



ARTÍCULO ESPECIAL

Uso benzodicepinas en crisis prolongadas y estado epiléptico en la comunidad



R. Sánchez-Carpintero^a, R. Camino^b, P. Smeyers^{c,*}, M. Raspall-Chaure^d,
A. Martínez-Bermejo^e, M.L. Ruiz-Falcó^f, A. Verdú^g, F.X. Sanmarti^h, O. Blancoⁱ,
J. Santos Borbujo^j, G. Picó^k y M.A. Cebollero^l

^a Unidad de Neurología Pediátrica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Unidad de Neuropediatría, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^c Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Sección de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^g Unidad de Neuropediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^h Unidad de Epilepsia Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

ⁱ Sección de Neuropediatría, Complejo Hospitalario Universitario, Vigo, Pontevedra, España

^j Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario, Salamanca, España

^k Servicio de Neuropediatría, Hospital Son Espases, Mallorca, Islas Baleares, España

^l Viropharma, Madrid, España

Recibido el 3 de febrero de 2014; aceptado el 25 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Benzodicepinas;
Coste-efectividad;
Crisis febriles;
Estado epiléptico;
Midazolam bucal;
Tratamiento de crisis

Resumen Las crisis prolongadas y el estado epiléptico son emergencias médicas neurológicas frecuentes y su tratamiento adecuado y precoz es fundamental para reducir su morbi-mortalidad. La mayoría de las crisis se inician en un medio extrahospitalario, lo que obliga a familiares y cuidadores a estar preparados en las medidas de actuación iniciales ante una crisis convulsiva. En su manejo, las benzodicepinas (BZD) son los fármacos de primera línea, siendo el uso de diazepam rectal (DZPr) el más extendido en el ámbito prehospitalario en España. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó en septiembre del 2011 el empleo de midazolam bucal (MDZb) para el manejo de las crisis epilépticas repetidas en pacientes entre los 3 meses y 18 años. Es un fármaco de acción rápida por evitar la metabolización hepática y con efecto de corta duración. MDZb ha demostrado al menos igual o mayor eficacia que el DZPr y la vía de administración bucal es más sencilla y mejor aceptada socialmente, sobre todo en adolescentes y adultos. Es un fármaco seguro, con efectos adversos similares a otras BZD.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smeyers_pat@gva.es (P. Smeyers).

Estudios de farmacoeconomía demuestran un buen coste-efectividad global en el manejo de las crisis frente al DZPr, reduciendo traslados en ambulancia e ingresos hospitalarios.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Benzodiazepines;
Cost-effectiveness;
Febrile seizures;
Buccal midazolam;
Status epilepticus;
Seizures treatment

Use of benzodiazepines in prolonged seizures and status epilepticus in the community

Abstract Prolonged seizures and status epilepticus are common neurological medical emergencies. Early and appropriate treatment is essential to reduce morbidity and mortality. Most seizures occur in the community, so parents and caregivers must be prepared for their management. Benzodiazepines (BZD) are the first-line drugs used, with rectal diazepam (DZPr) being the most commonly used in pre-hospital treatment in Spain. In September 2011, the European Medicines Agency (EMA) authorized the use of oromucosal midazolam (MDZb) for the treatment of prolonged acute convulsive seizures in patients aged 3 months to < 18 years. MDZb has a rapid onset, short duration of effect, and avoids first-pass hepatic metabolism. MDZb has shown to be at least as or more effective than DZPr to stop the seizures. Buccal administration is easier and more socially accepted, especially in adolescents and adults. It is a safe drug with similar effects to other BZD; MDZb improves the overall cost-effectiveness of seizures management.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las crisis epilépticas prolongadas y el estado epiléptico (EE) son una de las emergencias médicas neurológicas más frecuentes. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define el EE como «una crisis que no muestra signos clínicos de detención después de una duración que abarca la gran mayoría de las crisis de ese tipo en la mayoría de los pacientes o crisis recurrentes sin recuperación del estado mental basal»¹. La definición clásica de EE lo define como aquella crisis o sucesión de crisis a lo largo de 30 min o más, ya que este es el momento en que, en el modelo animal, se puede observar ya la muerte neuronal directamente atribuible a la crisis. Este criterio temporal es obviamente inapropiado para guiar el tratamiento, para lo cual se han establecido definiciones operativas de EE que lo definen como aquella crisis de duración superior a 5 min o la sucesión de crisis sin una recuperación del estado neurológico basal intercrítico. Esta definición se basa en la observación de que a partir de los 5-10 min es menos probable el cese espontáneo de la crisis y aumenta significativamente el riesgo de progresión a EE².

La gran mayoría de EE se inician en el ámbito extrahospitalario, en presencia de familiares y cuidadores del entorno del paciente con epilepsia y, considerando la importancia de los minutos iniciales y su adecuado manejo para prevenir complicaciones, debemos tener unas guías explícitas y fármacos adecuados para su uso por la población general³. En el arsenal terapéutico de fármacos para frenar las crisis, además del diazepam rectal (DZPr), que hasta ahora era el fármaco estándar para el manejo de las convulsiones en el ámbito extrahospitalario, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado en septiembre del 2011 el empleo del midazolam bucal (MDZb) para las crisis prolongadas en pacientes entre 3 meses y 18 años de edad.

Los objetivos de este trabajo son, por una parte, revisar los factores asociados al desarrollo del EE, su incidencia, fisiopatología y morbimortalidad. Por otra, revisar la evidencia sobre el uso de las benzodiazepinas (BZD) disponibles actualmente para el control de las crisis, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario, su eficacia, seguridad y vía de administración.

Epidemiología y fisiopatología del estado epiléptico

Factores implicados en el desarrollo e incidencia del estado epiléptico

Se estima que el 5-10% de la población experimentará una crisis a lo largo de su vida y, de ellos, el 20% tendrá crisis recurrentes. En sociedades desarrolladas, la incidencia de epilepsia varía entre 40-70 casos/100.000/año, ocurriendo la mitad aproximadamente en niños. En el informe de la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas realizado en España, se observa que la epilepsia en nuestro país afecta a 31-57 casos/100.000/año, presentando 2 picos etarios, en la infancia y adolescencia —siendo más frecuente a menor edad— y en ancianos^{4,5}. La incidencia de EE en niños es de 18-20/100.000/año, mientras que en adultos es de 4-6/100.000/año⁵. Chin et al. describen una incidencia máxima de EE en menores de un año, disminuyendo dicha incidencia a medida que aumenta la edad. Además, observan que la incidencia en neonatos y lactantes está particularmente marcada por ser crisis de origen sintomático agudo⁶.

La transformación de una crisis en EE depende de varios aspectos pero, además de la edad, entre los principales factores que aumentan el riesgo del desarrollo de un EE se encuentran:

Etiología de la crisis

Es el principal determinante con evidencia científica para desarrollar crisis prolongadas y EE, y además es el principal factor de recurrencia de las mismas. Las crisis serán más prolongadas y recurrentes en las epilepsias de causa estructural/metabólica. Por grupos etarios, durante la infancia los EE más comunes son EE febriles, ocurriendo en un elevado porcentaje en niños con enfermedad neurológica previa. En los adultos, las principales etiologías son el ictus y el origen metabólico-alcohólico⁵.

Precocidad del tratamiento

La gran mayoría de los primeros EE ocurren en el ámbito extrahospitalario, en el que, a menudo, el tratamiento es subóptimo, no se trata o se hace con dosis bajas, según recogen diferentes estudios⁵. La no administración de tratamiento de urgencia duplica el riesgo de presentar un EE de duración superior a 60 min⁷ y es probable que un tratamiento precoz pudiera reducir el número de EE y la morbimortalidad asociada. Esto se relaciona con el concepto del punto de «no retorno», referido a un punto de inflexión durante la crisis tras el cual no cederá de manera espontánea⁵.

Mecanismo fisiopatológico del punto de «no retorno»

Durante la crisis convulsiva, ocurre una *primera fase compensada* con una descarga excesiva hormonal y de neurotransmisores excitatorios —glutamato y aspartato— con efectos sistémicos y cerebrales (hipertensión arterial, hipertensión intracraneal, hiperglucemia...). En circunstancias habituales, se produce a continuación un aumento simultáneo de neurotransmisores inhibitorios (GABA), que equilibran la descarga y llevan al cese de la crisis. Cuando este sistema GABA es superado por el exceso excitatorio, se llega a un desequilibrio neuronal y a una *segunda fase de descompensación*, que prolonga la crisis⁸⁻¹⁰.

Estos eventos explican que, aun con gran variabilidad interindividual, existe un punto de «no retorno» en el que las crisis que superan aproximadamente los 10 min es poco probable que puedan ceder espontáneamente en los siguientes minutos, con un claro aumento del riesgo de evolución a EE y de ahí que se recomiende tratarlas entonces².

Las BZD son moduladores de los receptores GABA-érgicos y son efectivos para el tratamiento de las crisis. Sin embargo, se sabe que en crisis prolongadas las BZD pueden llegar a ser ineficaces debido a la plasticidad de los receptores GABA de las neuronas hipocámpales. Esto se demostró a través de modelos animales, en los que, a medida que se prolonga la crisis, se observa una aceleración de la internalización de los receptores GABA de la superficie sináptica y, en consecuencia, menor eficacia de las BZD¹¹.

Morbimortalidad

Depende de la causa de la crisis, que es el principal factor determinante, de los efectos del tratamiento y, también, de la crisis misma, aunque este es probablemente el factor menos importante. La prolongación de una crisis convulsiva aumenta la morbilidad neurológica, debido al compromiso metabólico cerebral, por agotamiento de la reserva de

glucosa y el aumento del consumo de oxígeno. Junto a la acidosis láctica y a la hipertensión intracraneal, favorecen la hipoxia tisular cerebral y el edema cerebral¹². Además del evidente impacto a nivel cerebral, el EE provoca otros cambios a nivel sistémico, originando hipertermia, insuficiencia renal por rhabdomiólisis, edema y congestión pulmonar, neumonías por aspiración, arritmias cardíacas y disfunción ventricular e hipotensión. Tales complicaciones pueden conducir a la muerte.

El estudio poblacional prospectivo realizado por Chin et al. (estudio NLSTEPSS) en el norte de Londres describió una incidencia de EE convulsivo de 18-20/100.000 por año, que es mayor que la publicada para adultos (4-6/1.000.000 por año), y una mortalidad asociada del 3%, similar a la reportada previamente, pero menor que el 13% reportado para adultos jóvenes y el 38% de los ancianos⁶. En el estudio poblacional de De Lorenzo, realizado en EE. UU. y que incluyó a niños, pero sobre todo a adultos, se describió una incidencia de EE entre 126-195.000/año y una mortalidad asociada de 22-42.000 fallecidos¹³. Dicha mortalidad fue más frecuente durante los primeros años de la enfermedad, en varones y en pacientes con déficit neurológico y epilepsias de causa estructural/metabólica. No hay que olvidar que las muertes no siempre se asocian directamente a la crisis, sino a accidentes relacionados con la misma¹⁴.

Tratamiento: selección del fármaco

Ante la aparición del MDZb en el arsenal terapéutico para el manejo de las crisis prolongadas y EE, revisamos las ventajas y desventajas de cada BZD, su vía de administración, seguridad y coste-efectividad.

Eficacia

Las BZD tienen un efecto anticonvulsivo, ansiolítico, hipnótico y relajante muscular. Teniendo efectos similares, sus diferencias se deben a la potencia y la farmacocinética, que varía por la afinidad del fármaco con los diferentes subtipos de los receptores GABA. Son los fármacos de elección en el tratamiento de urgencia de las crisis epilépticas prolongadas desde los años 60, por su eficacia y rapidez de inicio de acción, avalados por múltiples estudios frente a placebo y a otros fármacos como fenitoína (PHT) y fenobarbital (PB)¹⁵⁻¹⁸. Las BZD más empleadas para el control de crisis epilépticas son DZP, MDZ y lorazepam (LZP). Respecto a su eficacia:

- El DZPr o por vía intravenosa ha sido el más empleado en nuestro ámbito hasta ahora. Su uso tiene base en múltiples ensayos aleatorizados que muestran su eficacia frente a placebo en crisis recurrentes. La dosis recomendada del DZPr es 0,3-0,5 mg/kg (presentaciones de 5 y 10 mg)^{10,11}.
- El MDZ puede administrarse por vía bucal, intranasal, intramuscular o intravenosa. La guía NICE en el 2012 recomienda el empleo de MDZb como primera línea para el tratamiento de las crisis prolongadas en niños, jóvenes y adultos, pero limita su indicación a aquellos que hayan presentado previamente crisis prolongadas. La

Tabla 1 Ensayos clínicos aleatorizados de MDZb vs. DZPr

	N.º pacientes en el ensayo	Crisis controladas con DZPr	Crisis controladas con MDZb
Scott et al. ²⁰	42 pacientes	23/39 (58,9%)	30/40 (75%)
McIntyre et al. ²¹	177 pacientes(219 episodios)	30/110 (27,7%)	61/109 (55,9%)
Mpimbaza et al. ²²	330 pacientes	94/165 (56,9%)	110/165 (66,6%)

dosis recomendada es 0,25-0,5 mg/kg (presentaciones de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg)¹⁰.

- El LZP por vía intravenosa tiene un uso extendido en otros países, pero no se dispone de presentación parenteral en España¹⁹. Se ha indicado que su vida media más larga podría reducir las recaídas¹⁴.

Diversos ensayos clínicos han comparado la eficacia y la seguridad de MDZb y DZPr, demostrando que MDZb es al menos igual o más eficaz para el cese de las crisis epilépticas (tabla 1)²⁰⁻²².

En un metaanálisis reciente, el MDZb se mostró más eficaz que DZPr (RR=1,54; IC del 95%, 1,29 a 1,85)²³. En una revisión sistemática, analizando 8 estudios²⁴, el MDZb demuestra ser efectivo y seguro como alternativa al DZPr. Una revisión de la Cochrane compara la eficacia de MDZ, DZP, LZP, PHT y PB para las crisis tónico-clónicas y el EE en niños tratados a nivel hospitalario, y concluye que el LZP y el DZP por vía intravenosa son al menos igual de eficaces, pero en situaciones en las que no se logre inicialmente el acceso venoso, el MDZb es la mejor opción²⁵.

Vía de administración

La vía de administración seleccionada debe ser cómoda, sencilla y asequible para personal no sanitario. Son varias las posibles vías de administración en el ámbito ambulatorio: rectal, oral, intranasal, bucal y, con personal sanitario, las vías intramuscular y la intravenosa. Cada vía de administración tiene unas particularidades:

- Hasta ahora, la *vía rectal* es la más extendida en España. Es relativamente sencilla de emplear, aunque tiene menor aceptación social en adolescentes y adultos, pudiendo existir reparo para su uso en el ámbito extrafamiliar. El fármaco empleado por vía rectal es el DZP, con buena biodisponibilidad y acción rápida. Las presentaciones en cánulas de 5 y 10 mg limitan un ajuste adecuado de dosis por peso. Si bien es cierto que no supone un problema patente en la práctica clínica, el estreñimiento o la diarrea puede alterar su absorción y tiene menor facilidad de uso en personas en silla de ruedas^{23,24}.
- La *vía intranasal* tiene una absorción rápida puesto que la mucosa nasal está muy vascularizada y evita el primer paso hepático. Su empleo es más sencillo que la vía rectal para el personal no sanitario. Tiene el inconveniente de que un catarro de vías altas podría alterar su absorción y que precisa de cantidades no pequeñas para su adecuada absorción, ya que es probable que en parte se degluta. Puede provocar en el paciente un sabor amargo, irritación, molestias o incluso dolor en la nasofaringe^{19,26}.

- La *vía oral* tiene el problema fundamental de la deglución en el contexto de un EE convulsivo. La mayoría de BZD se absorben rápidamente por esta vía, con una biodisponibilidad que varía entre el 80 y el 100%, salvo el MDZ, debido a su metabolismo por la enzima 3^a5 del citocromo P-450, presente en el tejido intestinal, que puede reducir su biodisponibilidad hasta en un 50%, pero no existe actualmente ninguna BZD óptima para el cese de la crisis mediante esta vía¹⁰.
- La *vía bucal*, mediante la administración del líquido entre los dientes y la mucosa yugal. Su empleo también es sencillo, lo que facilita su uso por personal no sanitario¹⁹. Tiene una absorción rápida, puesto que también evita el primer paso hepático. Respecto al MDZb, es más rápido que por vía intranasal, presentando una C_{máx} plasmática < 30 min, con una biodisponibilidad del 87%^{23,24}. En el trabajo de Garnock-Jones, se observó que el MDZb tenía un tiempo de respuesta más corto que el DZPr pero más lento que el DZP por vía intravenosa; sin embargo, el tiempo de inicio de tratamiento del MDZb fue significativamente menor que el de DZP por vía intravenosa debido a la demora para lograr el acceso venoso²⁷. Wilson et al. realizaron una encuesta en la comunidad y obtuvieron que el 83% de las personas preferían el MDZ bucal o intranasal frente a la vía rectal^{28,29}.
- La *vía intramuscular* y la *vía intravenosa* son las mejores opciones por su rapidez y eficacia pero son exclusivas del ámbito del transporte medicalizado y hospitalario. La vía intravenosa es considerada como la más eficaz y de primera elección en el medio hospitalario, aunque el acceso de una vía intravenosa en la práctica clínica, especialmente en niños, a menudo es dificultoso^{19,30}. El estudio RAMPART demostró que el MDZ intramuscular no es menos eficaz que LZP por vía intravenosa en controlar las crisis epilépticas prolongadas y su uso se asocia a una menor necesidad de ingreso hospitalario. Por ello, debe considerarse su utilización en pacientes en quienes sea difícil conseguir un acceso venoso³¹.

Tolerabilidad y seguridad

Los efectos adversos de las BZD en niños son, en general, dependientes de la dosis: sedación, somnolencia postictal, náuseas y vómitos, depresión respiratoria y amnesia anterógrada. La incidencia de depresión respiratoria es similar para el DZPr y el MDZb, y se produce en alrededor del 5% de los casos. La mayoría de protocolos recomiendan un máximo de 2 BZD, ya que la administración de dosis adicionales triplica el riesgo de depresión respiratoria sin que ello se asocie a una mejora significativa en su eficacia⁷. En un ensayo clínico en adultos en que se compararon LZP, DZP y placebo por vía intravenosa, se observó que la mayor tasa de depresión

respiratoria se daba en los pacientes que recibieron placebo, indicando que la aparición de depresión respiratoria se relacionaba más con la duración de la crisis que con los fármacos empleados³². Los efectos amenazantes para la vida son mayores en pacientes con insuficiencia respiratoria previa o disfunción cardíaca o hepática severas²⁷.

Puesto que el MDZ se elimina a través del citocromo P-450 (CYP), los fármacos inhibidores o inductores del CYP pueden alterar su semivida. La aumentan: azoles, antagonistas del calcio, macrólidos, inhibidores de proteasas, antihistamínicos H1, anticonceptivos orales, entre otros. La disminuyen: rifampicina, xantinas, PB, entre otros^{10,27}. Además, hay que considerar que la capacidad de metabolización del CYP en las edades extremas de la vida —durante los primeros meses de vida y en edades avanzadas— es menor y la eliminación del fármaco es más lenta, lo que prolonga su semivida y, por tanto, sus efectos^{9,10,33,34}.

Coste-efectividad

Varios estudios recientes evalúan el coste-efectividad de las BZD empleadas en el manejo de las crisis epilépticas. En su trabajo, Lee et al. consideran el precio del fármaco y la necesidad de ambulancia, de ingreso hospitalario y cuidados intensivos, encontrando que, aunque el MDZb es más caro que el DZPr, globalmente el MDZb resulta más económico al determinar un ahorro en otros conceptos, como menor número de ingresos y necesidad de cuidados intensivos³⁵. Un modelo fármaco-económico realizado en España comparando el tratamiento de las crisis epilépticas prolongadas con MDZb frente a DZPr mostró un ahorro de 5.484 euros/paciente/año con MDZb, basado en un menor número de llamadas a ambulancias, visitas a urgencias y estancias hospitalarias, y una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud³⁶.

Conclusiones

Las crisis epilépticas prolongadas y el EE son eventos frecuentes que, en la mayoría de las ocasiones, se inician fuera del ámbito hospitalario, por lo que es fundamental tener un fármaco eficaz y de uso sencillo para familiares y cuidadores. En las situaciones extrahospitalarias, el fármaco más empleado hasta la actualidad en España ha sido el DZPr. Sin embargo, la introducción del MDZb en nuestro ámbito supone una alternativa válida, ya que se recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos con crisis epilépticas prologadas repetidas. Las ventajas ofrecidas por el MDZb han llevado a actualizar las recomendaciones para el manejo de las crisis epilépticas de manera que, en la guía NICE elaborada en 2012³⁷, tanto el DZPr como el MDZb aparecen como fármacos válidos para el manejo inicial de las crisis epilépticas en las que no se tenga un acceso venoso

Financiación

Viropharma ha realizado el soporte financiero del medical writer.

Conflicto de intereses

Los autores han participado como expertos en un Panel Delphi esponsorizado por Viropharma.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Joaquín Alejandro Fernandez Ramos su labor como medical writer en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489.
2. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49:659–64.
3. Raspall Chaure M, Martínez Bermejo A, Pantoja Martínez J, Paredes Carmona F, Sánchez Carpintero R, Wait S. Manejo de la crisis convulsiva prolongada en la comunidad: resultados del estudio PERFECT en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;8:99–106.
4. García-Ramos R, García-Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*. 2011;26:548–55.
5. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Bedford H, Scott R. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia*. 2007;48:1652–63.
6. Chin RF, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause and short-time outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-base study. *Lancet*. 2006;368:222–9.
7. Chin RF, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: A prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7:696–703.
8. Carrillo JA, Ramos SI, Agundez AG, Martínez C, Benitez B. Analysis of midazolam and metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: Probe of CYP3A. *Ther Drug Monit*. 1998;20:319–24.
9. Wildt SN, Kearns GL, Hop J, Murry DJ, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in pterm infants. *J Clin Pharmacol*. 2002;53:390–2.
10. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:69–86.
11. Kapur J, MacDonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and zinc sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA-A receptors. *J Neurosci*. 1997;17:7532–40.
12. Walker M. Status epilepticus: An evidence based guide. *BMJ*. 2005;331:673–7.
13. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boqqs JC, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-base epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46:1029–35.
14. Lagae L. Clinical practice. The treatment of acute convulsive seizures in children. *Eur J Pediatr*. 2011;170:413–8.
15. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al., Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;339:792–8.
16. Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E, The North American Diastat Study Group. Treating

- repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: A randomized study. *Neurology*. 1998;51:1274–82.
17. Alldredge 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.
 18. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998;338:1869–75.
 19. Armijo JA, Herranz JL, Pena-Pardo MA, Adín J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol*. 2004;38:458–68.
 20. Scott R, Besag F, Neville B. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:623–6.
 21. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse W, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:205–10.
 22. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: A randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121:e58–64.
 23. MacMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergeit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: A meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17:575–82.
 24. Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis N, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: A systematic review. *J Child Neurol*. 2009;24:918–26.
 25. Appleton R, MacLeod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD050019.
 26. Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL, Cloyd JC. Pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam and midazolam in healthy adult volunteers. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:353–7.
 27. Garnock-Jones KP. Oromucosal midazolam. A review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. *Pediatr Drugs*. 2012;14:251–61.
 28. Chattopadhyay A, Morris B, Blackburn L, Wassmer E, Whitehouse M. Buccal midazolam and rectal diazepam for epilepsy. *Lancet*. 1999;353:1978.
 29. Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89:50–1.
 30. Talukdar B, Chakbarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial. *Brain Dev*. 2009;31:744–9.
 31. Silbergeit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Eng J Med*. 2012;366:591–600.
 32. Alldredge B, Gelb A, Isaacs M, Corry M, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Eng J Med*. 2001;345:631–7.
 33. Kirmse H, Witte OW, Holthoff K. GABAergic depolarization during early cortical development and implications for anticonvulsive therapy in neonates. *Epilepsia*. 2011;52:1532–43.
 34. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:434–8.
 35. Lee D, Gladwell D, Batty A, Brereton N, Tate E. The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (buccolam) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: An approach when trial evidence is limited. *Pediatr Drugs*. 2013;15:83–91.
 36. Cebollero MA, Lee D, López-Bastida J, Saunders A. Midazolam solución bucal comparada con diazepam rectal para convulsiones epilépticas aguda y prolongada: análisis de coste-efectividad en España. Poster 047, XXVII Congreso Nacional de la SEPEAP. Las Palmas, 17-19 de octubre del 2013.
 37. NICE Clinical Guideline 137. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. January 2014. Disponible en: www.nice.org.uk/cg137.