

Fiesta neuronal: estado epiléptico en pediatría

Oscar Miguel Oliva Meza Hernández,* Ximena Ochoa Morales**

RESUMEN

El estado epiléptico es la emergencia neurológica más común en niños; tiene alta morbilidad y mortalidad, y requiere de manejo temprano y agresivo. La Liga Internacional Contra la Epilepsia define al estado epiléptico como una condición resultante de la falla de los mecanismos responsables en la terminación de una crisis o en la iniciación de otros que conducen a crisis anormalmente prolongadas. El criterio del tiempo mínimo para definir «estado epiléptico» se redujo de 30 a cinco minutos, delimitado como actividad convulsiva continua o convulsiones recurrentes rápidas sin recuperación de la conciencia durante más de cinco minutos. Esta definición considera que las crisis que persisten durante más de cinco minutos probablemente lo harán durante más de 30. El «estado epiléptico refractario» es una crisis convulsiva que continúa a pesar del tratamiento con benzodiacepinas y medicamento antiepileptico. «Estado epiléptico super refractario» es el que no responde a la medicación anestésica o la recaída durante el retiro de estos fármacos. El estado epiléptico se puede clasificar clínicamente en convulsivo, no convulsivo o refractario. Una vez hecho el diagnóstico de estado epiléptico, el tratamiento debe iniciar inmediatamente y debe tener los siguientes objetivos: terminar el evento, prevenir recurrencias, manejar las causas precipitantes y las complicaciones. El objetivo de esta revisión es proporcionar y actualizar los conceptos, fisiopatología, etiología y tratamiento antiepileptico disponible del estado epiléptico, así como proponer un esquema de manejo racional.

Palabras clave: Estado epiléptico, epilepsia, crisis convulsivas, estado epiléptico refractario.

Nivel de evidencia: III

Neuronal party: pediatric status epilepticus

ABSTRACT

Status epilepticus is the most common neurological emergency in children; it has high morbidity and mortality and requires an early and aggressive management. The International League Against Epilepsy defines the status epilepticus as a condition resulting from the failure of the mechanisms responsible for the termination of a crisis or the initiation of another, which lead to abnormally prolonged crisis. The minimum time criterion for defining status epilepticus was reduced from 30 to five minutes; it is defined as a continuous convulsive activity or rapid, recurrent seizures without recovery of consciousness for more than five minutes. This definition considers those crises that persist for more than five minutes, and establishes that they will probably last more than 30. «Refractory status epilepticus» is a seizure that continues despite treatment with benzodiazepines and antiepileptic drugs. «Super refractory status epilepticus» is the one that does not respond to anesthetic medication or relapses during its withdrawal. Status epilepticus can be clinically classified as convulsive, non-convulsive or refractory. Once the diagnosis is made, the treatment should start immediately, with the aims of finishing the event, preventing recurrences and handling precipitating causes and complications. The aim of this review is to provide and update the concepts, pathophysiology, etiology and antiepileptic treatment available for status epilepticus and to propose a rational management scheme.

Key words: *Status epilepticus, epilepsy, seizures, refractory status epilepticus.*

Level of evidence: III

* Especialidad de Pediatría. Terapia Intensiva Pediátrica. Médico adscrito a Pediatría en Urgencias.

** Especialidad de Medicina de Urgencias. Residente de tercer año del Servicio de Urgencias.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 08/06/2017. Aceptado: 15/09/2017.

Correspondencia: Dra. Ximena Ochoa Morales

Consultorio 3 Pediatría.

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxala Santa Fe, 05300, Del. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México. Tel: 52723424
E-mail: xochoam@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Abreviaturas:

EE = Estado epiléptico.

ILAE = Liga Internacional Contra la Epilepsia.

RSE = Estado epiléptico refractario.

NMDA = N-metil-D-aspartato.

GABA = Ácido gamma-aminobutírico.

SIADH = Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

EEG = Electroencefalograma.

BZP = Benzodiacepinas.

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es la emergencia neurológica más común en niños, con incidencia de aproximadamente 20 eventos por 100,000 niños/año en el mundo desarrollado. Esta patología tiene una significativa morbilidad cuando no es tratada apropiadamente.¹ Se asocia con una mortalidad a corto plazo del 0-3% y a largo plazo del 7%.² Fue incluida en la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1970 y 1981, y se definió como la forma más extrema de una crisis convulsiva.³

La descripción más temprana conocida del EE fue hecha en las tabletas cuneiformes de Sakikku de la era neobabilónica escrita en los años 718-612 a. de C. En 1876, Bourneville definió el EE como convulsiones incesantes. Gastaut delimitó el término a «una crisis que persiste por un tiempo determinado o se repite con la suficiente frecuencia para producir una condición epiléptica fija o duradera». Sin embargo, el EE nunca es realmente «fijo», y esta definición no es fácilmente traducida a ensayos clínicos o a la práctica diaria. Investigaciones en animales muestran que las crisis se convierten en autosostenibles y farmacorresistentes dentro de los siguientes 15 a 30 minutos, y pueden conducir a daño neuronal. La duración con la que se precisa al EE ha disminuido progresivamente en las guías de la Fundación de Epilepsia del Grupo de Trabajo de América, de 30 a cinco minutos. Se proponen los términos «EE inminente» (el cual engloba crisis convulsivas intermitentes o continuas con duración mayor a cinco minutos, sin recuperación completa de la conciencia entre las crisis) y «EE establecido» (aquellas crisis clínicas y/o electroencefalográficas con duración mayor a 30 minutos). El EE inminente podría ser comparable con el inicio de la fase farmacosensible del estado epiléptico experimental, y el EE establecido, a la fase de mantenimiento parcialmente farmacorresistente.⁴

El tratamiento no debe retrasarse hasta que el paciente tenga EE establecido, cuando la lesión neuronal y el desarrollo de farmacorresistencia haya ocurrido, ya que entre los principales factores pronósticos, el tiempo de inicio del tratamiento es el más sensible determinante de mejoría.

Definición

La guía más reciente de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos para el Manejo del EE en Niños y Adultos definió al EE como «actividad convulsiva clínica y/o electroencefalográfica recurrente sin re-

cuperación (retorno al estado basal) entre las crisis o con duración mayor a cinco minutos». El estado epiléptico refractario (RSE) se puntuiza como «crisis clínica o electroencefalográfica que persiste después de una dosis inicial adecuada de benzodiacepina y una segunda medicación antiepileptica apropiada».⁵

La ILAE, en la clasificación del EE, propone una definición que abarca todos los tipos, toma en cuenta el conocimiento actual fisiopatológico y la necesidad de considerar el tiempo de evolución para el inicio del tratamiento. Entonces, el EE es una condición resultante de la falla de los mecanismos responsables en la terminación de una crisis o en la iniciación de otros que lleva a crisis anormalmente prolongadas (después del tiempo t1), situaciones que tienen consecuencias a largo plazo (después del tiempo t2).^{3,5} Éste tiene dos dimensiones operacionales: la primera es la duración de la crisis y el tiempo en el que una crisis debe considerarse «anormalmente prolongada» (t1); la segunda es el tiempo más allá del cual representa riesgo de consecuencias a largo plazo (t2). El t1 determina el tiempo en el que debe considerarse o iniciarse tratamiento, mientras que t2 establece qué tan agresivo debe ser el mismo. La ILAE consensúa que los medicamentos deben empezarse alrededor de los cinco minutos (t1). Dado que la evidencia experimental indica daño cerebral irreversible después de una crisis prolongada y la amenaza potencial del mismo, se sugiere al t2 como 30 minutos para definir EE.^{3,6}

El «estado epiléptico refractario» (RSE) se define como una crisis que continúa a pesar de tratamiento con benzodiacepina y una droga antiepileptica, por ejemplo, lorazepam más fenitoína.⁷ También engloba las convulsiones que no responden a tratamiento de primera línea y/o que continúan después de 60 minutos a pesar de un tratamiento adecuado.⁸ El «estado epiléptico super refractario» es aquel que continúa por más de 24 horas después del inicio de terapia anestésica, incluyendo aquellos casos donde el EE recurre en la reducción o titulación de la anestesia.⁹ Ocurre del 10-15% de todos los casos que se presentan al hospital con EE.¹⁰

Clasificación

El EE se puede clasificar clínicamente en convulsivo (con actividad motora clínica, movimientos tónico-clónicos generalizados, deterioro neurológico), no convulsivo (alteración de conciencia sin movimientos motores) o refractario (sin respuesta al tratamiento estándar). El EE no convulsivo, a su vez, puede divi-

dirse en generalizado (ausencia), focal (parcial complejo) y otros.^{6,11} El EE convulsivo puede ser focal en 29% de los casos o generalizado en 36% y corresponde al 90% de los casos en niños, siendo refractario en el 30% de todos ellos. El 35% de los EE focales generalizan.^{6,12}

Etapas del estatus epiléptico:

1. Cinco minutos: EE inminente, momento de iniciar las medidas terapéuticas.
2. Treinta minutos: EE establecido.
3. EE refractario: no responde al tratamiento de primera y segunda línea; dura entre 60 y 120 minutos.
4. EE súper refractario: si tras 24 horas de anestésicos el EE continúa o recurre.

La mayoría de los niños menores a cinco años de edad tendrán típicamente convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG) que duran menos de cinco minutos. La edad media para presentar EE es de 3.4 años en dos estudios y menores de un año en otro.^{6,7,13}

Semiología

Se refiere a la presentación clínica del EE y es, por lo tanto, la columna vertebral de esta clasificación. Los dos principales criterios taxonómicos son:

1. La presencia o ausencia de síntomas motores.
2. El grado (cualitativo/cuantitativo) de deterioro del estado de conciencia.

Las formas con dichos síntomas se consideran EE convulsivo, opuestas a la forma no convulsiva.³

Epidemiología

La incidencia anual de EE en niños varía de 10 a 73 por 100,000, siendo mayor en menores de dos años (135-156 por 100,000).¹³ La incidencia de EE es bimodal, con picos en la infancia y en mayores de 60 años.¹⁴ La mortalidad se estima en menos del 3% en niños, pero hasta el 30% en adultos, por lo que el objetivo de la terapia es la rápida terminación de la actividad convulsiva clínica o eléctrica.¹⁵ Tratamientos más efectivos han reducido la tasa de mortalidad en niños entre 1 y 5%. Sin embargo, este trastorno puede asociarse con morbilidad significativa, incluyendo epilepsia, desórdenes motores y anomalías cognitivas. En aproximadamente 25% de los niños afecta-

dos, el EE es signo de un desorden agudo cerebral subyacente.¹⁶

Los detonantes reportados más comúnmente son fiebre (en el 36% de los casos), cambios en la medición (20%), causas no claras (9%), daño metabólico (8%), malformaciones congénitas (7%), eventos anóxicos (5%) y otros, como trauma, vascular, infección, tumores y drogas.^{13,16}

Varios factores pronósticos son importantes para predecir los resultados del EE: causa precipitante, edad, duración de la crisis y respuesta al tratamiento. Los grupos de mayor mortalidad son pacientes con anoxia o patologías de base y, en menor grado, aquéllos con epilepsia y bajas concentraciones de fármacos antiepilepticos.

Una encefalopatía epiléptica devastadora, que comienza como EE intractable y persiste como epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal bilateral, ha sido reconocida cada vez más en niños. Las características principales incluyen: 1) inicio en niño escolar previamente sano; 2) síndrome febril inicial sin infección intracraaneana; 3) EE intractable; 4) características clínicas y electroencefalográficas de crisis focales, principalmente en área perisilviana; 5) disfunción mesial temporal bilateral con atrofia y/o hiperintensidad en la resonancia magnética, y 6) involucro del lóbulo frontal. La morbilidad de esta encefalopatía devastadora comúnmente conocida como «encefalopatía epiléptica en niños escolares inducida por fiebre» (FIREs) consiste en secuelas cognitivas permanentes, problemas de lenguaje, memoria y comportamiento.^{14,16,17}

Fisiopatología

Se piensa que el EE resulta de la falla de los mecanismos que normalmente terminan una crisis aislada. Éste puede surgir de la persistencia anormal de excitación excesiva o de una inefectiva inhibición. Los mecanismos propuestos son los siguientes:

- a. Activación constante del hipocampo.
- b. Pérdida de la transmisión inhibitoria mediada por ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el hipocampo.
- c. Transmisión sináptica excitatoria glutaminérgica.

Es sugerido que en los primeros milisegundos a segundos hay fosforilación de proteínas, apertura y cierre de canales iónicos, liberación de neurotransmisores y moduladores y desensibilización de receptores. En segundos a minutos, el tráfico de receptores

resulta en movimiento de éstos hacia endosomas o su movilización desde sitios de almacenamiento a la membrana sináptica. Este proceso rápidamente cambia la excitabilidad y altera el número de receptores inhibidores y excitadores disponibles en la hendidura sináptica. En minutos a horas hay cambios desadaptados en neuropéptidos moduladores, lo que conduce a un estado de incrementada excitabilidad. Esto se demostró en estudios que revelaron descenso en el número de subunidades GABA presentes en la membrana sináptica y un incremento dentro de la célula. La endocitosis del receptor GABA puede explicar parcialmente la falla de la inhibición y la progresiva farmacorresistencia a las benzodiacepinas, lo que lleva al EE autosostenido.^{4,18}

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro; antagonistas de sus efectos y alteraciones en su metabolismo en la sustancia negra pueden contribuir al EE.¹⁹ En modelos de rata, por ejemplo, la tasa de síntesis de éste en la sustancia negra declina significativamente durante el EE inducido.^{19,20}

Otros mecanismos como acumulación de cloro y bicarbonato intracelular pueden jugar un papel en la pérdida de la inhibición mediada por GABA. Al mismo tiempo, las subunidades de los receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropioníco y N-metil-D-aspartato (NMDA) se movilizan a la membrana sináptica, donde forman parte de receptores excitatorios adicionales.^{18,20}

Como resultado de la descarga simpática, el cuerpo responde al EE convulsivo con efectos cerebrales y sistémicos, mientras que en el no convulsivo los efectos sistémicos son más limitados. En la fase inicial del EE convulsivo, la presión arterial, la glucosa

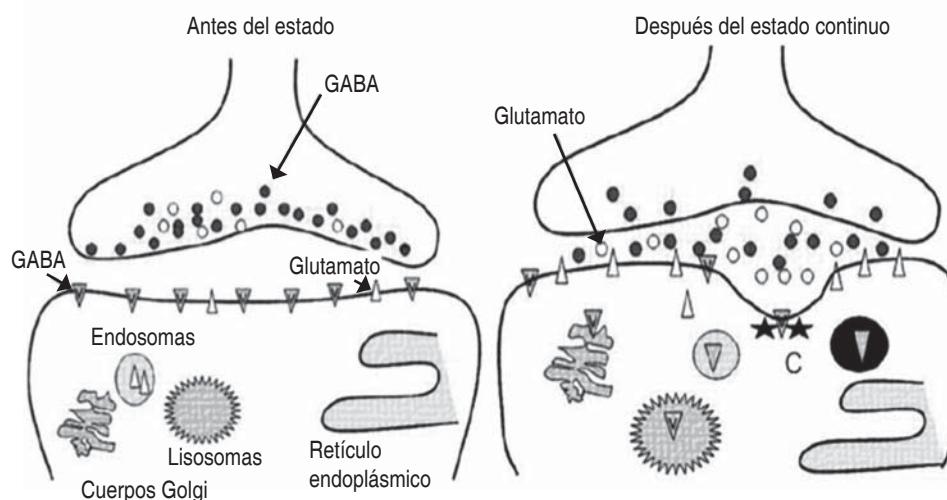
y el lactato se elevan y el pH disminuye. Treinta minutos después, comienza la segunda fase. En ella, la presión arterial y la glucosa se normalizan, al igual que el lactato, y sobreviene la falla respiratoria y la hipertermia.

Medrum y colaboradores, en un modelo experimental de EE convulsivo inducido en babuinos, observaron descompensación después de media hora. Hubo daño en tres áreas cerebrales, las capas intermedias del neocórtex, cerebelo e hipocampo. El daño al cerebelo correlacionó con el grado de hipertermia.²⁰

El daño neuronal en la EE resulta de la estimulación neuronal sostenida mediada por NMDA que conduce a apoptosis. Cuando estas neuronas son despolarizadas, los iones Mg^{2+} bloquean los canales de salida y permiten la entrada celular de iones de sodio y Ca^{2+} , lo que resulta en una cascada de eventos citotóxicos mediados por Ca^{2+} y conduce a lesión neuronal, lisis y muerte celular. La destrucción de células desencadenada de esta manera puede revertirse si se finaliza al EE dentro de la primera hora (*Figura 1*).^{18,21}

Sabemos, desde el trabajo de Medrum y colegas, que las crisis, aun en ausencia de actividad convulsiva, causan pérdida neuronal, y que la muerte celular es el resultado de un disparo neuronal excesivo, a través de mecanismos excitotóxicos.²²

De Giorgio y su grupo encontraron disminución de la densidad neuronal en el hipocampo de cinco pacientes que murieron después de EE, comparados con pacientes con epilepsia (sin EE) y controles. Rabinowicz y su equipo, y O'Regan y Brown identificaron aumento de la enolasa específica neuronal, un marcador de muerte neuronal, en suero de pacientes post-EE.



Los receptores GABAérgicos son endocitados y su número es disminuido por la clatrina, las vesículas recubiertas de clatrina son destruidas por los endosomas; sin embargo, los receptores glutamato son suprarregulados. C = vesícula recubierta por clatrina.¹²

Figura 1.

Diagrama que muestra cambios en los receptores postsinápticos después de estatus epiléptico continuo.

Los cambios radiológicos focales no son infrecuentes durante y después de EE focal. Algunas de estas anomalías incluyen displasia focal cortical y zonas de gliosis.^{4,23}

Evaluación del estatus epiléptico

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento debe iniciar inmediatamente. Se debe proceder siguiendo los siguientes cuatro objetivos:

- a) Terminar el EE.
- b) Prevenir recurrencias.
- c) Controlar las causas precipitantes.
- d) Manejar las complicaciones.^{18,23}

La Academia Americana de Neurología evaluó el enfoque diagnóstico de los niños con EE y reportó bajos niveles séricos de antiepilepticos (32%), anomalías en neuroimagen (8%), alteraciones electrolíticas (6%), errores innatos del metabolismo (4%), infecciones del sistema nervioso central (SNC) (3%) y cultivos positivos (3%).²⁴

El principal objetivo del manejo incluye mantener los signos vitales, una adecuada oxigenación cerebral y terminar la crisis tan pronto como sea posible. Si se detecta hipoglucemia, empezar infusión de glucosa al 10-25% a 2-5 mL/kg intravenosa. Los líquidos deben restringirse si el niño desarrolla síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Es imprescindible mantener eutermia y normotensión.^{14,25,26}

La guía de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos establece pasos para el tratamiento, los cuales incluyen:

- Protección no invasiva de la vía aérea e intercambio gaseoso con posición de la cabeza, determinando signos vitales y glucosa capilar (0-2 minutos). Examen neurológico; colocación de acceso intravenoso periférico para administración de terapia anticonvulsiva y reanimación con líquidos; glucosa central, biometría hemática completa, panel metabólico básico, calcio, magnesio y niveles de medicamentos anticonvulsivantes si el paciente los está tomando (0-5 minutos). Intubación si la vía aérea o el intercambio gaseoso está comprometido o la presión intracranal está elevada (0-10 minutos).
- Soporte vasopresor; si es necesario (5-15 minutos).^{5,26}
- Dependiendo del escenario clínico, otros estudios diagnósticos pueden ser requeridos, como punción lumbar o neuroimagen (0-60 minutos), función

hepática, coagulación, gasometría arterial, búsqueda de errores innatos del metabolismo y monitoreo electroencefalográfico (15-60 minutos).²⁶⁻²⁸

Existen dos indicaciones para realizar electroencefalograma (EEG) urgente: 1) sospecha de EE psicogénico o 2) datos sugerentes de EE no convulsivo. Para identificar crisis eléctricas, se recomienda monitoreo EEG continuo dentro de la hora posterior al inicio del EE; así mismo, realizarlo a las 48 horas para identificar crisis no convulsivas en niños con EE reciente cuyo estado mental regresa a su basal en 10 minutos, en pacientes con lesión cerebral aguda (incluyendo trauma craneoencefálico, accidente vascular, estado postparo cardiaco) o en aquéllos con estado mental alterado. La guía establece que el control definitivo debe hacerse dentro de los 60 minutos del inicio.^{29,30}

Causas infecciosas pueden incluirse en el diagnóstico diferencial si presenta fiebre o si existe historia de la misma precediendo a la crisis. La práctica clínica indica que se obtengan hemocultivos y punción lumbar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central.^{21,26,31}

Tratamiento

La estrategia de tratamiento inicial incluye evaluación simultánea y manejo de la vía aérea (asegurarla con manejo avanzado de ser necesario), ventilación y circulación (obtener acceso intravenoso), administración de tratamiento abortivo, determinación de la causa subyacente y detección de etiologías que amenacen la vida, como meningitis o lesiones intracraneales.³² Todos los pacientes que se presenten con EE necesitarán terapia inicial emergente antiepileptica (fármacos de primera línea) y terapia urgente de control (fármacos de segunda línea) adicionando la de mantenimiento, aun si son controlados inmediatamente. Por definición, en el EE refractario, la tercera y cuarta línea terapéutica se reservan para aquéllos en los que fallan las dos anteriores.^{16,26,32,33}

Terapia inicial emergente

La administración intravenosa (IV) es la preferida; sin embargo, la terapia puede ser administrada vía intramuscular (IM), rectal, intranasal (IN) u oral cuando la IV no es posible. Para terapia IV, lorazepam es el agente de elección; el midazolam es preferido para terapia IM (también puede administrarse nasal u oral) y el diazepam para vía rectal.^{7,34}

La guía de la Sociedad Americana de Epilepsia concluyó que el lorazepam y el diazepam IV son igualmente efectivos para detener las crisis que duran al menos cinco minutos. Así mismo, el diazepam rectal, midazolam IM, IN y oral son buenos en parar las crisis que duran al menos cinco minutos. Concluye que hay tres opciones de primera línea equivalentes: lorazepam IV (0.1 mg/kg/dosis; repetir si es necesario), diazepam IV (0.15-0.2 mg/kg/dosis; repetir si es necesario) y midazolam IM (10 mg para > 40 kg; 5 mg para 13-40 kg; única dosis).^{26,35} La administración de midazolam oral puede lograrse goteando la dosis adecuada entre la mejilla y la encía con el paciente en posición de recuperación. La absorción a través de esta técnica es mejor que si se deglute. La administración IN se logra instilando la dosis apropiada en gotas dentro de la fosa nasal.³⁶

Las dos benzodiacepinas intravenosas más comunes son lorazepam y diazepam. En un estudio prospectivo, 78 niños con EE fueron aleatorizados a recibir lorazepam IV (0.1 mg/kg) o diazepam IV (0.2 mg/kg) más fenitoína (18 mg/kg) y no hubo diferencia al finalizar la crisis. Metaanálisis han indicado que el lorazepam IV es al menos tan efectivo como el diazepam IV y se asocia con menos eventos adversos. El midazolam administrado por cualquier ruta fue superior al diazepam administrado por cualquier ruta, lo cual ha sido demostrado en metaanálisis de seis estudios pediátricos clase III.^{5,10,27,36,37}

El diazepam tiene una alta solubilidad en lípidos y, por lo tanto, capacidad de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica; es efectivo para yugular las crisis cuando se administra a dosis de 0.1 a 0.8 mg/kg por vía intravenosa. Sin embargo, debido a la redistribución posterior del fármaco en el tejido adiposo, la duración del efecto anticonvulsivo puede ser < 20 minutos.^{28,29,35,37}

Tanto diazepam como lorazepam y midazolam alcanzan rápidamente concentraciones cerebrales efectivas, aunque el diazepam es ligeramente más rápido. La farmacocinética del midazolam —cuya vida media de eliminación es de 90-150 minutos, contra lorazepam (12-24 horas) y diazepam (48 horas)— lo favorece. La vida media del midazolam puede incrementar en ciertas subpoblaciones y durante el EE, y su metabolismo por el citocromo P450 3A4 podría hacerlo más susceptible a interacciones medicamentosas que el lorazepam, que es glucuronizado.³⁸ En el estudio de Silbergelit participaron 893 pacientes asignados aleatoriamente para recibir 10 mg de lorazepam IV versus midazolam 4 mg IM para tratamiento de EE durante el prehospitalario. A la llegada al hospital, los pacientes que recibieron midazolam IM tuvieron una mayor tasa de control de las crisis (73 versus 63%) que quienes recibieron lorazepam IV.^{4,27,39}

La conclusión ha sido que en niños con EE no hay diferencia significativa en la efectividad entre lorazepam y diazepam IV. En niños, el midazolam no IV es más efectivo que el diazepam.^{10,27,39}

Puesto que en México no contamos con lorazepam intravenoso y el midazolam administrado por cualquier ruta es superior al diazepam, su uso como medicamento de primera línea es la piedra angular en el tratamiento del EE; su dosificación se muestra en el *cuadro I*.

Estudios experimentales demuestran pérdida tiempo-dependiente de las BZP, lo que sugiere que estas drogas no deben ser utilizadas solas cuando el EE dura más de 30 minutos, ya que este tiempo es suficiente para causar descenso sustancial en la potencia de las mismas.⁴⁰

Terapia de control urgente

Los antiepilépticos de control urgente siguiendo a la administración de BZP de corta acción son reque-

Cuadro I. Medicamentos de terapia en la fase inicial emergente.

Medicamento	Dosis recomendada	Efectos adversos serios	Otras consideraciones
Lorazepam	IV: 0.1 mg/kg hasta 4 mg/dosis, puede repetirse en 5-10 min.	Hipotensión, depresión respiratoria	Diluir 1:1 con salina IV, contiene propilenglicol
Diazepam	IV: 0.15-0.2 mg/kg hasta 10 mg/dosis, puede repetirse en cinco minutos. Rectal: 0.2-0.5 mg/kg hasta 20 mg	Hipotensión, depresión respiratoria	Corta duración del metabolito activo
Midazolam	IM: 5 mg si 13-40 kg, 10 mg si > 40 kg 0.3 mg/kg hasta 10 mg IN: 0.2 mg/kg. Oral: 0.5 mg/kg	Hipotensión, depresión respiratoria	Metabolito activo y eliminación renal de corta duración. Para IN u oral utilice la formulación IV (5 mg/mL)

ridos en todos los pacientes que se presentan con EE, a menos que una causa inmediata sea conocida o definitivamente corregida (ejemplo: hipoglucemía severa). Hay dos objetivos potenciales de la terapia de control. En quienes respondieron a la terapia inicial emergente y resolvieron el EE, el objetivo es lograr niveles terapéuticos del medicamento y dar dosis de mantenimiento. Para aquéllos cuya terapia inicial falló, el objetivo de la terapia control urgente es detenerlo.

Como se muestra en el *cuadro II*, los agentes utilizados generalmente para el control urgente del EE son fosfenoína IV, fenitoína, valproato de sodio, fenobarbital, levetiracetam o infusión continua de midazolam. Sin embargo, dependiendo del caso será la selección. En pacientes con epilepsia conocida en tratamiento con antiepileptico antes de su admisión, es razonable administrar un bolo IV de su medicamento (si está disponible) antes de iniciar un agente adicional.^{16,30,40,41}

Comparando las hidantoínas, la evidencia muestra pocos efectos colaterales de la fosfenoína (dolor, flebitis) en el sitio de inyección. El síndrome de guante púrpura se ha reportado aneclóticamente para la fenitoína. No hay evidencia de que la incidencia de arritmias cardiacas difiera entre ambas, aunque menos arritmias han sido reportadas para fosfenoína. El rápido alcance de niveles terapéuticos cerebrales en ambos medicamentos es deseable, pero no está claro si difieren a este respecto. Los 10 a 15 minutos necesarios para la defosforilación de la fosfenoína son compensados por su mayor velocidad de infusión (150 mg/min versus 50 mg/min). Sin embargo, sólo hay una situación donde la fosfenoína alcanza concentraciones terapéuticas más rápido que la fenitoína: en pacientes con tratamiento crónico con esta última, ya que la primera desplaza la segunda de su sitio de unión a la albúmina e incrementa rápidamente sus concentraciones de forma libre. Hasta el momento, no hay datos suficientes que comparan la eficacia de ambas. La fosfenoína es mejor tolerada que la fenitoína.^{4,10,35,42}

Desde 1999, el levetiracetam se ha prescrito alrededor del mundo como terapia adjunta de crisis de inicio parcial en adultos y niños mayores de cuatro años. Es un anticonvulsivante de amplio espectro y su mecanismo exacto permanece desconocido. No es metabolizado por el hígado, tiene baja unión a proteínas, se excreta vía renal y tiene biodisponibilidad 1:1 oral: IV, con vida media en niños de 4-8 horas. Ya que su perfil farmacocinético es muy promisorio, puede representar una alternativa valiosa en el tratamiento del EE. Sin embargo, en el trabajo de Álvarez, se concluye que como fármaco de segunda línea tras el fracaso del tratamiento del EE con benzodiacepinas, levetiracetam tiene menor eficacia que fenitoína.^{8,22,28,36,43}

Las guías recientes consideran al levetiracetam como una opción terapéutica urgente y sugieren dosis de 20-60 mg/kg; su infusión rápida (cinco minutos) es segura. Un estudio observacional describió que 45 niños recibieron levetiracetam IV para crisis repetitivas y en EE a una dosis media inicial de 14 mg/kg (rango de 5-30 mg/kg). El fármaco terminó con las crisis repetitivas en 59% de 39 sujetos, con el EE convulsivo en 75% de cuatro pacientes y con el no convulsivo en 100% de dos sujetos, sin ningún efecto adverso. En otro estudio retrospectivo donde 73 niños recibieron levetiracetam dentro de los 30 minutos de iniciada la crisis, se observó que el 89% estaban libres de convulsiones en una hora. Los principales efectos adversos observados han sido somnolencia, alteraciones del comportamiento, letargia, cefalea, discinesia y faringitis infecciosa. La formulación intravenosa es equivalente a la oral; es bien tolerada, incluso a altas dosis o rápida velocidad de infusión. Reportes en 707 niños y adultos muestran

Cuadro II. Medicamentos de terapia en la fase secundaria control urgente.

Medicamento	Dosis recomendada	Efectos adversos serios	Otras consideraciones
Fenitoína/fosfenoína	IV: 20 mg/kg, puede darse adicional 5-10 mg/kg	Hipotensión, arritmias, síndrome del guante púrpura	La fenitoína sólo es compatible en salina y la fórmula IV contiene propilenglicol
Levetiracetam	IV: 20-60 mg/kg	Agresión	Mínima interacción de la droga, no se metaboliza en hígado
Fenobarbital	IV: 15-20 mg/kg, se pueden adicionar 5-10 mg/kg	Hipotensión, depresión respiratoria	La fórmula IV contiene propilenglicol
Ácido valproico	IV: 20-40 mg/kg, pueden adicionarse 20 mg/kg	Hiperamonemia, pancreatitis, trombopenia, hepatotoxicidad	Puede elegirse si hay epilepsia generalizada; evitar en disfunción hepática, metabólica y < 2 años de edad

IV = intravenoso.

una efectividad cercana a 70%, con dosis de carga de 30-60 mg/kg a pasar en 15 minutos.^{37,43,44}

Una revisión sistemática evaluó la eficacia y seguridad del valproato de sodio IV y se encontró una tasa de abolición en el 70.9%. En niños se han reportado tasas de eficacia de entre 80 y 100% con dosis de carga de 25-40 mg/kg.¹⁷ Un estudio de 18 niños que recibieron valproato de sodio a 25 mg/kg en bolo reportó terminación de la crisis dentro de los 30 minutos en el 100% de los casos. Un trabajo con 41 niños que recibieron dosis de carga de valproato de entre 20 y 40 mg/kg seguida de infusión a 5 mg/kg/h reportó terminación de la crisis clínica y en EEG en 78% de los casos, 66% de los cuales alcanzaron el control en seis minutos.^{5,22,30}

Tratamiento del EE refractario

En este estadio, la recomendación es utilizar antiepilepticos en infusión. Sin embargo, el uso de valproato de sodio, levetiracetam y fosfenoftoína/fenitoína en bolos intermitentes puede considerarse si no han sido administrados. Si el primer fármaco en infusión falla, hay que cambiar a diferente medicamento. Aquellos recomendados para infusión continua son midazolam, propofol y fenobarbital; en algunos países también se utiliza el tiopental.^{11,31}

Un metaanálisis que comparó tratamientos para el EE refractario en niños encontró que el midazolam se asoció con mejor eficacia y menor mortalidad que diazepam, isoflurano, pentobarbital y tiopental. Se recomienda midazolam en bolo 0.1 mg/kg seguido de una infusión a 2 µg/kg/min. La tasa de infusión puede titularse hasta alcanzar el efecto, máximo 24 µg/kg/min. Un estudio encontró al propofol en infusión más efectivo que el tiopental; sin embargo, su uso prolongado (> 48 horas) se asocia con el síndrome de infusión de propofol (acidosis metabólica, colapso circulatorio, arritmias cardíacas y rabdomiólisis). Se considera relativamente seguro a tasas de infusión de hasta 2-4 mg/kg/hora, de corta duración. Titular hasta alcanzar brote-supresión.^{17,45}

Hasta el momento, no hay datos que guíen la transición desde infusión continua hasta mantenimiento intermitente después de resolver el EE refractario. En general, los fármacos antiepilepticos se administran a dosis suficientes para mantener concentraciones terapéuticas durante y después del destete de las infusions. Conforme más prolongado sea el EE, peores serán los resultados y mayor la morbilidad asociada. El estado vegetativo persistente es frecuente en sobrevivientes de EE.^{16,18,46}

Existe un acuerdo universal en que la anestesia general es la columna vertebral del tratamiento en EE super refractario, pero no hay convenio en el anestésico. La elección convencional está entre tiopental, propofol y midazolam. La ketamina es un anestésico en infusión alternativo, actúa antagonizando la acción del receptor N-metil-D-aspartato. No es cardiodepresor y no causa hipotensión. Bleck y sus colegas describieron su experiencia con el uso de ketamina en siete pacientes críticamente enfermos con EE super refractario. El resultado fue que el fármaco produjo control electroencefalográfico de la crisis en 50% de los casos, sin causar inestabilidad hemodinámica. Shet y Gidal también dieron evidencia del potencial de la ketamina en casos refractarios.^{30-32,46-48}

Si bien la anestesia general con agentes inhalados como isoflurano o de otro tipo puede ser eficaz temporalmente, debe utilizarse solamente en circunstancias extremas. Otros agentes tales como el clormetiazol se están usando en Europa (Reino Unido), pero estos fármacos aún no están disponibles en los EUA ni en nuestro país.^{30,49}

Conclusión

Crisis prolongadas se asocian con hipoxia cerebral, hipoglucemia, hipercapnia, acidosis respiratoria, láctica y metabólica. La destrucción neuronal ocurre cuando los requerimientos metabólicos cerebrales no pueden suplirse con el oxígeno disponible, glucosa y sustratos metabólicos. Existe fuerte consenso acerca de la necesidad de un tratamiento temprano y efectivo para prevenir morbimortalidad.

El control inmediato del EE y la detección oportuna de la causa son fundamentales, pues repercuten directamente en su morbimortalidad. Las secuelas neurológicas pueden ser muy diversas; sin embargo, predominan las de la esfera cognoscitiva, porque estos pacientes están sometidos a hipoxia cerebral difusa por varios mecanismos, de tal suerte que podemos encontrar también secuelas motoras, sensoriales, etcétera. Desafortunadamente, en nuestro país no existen suficientes datos respecto a la tasa de mortalidad o secuelas de este padecimiento.^{31,50}

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavanagh S, Liversedge T. Status epilepticus in children. Anaesthesia tutorial of the week 248. 2012. Disponible en: http://e-safe-anaesthesia.org/e_library/08/Status_Epilepticus_in_Children_TOTW_248_2012.pdf

2. Sánchez-Fernández I, Jackson MC, Abend NS, Arya R, Brenton JN, Carpenter JL et al. Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. *Neurology*. 2017; 88 (4): 386-394.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1515-1523.
4. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006; 5 (3): 246-256.
5. Abend NS, Lodenkemper T. Management of pediatric status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16 (7): 301.
6. Vargas CP, Varela EX, Kleinsteuber SK, Cortés ZR, Avaria MA. Revisión del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepileptico. *Rev Med Chile*. 2016; 144: 83-93.
7. Singh SP, Agarwal S, Faulkner M. Refractory status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17 (Suppl 1): S32-S36.
8. Behera K, Rana S, Kanitkar M, Adhikari M. Status epilepticus in children. *Med J Armed Forces India*. 2005; 61 (2): 174-178.
9. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011; 134 (Pt 10): 2802-2818.
10. Singhal A, Tripathi M. Refractory status epilepticus. *Neurology Asia*. 2013; 18 (Supplement 1): 67-71.
11. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012; 17 (1): 3-23.
12. Conway SL, Horton ER. Emergent treatment of status epilepticus in children. *US Pharm*. 2015; 40 (5): HS25-HS31.
13. Wilmsurst J. Management of children with status epilepticus. *JICNA*. 2015; 15: 104.
14. Singh RK, Gaillard WD. Status epilepticus in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009; 9 (2): 137-144.
15. Kinney M, Craig J. Grand rounds: an update on convulsive status epilepticus. *Ulster Med J*. 2015; 84 (2): 88-93.
16. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016; 16 (1): 48-61.
17. Lee J, Huh L, Korn P, Farrell K. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. *BCMJ*. 2011; 53 (6): 279-285.
18. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: why, what, and how. *J Postgrad Med*. 2011; 57 (3): 242-252.
19. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care*. 2002; 6 (2): 137-142.
20. Pellock JM. Status epilepticus in children: update and review. *J Child Neurol*. 1994; 9 Suppl 2: 27-35.
21. Rivello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1542-1550.
22. Office of Kids and Families. Infants and children: acute management of seizures. Health NSW Government; 2016. pp. 4-18.
23. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993; 34 Suppl 1: S37-S53.
24. Wasterlain CG, Baxter CF, Baldwin RA. GABA metabolism in the substantia nigra, cortex, and hippocampus during status epilepticus. *Neurochem Res*. 1993; 18 (4): 527-532.
25. Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, Stollberger R, Varosanec S, Offenbacher H et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy findings after focal status epilepticus. *Epilepsia*. 1995; 36 (9): 946-949.
26. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of status epilepticus in children. *J Clin Med*. 2016; 5 (4): pii: E47.
27. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (10): 922-930.
28. García S, Sauri SS, Meza E, Villagómez-Ortiz AJ. Estado epiléptico (status epilepticus): urgencia neurológica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2013; 27 (1): 43-52.
29. Mata-Vicente JF. Estado epiléptico refractario en el entorno de la terapia intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2014; 28 (3): 175-186.
30. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005; 331 (7518): 673-677.
31. Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano P. Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies? *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (8): 789-798.
32. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5 (9): 769-779.
33. Tunik MG, Young GM. Status epilepticus in children. The acute management. *Pediatr Clin North Am*. 1992; 39 (5): 1007-1030.
34. Silbergliet R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012; 366 (7): 591-600.
35. Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, Schwab RS. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity. *N Engl J Med*. 1967; 276 (14): 779-784.
36. Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children: systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15 (7): 632-639.
37. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*. 2011; 52 (7): 1292-1296.
38. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group*. *N Engl J Med*. 1998; 339 (12): 792-798.
39. Surges R, Volynski KE, Walker MC. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1 (1): 13-24.
40. Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail: how effective is second line therapy for status epilepticus in children? *Emerg Med Australas*. 2006; 18 (1): 45-50.
41. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (11): 1584-1588.
42. Freilich ER, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26 (6): 655-661.
43. Kim JS, Lee JH, Ryu HW, Lim BC, Hwang H, Chae JH et al. Effectiveness of intravenous levetiracetam as an adjunctive

treatment in pediatric refractory status epilepticus. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30 (8): 525-528.

44. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26 (6): 668-674.
45. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez-Fernández I, Chapman KE, Abend NS, Arya R et al. Refractory status epilepticus in children: intention to treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17 (10): 968-975.
46. Nathan B, Smith T, Bleck T. The use of ketamine in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2002; 58: A197.
47. Sheth RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology*. 1998; 51 (6): 1765-1766.
48. Keros S, Buraniqi E, Alex B, Antonetty A, Fialho H, Hafeez B et al. Increasing ketamine use for refractory status epilepticus in US pediatric hospitals. *J Child Neurol*. 2017; 32 (7): 638-646.
49. Sánchez-Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*. 2015; 84 (23): 2304-2311.
50. Rivelli JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP et al. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care*. 2013; 18 (2): 193-200.