (l.p.m.), tensión arterial sistólica <100 mmHg, bloqueo aurículo-ventricular de 2º o 3º grado, taquicardia ventricular sostenida, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, historia de uso prolongado o hipersensibilidad a benzodiazepinas, embarazadas, imposibi-

Aceptación: 01-03-02

lidad de tener vía venosa, si el transporte se realiza por una compañía de ambulancias privada o si es custodiado por la policía.

El objetivo primario que analiza el estudio, es determinar, si al llegar al servicio de urgencias del hospital, ha finalizado o no el status epiléptico. Si se considera que el status epiléptico ha finalizado, si han cedido las convulsiones y el paciente ha recuperado la consciencia, y consideran que persiste, si continúan las convulsiones o el paciente permanece sin recuperar la consciencia, con actividad electroencefalográfica positiva. El estudio analiza secundariamente, las complicaciones respiratorias y cardiovasculares tras la administración del fármaco, la duración del status epiléptico antes de la llegada al hospital y el estado neurológico del paciente. Utilizan el análisis de regresión logística para analizar los efectos del tratamiento en el *outcome* primario y ajustar por los posibles efectos de confusión de diversas covariables y utilizan el método de Kaplan Meier y *log rank test* para comparar las diferencias de duración del status epiléptico entre los 3 grupos de tratamiento.

No hay diferencias significativas en las características de los pacientes de los 3 grupos de tratamiento, excepto en la raza y el intervalo entre el comienzo del status epiléptico y la administración del fármaco, que son analizadas por análisis de regresión. El status epiléptico había finalizado en el momento de llegada al servicio de urgencias en el 59,1% de los pacientes asignados a lorazepam, en el 42,6% de los asignados a diazepam y en el 21,1% de los asignados a placebo. La administración de lorazepam frente a placebo muestra una *odds ratio* de finalización del status epiléptico de 4,8 (1,9-13) y de diazepam frente a placebo de 2,3 (1-5,9), mientras que la administración de lorazepam frente a diazepam muestra una *odds ratio* de 1,9 (0,8-4,4). La duración del status epiléptico es significativamente más corta en los pacientes asignados a lorazepam que en los asignados a placebo con un riesgo relativo de 0,34 (0,17-0,71) y también es más corta en el grupo de lorazepam frente a diazepam con un riesgo relativo de 0,65 (0,36-1,17), aunque la diferencia es no significativa. Aparecieron complicaciones respiratorias y cardiovasculares fuera del hospital en el 10,6% de los pacientes asignados a lorazepam, en el 10,3% de los asignados a diazepam y en el 22,5% de los asignados a placebo, siendo la necesidad de ventilación asistida, la complicación más frecuente. Los pacientes que permanecían en status epiléptico a la llegada al servicio de urgen-

cias, necesitaron más ingresos en la unidad de cuidados intensivos, que aquellos que ya no tenían status antes de la llegada al hospital (73 respecto 32%). No hubo diferencias significativas en el estado neurológico de los pacientes en el hospital ni en la mortalidad después del tratamiento en el servicio de urgencias, no habiendo habido muertes antes de alcanzar el hospital.

El estudio concluye que la administración intravenosa de las benzodiazepinas, lorazepam y diazepam es efectiva y segura en el tratamiento del status epiléptico del adulto en el medio extrahospitalario, y que lorazepam probablemente es más efectiva que diazepam.

La importancia del estudio descansa en que la administración intravenosa de benzodiazepinas por el personal de urgencias en los pacientes adultos con status epiléptico fuera del hospital es segura y efectiva, lo cual conlleva importantes implicaciones en el tratamiento y asistencia de estos pacientes, que con frecuencia tienen que ser atendidos fuera del medio hospitalario. Según los resultados encontrados, el estudio recomienda el uso de lorazepam en el tratamiento del status epiléptico del adulto fuera del hospital. El porcentaje de complicaciones es más bajo en los grupos tratados con benzodiazepinas que con placebo, lo que sugiere que las complicaciones respiratorias asociadas con estados convulsivos prolongados pueden ser más frecuentes, que las causadas por diazepam y lorazepam i.v. administrados a bajas dosis. Así y de esta manera, el personal empleado por el servicio de urgencias, puede manejar el status epiléptico fuera del hospital. Sin embargo quedan por responder algunas cuestiones, como es por ejemplo, cuál es la dosis óptima con la que deberían ser tratados estos pacientes, ya que, a pesar de los beneficios encontrados con la administración intravenosa de lorazepam y diazepam, un 41 y un 57%, respectivamente, mantenían el status epiléptico a su llegada al servicio de urgencias del hospital, con lo que adicionales estudios con dosis más altas, deberían ser realizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-8.
2. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970-6.

■ Seguridad de la vacuna inactivada del virus influenza en adultos y niños con asma

From the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001;345:1529-36.

Los pacientes con asma que se infectan por el virus influenza tienen una mayor susceptibilidad a broncoconstricción, exacerbaciones y disminución de función pulmonar¹ que la población general, y es una causa de hospitalización. Algunos informes² recomiendan la vacunación de influenza virus en los pacientes asmáticos, ya que, reduce la morbilidad. Sin embargo, no hay suficiente evidencia acerca de su seguridad, en estos pacientes³.

El objetivo del estudio, es analizar la seguridad de la vacuna inactivada trivalente y fraccionada del virus influenza, en adultos y niños asmáticos.

Es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, cruzado, en el que asignan a 2.032 pacientes, a recibir en un orden aleatorio, vacuna de influenzavirus y placebo, con 4 semanas de separación entre las inyecciones. Incluye pacientes de 3 a 64 años, con diagnóstico de asma en el momento de la administración de la vacuna y tienen asma estable, definido por la ausencia de visitas al servicio de urgencias, hospitalización, incremento de la dosis de corticoides sistémicos o visitas urgentes al especialista en asma en las 2 semanas previas a su inclusión en el estudio. Excluye pacientes con: alergia a los productos de huevo, incapacidad de usar adecuadamente el medidor de *peak flow*, no tener un teléfono, historia previa de síndrome de Guillain-Barré, haber recibido vacunación del virus influenza en los 6 meses previos, haber tenido un proceso febril en las 24 horas previas a la inclusión, o tener alguna otra condición, que a juicio del investigador, pudiera representar un riesgo para el paciente, o interferir con su participación en el estudio. Diariamente, durante las 2 semanas posteriores a cada inyección, los pacientes registraron en un diario, el pico de flujo espiratorio, síntomas asmáticos, uso de medicación asmática y corticoides, visitas o contacto telefónico con especialista de asma, ausencias del colegio o trabajo y síntomas que pudieran estar relacionados con la vacuna o inyección de placebo.

El estudio mide la aparición de exacerbación del asma, en los 14 días después de la inyección de vacuna o placebo, definida, por la presencia de una o más de las siguientes características: descenso de por lo menos un 30% en el pico de flujo espiratorio respecto al mejor pico de flujo del paciente, aumento en el uso diario de la medicación broncodilatadora de rescate, incremento o adición de corticoides en el tratamiento, visita al

servicio de urgencias, hospitalización, o visita o llamada telefónica al especialista de asma. El análisis es con intención de tratar y utilizan un análisis de regresión logística condicional para examinar las interacciones y analizar las diferencias entre la vacunación de influenza y placebo en los subgrupos (definidos por características demográficas, obesidad, tabaquismo, número de síntomas asmáticos, medicación usada y función pulmonar).

Respecto a las características de base analizadas de los pacientes, la mayoría de los pacientes tienen asma leve-moderado. De los 2.032 pacientes incluidos en el estudio, 1.952 (1.240 adultos y 712 niños) recibieron vacuna del virus y placebo y completaron el diario de los 14 días post-inyección y 1.865 midieron el pico de flujo espiratorio. Durante las 2 semanas posteriores a la administración de vacuna de influenza y placebo, se producen un 28,8 y un 27,7% de exacerbaciones de asma, respectivamente, con una diferencia absoluta de riesgo de 1,1% entre ambas (-1,4-3,6%), sin diferencias significativas, en los diferentes subgrupos analizados. En los restantes resultados medidos, no se observan diferencias significativas, excepto que los pacientes que reciben vacuna, tienen más dolores corporales (25,1%), que los que reciben placebo (20,8%).

El estudio concluye, que la administración de la vacuna inactivada y fraccionada del virus influenza, en adultos y niños con asma estable, es segura.

La importancia del estudio descansa, en que la administración de la vacuna inactivada del virus influenza, en adultos y niños asmáticos, no produce empeoramiento del asma, ya que la frecuencia de exacerbaciones es similar tras la administración de vacuna y placebo. Dada la morbilidad asociada al virus influenza en los pacientes asmáticos, y la eficacia y seguridad de la administración de su vacuna inactivada, se recomienda su vacunación anual en adultos y niños con asma leve-moderado e incluso severo estables, y así, de esta manera, reducir la morbilidad asociada con el virus influenza en este grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 asthmatic children: the time-course study. *Chest* 1991;100:1235-8.

2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998. (NIH publication no. 98-4051.)
3. Cates C, Jefferson T, Bara A. Influenza vaccination in asthma: efficacy and side effects (Cochrane review): The Cochrane Library. Oxford, England: Update Software, 1999 (Accessed October 17, 2001, at www.update-software.com/cochrane.)

■ Efecto del tratamiento con pravastatina en eventos cardiovasculares y mortalidad de pacientes mayores con enfermedad coronaria, respecto a pacientes jóvenes: resultados del estudio LIPID

Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID Trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:931-40.

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en personas de edad media y ancianos^{1,2}. Los niveles sanguíneos de colesterol son considerados actualmente como un factor de riesgo principal de enfermedad coronaria en la población anciana^{3,4}.

El objetivo del estudio es comparar el efecto relativo y absoluto del tratamiento con pravastatina en diferentes eventos cardiovasculares, en pacientes 65 años y pacientes de 31-64 años con enfermedad coronaria y elevación moderada de niveles de colesterol.

Es un ensayo clínico en el que se realiza un análisis de subgrupos, de tal forma, que asignan de modo aleatorio 3.514 pacientes al grupo de edad 65-75 años (1.773 a placebo y 1.741 a pravastatina) y 5.500 al grupo de 31-64 años (2.729 a placebo y 2.771 a pravastatina). El periodo de seguimiento es de 6 años. Incluye pacientes con angina inestable e infarto de miocardio previos y colesterol plasmático basal entre 155-271 mg/dl.

El *outcome* primario es mortalidad por enfermedad coronaria y los *outcome* secundarios son mortalidad total, mortalidad por enfermedad cardiovascular, mortalidad por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular no hemorrágico, revascularización coronaria y duración de hospitalización. El análisis es con intención de tratar, utilizando el método de Kaplan Meier para elaborar las curvas de supervivencia y de desarrollo de eventos cardiovasculares, utiliza el método de Cox para analizar las variables modificadoras del efecto, y valora la heterogeneidad del efecto de tratamiento con la edad, mediante test de interacción entre los mismos.

Con respecto a las características basales analizadas de los 2 grupos de tratamiento, existen diferencias significativas en los factores de riesgo co-

ronarios, siendo muy similares los niveles sanguíneos de lípidos. De los 1.773 y 2.729 pacientes, del grupo de 65-75 años y 31-64 años, asignados a placebo, respectivamente, fallecen (20,6 vs 9,8%), sufren infarto de miocardio (11,4 vs 9,5%), angina inestable (26,7 vs 23,2%) y accidente cerebrovascular (6,7 vs 3,1%). El tratamiento con pravastatina reduce la incidencia de todos los eventos cardiovasculares y el riesgo relativo es similar en ambos grupos, no encontrando diferencias significativas respecto al mismo. En los pacientes mayores frente a los jóvenes, el tratamiento con pravastatina, redujo mortalidad total RR 0,79 (0,68-0,93), mortalidad por enfermedad coronaria RR 0,76 (0,62-0,93), mortalidad por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal RR 0,78 (0,66-0,91), infarto de miocardio RR 0,74 (0,60-0,93) y accidente cerebrovascular RR 0,88 (0,68-1,15), entre otros, de tal manera que, por cada 1.000 pacientes mayores tratados durante 6 años, serán evitadas 45 muertes por cualquier causa y 133 eventos cardiovasculares mayores, respecto a las 22 muertes por cualquier causa y 107 eventos cardiovasculares que serán evitados por cada 1.000 pacientes tratados de 31-64 años, durante el mismo periodo de tiempo. La pravastatina es bien tolerada en ambos grupos de tratamiento.

El estudio concluye que la administración de pravastatina en pacientes de 65-75 años, con enfermedad coronaria y elevación moderada de colesterol, evita mayor número de eventos cardiovasculares, que en pacientes de 31-64 años.

La importancia del estudio descansa en que la administración de pravastatina reduce mortalidad total, mortalidad por enfermedad coronaria y otros eventos cardiovasculares de manera similar, en ambos grupos de tratamiento (reducción de riesgo relativo similar), sin embargo, ya que la población anciana sufre mayor número de eventos cardiovasculares, el número de

episodios que se evitan es mayor en este grupo (reducción de riesgo absoluto mayor) y por otra parte, el número de pacientes a tratar para evitar un evento cardiovascular es menor en la población anciana. De esta manera, y dada la importancia de la enfermedad cardiovascular, como principal causa de muerte en la población anciana, y dado que el nivel de colesterol es un factor de riesgo coronario principal, la administración de pravastatina en la población anciana con enfermedad coronaria y elevación moderada de colesterol (155-271 mg/dl), debería ser considerada, con lo que se evitarían 45 muertes por cualquier causa y 47 muertes por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal por cada 1.000 pacientes de 65-75 años tratados a lo largo de 6 años con pravastatina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
2. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current Knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998; 97: 1095-102.
3. Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1990;113:916-20.
4. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw Gj, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23.