

Estado epiléptico (*status epilepticus*): urgencia neurológica

Silvia García,* Sergio Sauri Suárez,† Erika Meza,‡ Asisclo de J Villagómez-Ortiz§

RESUMEN

El estado epiléptico se considera una verdadera urgencia neurológica que se asocia a elevada morbimortalidad. Es considerado una actividad epiléptica que dura más de 30 minutos o la presencia de dos o más crisis secuenciales sin recuperación de la conciencia entre las crisis y refractario que dura más de 60 minutos. En promedio, 10% de los pacientes epilépticos pueden sufrir este estado epiléptico. Dentro de las causas más frecuentes en pacientes con epilepsia está la suspensión de fármacos antiepilépticos y trastornos metabólicos en pacientes sin antecedentes. Las causas frecuentes son: encefalopatía anóxica, infección del sistema nervioso central, enfermedad vascular cerebral y trauma de cráneo. El tratamiento debe instituirse de manera rápida y efectiva en una unidad especializada y por personal médico capacitado en el manejo de estos enfermos. Actualmente la mortalidad oscila alrededor de 20%.

Palabras clave: Estado epiléptico, urgencia neurológica.

SUMMARY

Status epilepticus is a neurologic emergency associated with significant morbidity and mortality. *Status epilepticus* is when seizure last 30 minutes or when a patient has two or more sequential crisis without a full recovery of consciousness between episodes. Ten percent in average of the patients with epilepsy could suffer *status epilepticus*, the more frequent etiology is caused by stop drugs for treatment of epilepsy, metabolic abnormalities, other etiologies are anoxia, stroke, metabolic abnormalities, head injury, neuroinfections. In order to get better results is needed an appropriate treatment in a specialized unit with trained personal in the attention of this patients, in fact now a days the mortality is around 20%.

Key words: Epileptic status, neurologic emergency.

INTRODUCCIÓN

El *status* (estado o condición) epiléptico (SE) es una emergencia médica neurológica relacionada con una alta morbimortalidad. Las primeras descripciones de crisis epilépticas continuas se pueden hallar en tablillas cuneiformes neobabilónicas (718-612 a.C.) El término fue acuñado en el siglo XIX, pasó por el Dr. Calmeil, quien en 1824 lo describió como

un padecimiento de muy mal pronóstico por su alta mortalidad; él escribió en su tesis: «Hay momentos que en cuanto una crisis termina otra empieza, una siguiendo a la otra en sucesión de tal forma que uno puede contar hasta 40 o 60 crisis sin interrupción: los pacientes llaman a esto *état de mal*. El peligro es inminente, muchos pacientes mueren». ^{1,2}

El término *status epilepticus* (SE) se utilizó por primera vez en la traducción de Bazire, de las cátedras de Trousseau, sobre medicina clínica en 1867.

La historia de esta catástrofe neurológica se inició cuando Gastaut, Roger y Lob organizaron el Primer Simposio Internacional sobre estado epiléptico (la Conferencia de Marsella) en 1962. Aquí se definió al estado epiléptico (SE) como «crisis convulsivas que se repiten con tanta frecuencia o que son tan prolongadas, que ocasionan un estado fijo y duradero de la condición epiléptica». El SE también incluyó convulsiones que duraban más de 30 minutos, aun sin alteración de la conciencia.

* Neuróloga, Coordinadora de Investigación.

† Neurólogo, Servicio de Neurología.

‡ Neuropsicólogo, Servicio de Investigación Clínica Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

§ Jefe de terapia Intensiva HR 1 de Octubre, ISSSTE.

Desde las publicaciones del Dr. Calmeil se consideraron algunos factores que influían directamente en el pronóstico del SE; los más destacables fueron la causa de crisis y la duración de las mismas, por lo que se recomendaba un tratamiento eficaz y oportuno. Estos dos conceptos siguen prevaleciendo hasta el momento.^{3,4}

Las crisis tónico-clónicas generalizadas son la forma más común de presentación del SE, pero existen otros 12 tipos de estado epiléptico, los cuales aunque menos frecuentes, representan un gran reto diagnóstico aún para el médico experimentado.⁵

Desde el simposio de 1979 se han reportado múltiples casos de estatus no convulsivo y SE parcial adicionalmente. Treiman y colaboradores⁶ han descrito el SE sutil como una forma generalizada de estatus EEG con mínimas manifestaciones motoras, usualmente observado en anoxia cerebral o paro cardiorrespiratorio.

DEFINICIÓN

A través del tiempo se han propuesto varias definiciones para el SE. En 1970, la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia y la OMS lo definieron como «cualquier situación en que las crisis persistan por un tiempo suficiente o se repitan tan frecuentemente, como para producir una condición epiléptica fija y consistente». ¹ En ella, el factor tiempo quedó ambiguo, por lo que en 1976, en el Diccionario de Epilepsia, publicado por la OMS, se concretó el tiempo de 30 minutos, concepto ratificado posteriormente por Gastaut en 1983.²

La Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia, ha definido el SE como la actividad epiléptica que dura más de 30 minutos o la presencia de dos o más crisis secuenciales sin recuperación de la conciencia entre las crisis.⁷

Cuando el estado epiléptico dura más de 60 minutos a pesar de un tratamiento óptimo se denomina SE refractario.^{8,9}

EPIDEMIOLOGÍA

La cifra de incidencia anual del estado epiléptico en Estados Unidos es de alrededor de 60 mil casos.¹⁰ Entre los pacientes con diagnóstico establecido de epilepsia, de 5 a 15% sufren de estado epiléptico en algún momento en el curso de su vida.^{1,11} Se estima que de 0.5 a 1% de estos pacientes presentan

al menos un episodio de SE cada año. Por otro lado, 30% de los pacientes que debutan con SE serán epilépticos.¹² En la serie de Hosdorffer¹³ en la población de Rochester, Minnesota, se encontró una tasa de incidencia anual de 18.3 por 100,000 habitantes, siendo más frecuentes entre los varones.

De Lorenzo^{11,14} en la población de Richmond, Virginia, encontró una incidencia anual de 41 por 100,000 habitantes con una tasa de mortalidad de 9 por cada 100,000. La mortalidad estimada para el SE ha cambiado dramáticamente a partir de medidas terapéuticas farmacológicas y las unidades destinadas al manejo especializado de este tipo de problemas; a mediados de siglo fallecían hasta 50% de los pacientes con SE, cifra que ha descendido a 22%; sin embargo, ésta difiere de acuerdo con la edad, pues en los infantes es de 3%, en tanto que en los adultos alcanza hasta 26%.¹¹

En los países en vías de desarrollo donde reside 80% de los 40 millones de individuos con epilepsia en el mundo, parece ser muy frecuente; aunque sus características han sido poco estudiadas en estas regiones. Un estudio realizado en 1997 en Honduras, reporta que 47% de los pacientes epilépticos habían desarrollado un SE, siendo el convulsivo el tipo más común; éste fue más frecuente en niños y en 42% de los casos estaba relacionado con la ausencia de tratamiento antiepiléptico.¹⁵

CLASIFICACIÓN

El SE se clasifica de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica clínica: la primera gran división es en SE generalizado en el cual se encuentra alteración del estado de alerta con o sin actividad convulsiva, y SE parcial, cuya gama de manifestaciones clínicas es amplia y está en relación con el foco de descarga.^{16,17}

En la población de Richmond, Virginia, se encontró que el SE generalizado se presentó en 71% de la población pediátrica y en 74% de los adultos, en tanto que el SE parcial fue de 29% y 26%, respectivamente.¹⁵

La Liga Internacional contra la Epilepsia incluye al SE en la clasificación de las crisis epilépticas y lo agrupa de la siguiente manera:¹⁸

De acuerdo con el tipo de crisis.

1. Estado epiléptico generalizado
 - Estado epiléptico clónico
 - Estado epiléptico de ausencias
 - Estado epiléptico tónico
 - Estado epiléptico mioclónico

2. Estado epiléptico focal

- Epilepsia parcial continua de Kojevnikov
- Aura continua
- Estado epiléptico límbico (estado psicomotor)
- Estado hemiconvulsivo con hemiparesia

La propuesta de *Semiological Classification of Status Epilepticus (SCSE)*¹⁹ se basa en los mismos principios semiológicos de la clasificación de las crisis, enfocándose a las principales manifestaciones clínicas y la evaluación de cada episodio.

1. Estado de aura

- a) Estado de aura somatosensorial
- b) Estado de aura visual
- c) Estado de aura aditivo
- d) Estado de aura olfatorio
- e) Estado de aura psíquico
- f) Estado de aura autonómico
- g) Estado de aura abdominal

2. Estado autonómico

3. Estado discognitivo

4. Estado dialéptico (falta o disminución de la capacidad de respuesta que no es causada por alteraciones motoras, hay amnesia del episodio).

5. Estado de delirio

6. Estado afásico

7. Estado motor

- a) Estado motor simple
- b) Estado tónico
- c) Estado de espasmos epilépticos (son contracciones de músculos proximales y axiales, causando repentina flexión o extensión del tronco y/o las extremidades)
- d) Estado versivo
- e) Estado mioclónico
- f) Estado clónico
- g) Estado tónico-clónico
- h) Estado motor complejo
 - i) Estado motor automático (movimientos complejos de boca, lengua o segmentos distales de manos, clásicamente denominados «automatismos»)
 - j) Estado hipermotor (movimientos complejos de segmentos proximales de las extremidades y tronco, a menudo apareciendo violentos; son producidos por la activación de la corteza cingulada basal o estructuras frontales)
- k) Estado gelástico
- l) Estado especial (diferentes tipos de fenómenos motores negativos o inhibitorios)
- m) Estado atónico (pérdida del tono muscular)

n) Estado astático (caídas repetidas, se aplica cuando la causa de éstas no es clara)

o) Estado hipomotor (detención o disminución de actividad motora espontánea. Sólo debe aplicarse cuando el enfermo no es capaz de describir el fenómeno)

p) Estado acinético (incapacidad para realizar movimientos voluntarios)

q) Estado mioclónico negativo (fenómenos repetidos y breves –<500 ms– de actividad tónica, sin evidencia, un evento mioclónico predecesor, a menudo provocado por el inicio de un movimiento o de una postura).

La propuesta anterior obliga a hacer una reflexión sobre el concepto de aura, que para efectos de esta propuesta se refiere a ciertos tipos de estado epiléptico, donde se incluyen sólo sensaciones subjetivas, sin ninguna manifestación clínica objetiva; por lo general, son breves y preceden a otros fenómenos clínicos. Cuando son lo suficientemente prolongados para satisfacer la definición de estado epiléptico, se les denominará estado epiléptico de «aura». Estos fenómenos pueden ocurrir sin cambios en el EEG; sin embargo, con el fin de evitar la confusión de eventos no epilépticos, es imprescindible que para clasificar una sensación subjetiva como el estado epiléptico, ésta se vincule temporalmente con un evento eléctrico demostrable por EEG.

Hay dos tipos de SE parcial complejo bien definidos, tanto desde el punto de vista clínico como eléctrico:³

1. Crisis parciales clásicas, frecuentemente repetitivas, estado confusional (*delirium*) mental o afectivo prolongado, recuperación intericta de la conciencia hasta casi la normalidad, y foco electroencefalográfico temporal unilateral o bilateral.

2. Ciclos recurrentes con dos fases distinguibles entre sí; una, caracterizada por estados crepusculares continuos con respuestas parciales del paciente con o sin impedimento del lenguaje y electroencefalograma lento bilateral; la otra, consistente en cuadros de amnesia con automatismos o conducta psicótica, interrumpidos por episodios de mirada al vacío, falta total de respuesta, presencia de automatismos orales y electroencefalograma con descargas en áreas temporales.

ETIOLOGÍA

Las causas del SE dependen de varios factores, entre ellos la edad y el grupo de población estudiada, así como el lugar donde se realiza la encuesta. La mayor parte de la información al respecto proviene de los países desarrollados (a excepción de una publicación del INN y N) que si bien no es completamente aplicable en nuestra población es muy orientadora.

En relación con los grupos de edad, las causas de SE son diferentes y de su conocimiento podrán surgir conductas diagnósticas y terapéuticas apropiadas; es pertinente tener en cuenta que en términos generales, esta entidad tiene una mortalidad de 20% en promedio, por lo que detectar rápidamente la causa del mismo es prioritario para abatir su morbimortalidad (*cuadro I*).²⁰

Un aspecto que siempre deberá considerarse ante un paciente con SE, es si existe el antecedente de epilepsia, ya que en este grupo de enfermos la búsqueda es de factores precipitantes más que de causas (*cuadro II*) sin perder de vista que no están exentos de tener problemas relacionados a las causas generales del SE.

Hauser y colaboradores propusieron una clasificación etiológica del SE:¹

1. Sintomático agudo: cuando existe SE dentro de la primera semana de iniciada una alteración neurológica aguda como trauma craneoencefálico (TCE), neuroinfección, enfermedad vascular cerebral (EVC), encefalopatía difusa aguda y trastornos tóxico-metabólicos (alcohol o supresión de medicamentos).

a) Sintomático progresivo: SE en pacientes con enfermedades degenerativas.

2. No provocado

a) Sintomático remoto: SE después de una semana de iniciada alguna agresión neurológica.

b) Idiopático/criptogénico: Sin causa demostrada, pero que se intuye que ésta existe.

En la revisión de Rochester, Minnesota (1965-1984), se encontró que el 50% de los casos estuvieron relacionados a un proceso neurológico agudo, clasificándose como sintomático agudo (encefalopatía anóxica 20%, infección del sistema nervioso central (SNC) 17% y EVC 17%); 42% fue de etiología no provocada (idiopático/criptogénico 17%, sintomático remoto 47% y sintomático progresivo 20%) y 8 % fue de etiología febril que algunos autores consideran como sintomática aguda.¹⁵

En las personas jóvenes y en la niñez las causas más comunes de SE son el uso y abuso de medicamentos y drogas ilegales. Los fármacos más comúnmente involucrados son las anfetaminas, sobredosisificación de antiepilépticos, alcaloides de belladona, alcanfor, monóxido de carbono, cocaína, cianuro, antidepresivos tricíclicos, agentes hipoglucemiantes, plomo, lidocaína, organofosforados y teofilina. En términos generales, los pacientes con SE por EVC, y particularmente con encefalopatía anoxoishémica, tienen un pronóstico más sombrío a diferencia de aquéllos cuyo origen son las dosis bajas de antiepilépticos o el abuso de alcohol.²¹

En nuestro país se han publicado series por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INNN), en el que las causas más frecuentes de SE fueron 30% por lesiones perinatales, 20%

Cuadro I. Causas más frecuentes del estado epiléptico de acuerdo con el grupo etario.

Niños	Trauma obstétrico
	Trauma craneoencefálico
	Trastornos hidroelectrolíticos
	Hipoglucemia
	Enfermedades por almacenamiento
Adultos	Neuroinfección
	Suspensión de tratamiento antiepiléptico
	Supresión alcohólica
	Tóxicos
	Trauma craneoencefálico
Ancianos	Enfermedad vascular cerebral
	Neuroinfección
	Enfermedad vascular cerebral
	Fármacos
	Tumores del SNC
	Trauma craneoencefálico
	Tóxicos
	Desequilibrio hidroelectrolítico
	Neuroinfección

Cuadro II. Causas más frecuentes del estado epiléptico en enfermos con diagnóstico de epilepsia.

Suspensión de drogas antiepilépticas
Interacción farmacológica con antiepilépticos
Enfermedades intercurrentes
Deprivación del sueño
Ingesta de alcohol o estimulantes del SNC
Trauma craneoencefálico
Desequilibrio hidroelectrolítico
Hipoglucemia

por cisticercosis intracraneal, 7% EVC, 5%TCE, neurolúes 5%, idiopáticos 30%, esclerosis tuberosa 5% y tumores intracraneales 2,5%.³

FISIOPATOLOGÍA

La actividad epiléptica se define como una descarga eléctrica anormal, hipsincrónica y anárquica de un grupo de neuronas, que una vez iniciada es autolimitada por mecanismos no plenamente dilucidados.²²⁻²⁴

De los modelos experimentales de la epileptogénesis se han podido demostrar algunos mecanismos involucrados; los más prominentes ya mejor conocidos son:^{21-23,25,26}

- a) Alteraciones en el ambiente iónico celular, tales como pérdida en las concentraciones y balance principalmente de Ca^+ y K^+ extra e intracelular, respectivamente, así como en el Na^+ , lo que resulta en una permeabilidad alterada de la membrana neuronal.
- b) Por un lado, exagerada actividad excitatoria de neurotransmisores (NT) en relación con una mayor secreción de aspartato y glutamato dependientes de la entrada de Ca^+ , que actúan sobre receptores ionotrópicos y metabotrópicos, de los cuales el N-metil-D-aspartato es el que se ha relacionado más con las crisis epilépticas; por otro lado, existe una disminución de la actividad y/o concentración del ácido gamma amino butírico (GABA).
- c) Cambios estructurales en las neuronas caracterizadas por pérdida de las espinas dendríticas y la presencia de brotes axonales.

Sin embargo, a la luz de las nuevas investigaciones, existen otros fenómenos inmersos en la conducta epiléptica neuronal, como:

- a) La participación de la glía. Tomando en cuenta su papel fisiológico en los equilibrios hídrico, iónico y de los neurotransmisores de origen neuronal y glial en el microambiente neuronal.²⁷
- b) El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son dos eventos que participan desfavorablemente en la propagación y perpetuación de la actividad epiléptica.²⁸
- c) La participación de disfunción de la barrera hematoencefálica como promotor y coparticipante de la permeabilidad de sustancias proinflamatorias que exacerban los fenómenos excitatorios.²⁹

El análisis del comportamiento de las neuronas epilépticas en modelos experimentales nos ha dado mucha información. Se sabe que estas neuronas muestran un comportamiento eléctrico muy particular denominado desplazamiento despolarizante paroxístico (fenómeno eléctrico repentino de alto voltaje y larga duración); las neuronas que se ajustan a este comportamiento son pocos miles y suelen no tener una traducción clínica, pero pueden ser detectadas por estudios de EEG de superficie. Este grupo neuronal se encuentra delimitado por un cerco inhibitorio conformado por neuronas con altas concentraciones de GABA e hiperpolarizadas. La quiebra de esta inhibición circundante es lo que produce la transformación a un evento clínico y su propagación depende de las fibras de conexión, en tanto que su generalización depende de la participación del tálamo y de las fibras tálamo-corticales.³⁰

Como se mencionó, las crisis epilépticas suelen ser autolimitadas, lo cual se ha atribuido a la participación de eventos endógenos compensatorios que promueven la culminación de una crisis epiléptica. Entre éstos, podemos mencionar el «reacomodo» iónico y de sustancias NT o neuromoduladores como el GABA y la adenosina. Así mismo, se ha implicado la participación muy activa de algunas estructuras encefálicas como la sustancia reticular del tallo cerebral, el núcleo estriado y el cerebelo. Todos estos eventos restablecen el cerco inhibitorio; lo más sobresaliente de este conocimiento es que el cese de un fenómeno epiléptico clínico es un proceso sumamente activo.²¹⁻²³

Ahora el punto a dilucidarse, es por qué en personas en estado epiléptico estos mecanismos compensatorios no se echan andar o por qué son insuficientes. He aquí un hecho de observación relevante: la mayoría de los pacientes que presentan un SE están sujetos a una agresión neurológica aguda y a menudo grave, lo cual puede explicar al menos, en parte, una merma en la eficiencia de los mecanismos homeostáticos que regularmente suprimen una actividad eléctrica anormal, ya sea porque se modifique la permeabilidad de la membrana neuronal, la regulación inhibitoria resulte insuficiente o exista interrupción anatómica o funcional de las conexiones entre las estructuras centroencefálicas y la corteza cerebral y más probablemente una combinación de todas ellas. Si bien la pérdida neuronal durante una crisis epiléptica autolimitada no está plenamente demostrada, los cambios histopatológicos encontrados en pacientes con cri-

sis prolongadas y SE son similares a los modelos de hipoxia difusa, donde los hallazgos predominan en las áreas encefálicas más susceptibles (hipocampo, ganglios basales, células de Purkinje del cerebelo y la corteza cerebral).³¹⁻³³

La disminución del flujo sanguíneo cerebral parece ser el punto crítico en estos enfermos, que asociada a la actividad muscular generalizada durante la fase tónica de una crisis, la depresión respiratoria, la congestión de la vía aérea por exceso de secreciones, broncoaspiración, etc., coparticipan en acrecentar el daño encefálico. La hipoxia misma puede generar finalmente disfunción de los centros respiratorios y de la regulación autonómica central con las repercusiones clínicas que comprometen la vida del enfermo. Uno de los cambios sistémicos más temibles es la rhabdomiólisis por hiperactividad muscular, lo cual condiciona la mioglobinuria y necrosis tubular renal.³⁴

TRATAMIENTO

Puesto que el daño neuronal y el pronóstico depende del tiempo del SE, se recomienda que las acciones a seguir se realicen con rapidez y eficacia a fin de evitar complicaciones y secuelas.^{23,35}

Cuando se trata de SE convulsivo generalizado es importante encaminar nuestras acciones para lograr las siguientes metas:¹⁸

- Terminar la sobreactividad eléctrica en menos de 30 minutos de iniciado el evento.
- Prevenir recurrencias, corrigiendo los factores precipitantes.
- Mantener un adecuado aporte de oxígeno.
- Lograr un balance metabólico adecuado.
- Realizar un diagnóstico oportuno y rápido del tipo de crisis.

El fármaco ideal para el manejo del SE debería tener las siguientes propiedades:^{36,37}

- Efectivo para todo tipo de crisis.
- Administración por vía parenteral.
- Potente: eficaz a dosis pequeñas.
- Seguro: sin efectos sobre la función respiratoria, la conciencia o sistémicos.
- Con buena penetración en el SNC.
- De distribución amplia.
- Con un tiempo medio de eliminación corto.
- De administración oral para el manejo crónico del enfermo.

Desafortunadamente esta «droga ideal» no existe, pero a cambio se dispone de algunas que ofrecen una aceptable utilidad clínica para el manejo de estos enfermos.³⁵

El tratamiento inicial siempre debe incluir medidas generales de soporte vital. Por un lado, mantener la vía aérea permeable, conservar presión arterial y circulación sanguínea adecuadas. Estos pacientes deben manejarse en una unidad de cuidados intensivos, ya que se deben monitorizar continuamente sus constantes vitales. Por otro lado, un buen número de ellos requerirán apoyo ventilatorio mecánico, ya sea por la causa que condicionó el SE o bien por el efecto de los fármacos.^{38,39}

El protocolo recomendado por la Fundación Americana de Epilepsia, así como por la ILAE es:

Iniciar con diazepam por vía endovenosa a dosis de 2 mg/min hasta el control de las crisis sin sobrepasar una dosis total de 20 mg.

Continuar o asociar fenitoína (PHT) 20 mg/kg (dosis de impregnación) por vía intravenosa (IV) a una velocidad no mayor de 50 mg/min, siempre con monitoreo cardíaco, ya que puede causar arritmias cardíacas graves, principalmente en ancianos. Es necesario disponer de un catéter central, ya que la PHT produce irritación local con la consecuente flebitis.

Si persiste el SE se debe usar fenobarbital a dosis de 20 mg/kg, y si en 60 minutos no se ha controlado se debe inducir coma barbitúrico (*cuadro III*).

Walsh y Delgado Escueta¹⁷ publicaron un protocolo de manejo que incluye una serie de acciones y sus tiempos (*cuadro III*). Si el SE persiste, se debe realizar intubación endotraqueal e iniciar fenobarbital (IV) 20 mg/kg a una velocidad de 100 mg/min. Si se utilizaron benzodiazepinas previamente, habitualmente se requerirá asistencia ventilatoria.

Si el SE persiste, usar dosis anestésicas de barbitúricos, con apoyo de la función respiratoria y cardiovascular:

- Pentobarbital (IV) a dosis de 15 mg/kg al pasar una hora o hasta que el SE ceda; continuar con una infusión de mantenimiento de 1-2 mg/kg/h.
- Tiopental 2 mg/min en solución salina normal por 30-60 minutos; reducir la dosis a 0.5 mg/min cuando las crisis se hayan controlado.

Este protocolo nos parece muy útil y práctico; sin embargo, vale hacer algunas consideraciones: la primera, es que nosotros preferimos iniciar al mismo tiempo una benzodiazepina con DFH, esto en razón de que las benzodiazepinas tienen una vida

media corta cuando se administran por vía endovenosa, y por tanto, se requiere de un fármaco que pueda actuar a largo plazo. La segunda, es que los efectos depresores de las benzodiazepinas no son potenciados sustancialmente por la PHT, y finalmente, la PHT es un medicamento que se puede utilizar en forma crónica cuando el paciente así lo requiere; otra consideración es que en muchos estudios el lorazepam ha demostrado superioridad al diazepam para el manejo del SE, fundamentalmente en virtud de que su vida media es más larga; sin embargo, este medicamento no está siempre disponible en México para su administración parenteral.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS SOBRE FÁRMACOS ÚTILES EN EL MANEJO DE SE

Con fines didácticos y con base en su utilidad clínica y sus propiedades farmacológicas, las drogas antiepilépticas se han dividido en: antiepilépticos de primera, segunda y tercera líneas.

Cuadro III. Pasos en el control de SE no refractario.

Tiempo en minutos	Acciones
0-5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asegurar una función cardiovascular adecuada 2. Vía aérea permeable, si es necesario 3. Administrar O₂ 4. Verificar el tipo de crisis 5. Colocar un catéter venoso y tomar muestra para: glucosa, urea, electrolíticos séricos, niveles de anti-convulsivos u otras sustancias, gasometría arterial 6. Monitoreo de respiración. Tensión arterial y cardíaca, si es posible EEG
5-10	Iniciar la infusión de una solución salina normal con 100 mg de tiamina. Infundir 50 cm ³ de solución glucosada al 50%
10-20	Administrar: lorazepam 0.1 mg/kg o 2mg/min IV o diazepam 0.2 mg/kg o 2 mg/min IV; éste se puede repetir después si el SE persiste
20-60	Si el SE persiste, iniciar PHT 15-20 mg/kg IV a una velocidad no mayor de 50mg/min. Nunca administrar en solución glucosada, ya que se precipita la PHT. Si se utilizó esa solución, se debe purgar el catéter con solución salina normal y realizar monitoreo cardíaco y TA durante la infusión
50+	Si con 20 mg/kg de PHT el SE persiste, dar una dosis adicional de 5 mg/kg hasta una dosis total máxima de 30 mg/kg

Antiepilépticos de primera línea

Diazepam. La mayoría de los expertos lo consideran de primera elección en el manejo del SE. El inicio de su acción farmacológica es rápido, con vida media corta y tiene un efecto potente sobre el sistema nervioso central. Su mecanismo de acción depende de la interacción con la subunidad gamma del multirreceptor GABA-A, con lo cual aumenta los efectos inhibitorios; altera la liberación de neurotransmisores excitadores (aspartato y glutamato) y bloquea la recaptura de calcio. Sin embargo, tiene efectos secundarios importantes en la función respiratoria y sobre la tensión arterial (hipotensión). Por vía parenteral se recomienda la dosis de 0.15 a 0.20 mg/kg con una velocidad de infusión de 2-5 mg por minuto hasta que cedan las crisis o hasta que la dosis total sea de 20 mg. Se ha demostrado que a los 3 minutos se controla un 33 % de los casos de SE, y a los 5 minutos un 80%. Por tener una vida media tan corta se recomienda una segunda o tercera aplicación a los 20 o 30 minutos.^{18,40}

También se puede administrar por infusión parenteral: colocando 25 mg de diazepam en 250 cm³ de solución glucosada para pasar a razón de 8-9 mg por hora y mantenerlo por un lapso de 2 h después de haber cedido la crisis. En los pacientes pediátricos también se puede utilizar por vía rectal a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg diluida en solución por enema 1:1. Actualmente está teniendo cada vez más auge el uso del midazolam, sobre todo en pacientes pediátricos que son refractarios a las medidas antes mencionadas, en infusión a dosis de 2.0 mg/kg/min.^{41,42} También existen algunos reportes del uso de midazolam en *spray* nasal con buena tolerancia y seguridad.⁴¹

Fenitoína (PHT). Es la droga de elección para el SE de tipo tónico-clónico generalizada, ya que ha demostrado controlar hasta un 90% de las crisis. Tiene una vida media de 12 horas y es muy liposoluble, lo que le permite penetrar bien al sistema nervioso central. Cuando se administra por vía parenteral tiene un efecto máximo a los 10 minutos. Su mecanismo de acción está en relación con la interferencia de la conductancia iónica del sodio con lo cual disminuye la excitabilidad de la membrana neuronal y la propagación de la actividad eléctrica.

La dosis recomendada para SE es de 15 a 20 mg/kg a una velocidad de infusión no mayor de 50 mg/min. No se debe administrar en solución glucosada, ya que precipita en ella. La proporción debe ser de 5 mg por 1 cm³ de solución salina.^{3,43}

Fosfenitoína. Es un derivado de la fenitoína que se ha utilizado recientemente en el manejo del SE. Tiene ciertas ventajas sobre la fenitoína, ya que puede ser administrado por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV), y la velocidad de infusión puede ser de hasta 150 mg/min, ya que los efectos secundarios cardiovasculares son menores, haciendo más tolerable esta droga. El resto de propiedades farmacológicas e indicaciones clínicas prácticamente son las mismas que para la fenitoína.⁴⁴

Antiepilépticos de segunda línea

Fenobarbital. Es un medicamento que se utiliza cuando los antes mencionados no han funcionado; su efecto anticonvulsivo es bueno; sin embargo, por tener un importante efecto depresor de la función respiratoria, se recomienda la intubación orotraqueal o nasotraqueal previa a su administración intravenosa. El mecanismo de acción está en relación con el acoplamiento con la fracción alfa del multireceptor GABA-A; también interfiere con la conductancia iónica del sodio y calcio y la secreción de neurotransmisores excitadores dependientes de calcio. Su presentación es en ampulas de 2 ml con 330 mg de fenobarbital. Se debe aplicar por vía intravenosa a dosis de 20 mg/kg a una velocidad máxima de infusión de 100 mg/min.⁴³⁻⁴⁵

Antiepilépticos de tercera línea

Levetiracetam y lacosamide. Ambas drogas se incluyeron para el tratamiento de SE en 2006 y 2008, respectivamente; la aceptable tolerancia, falta de efectos sedantes y una farmacocinética lineal los hace medicamentos promisorios; sin embargo, requerimos de mayor nivel de evidencias para definir su papel final en el manejo del *status epilepticus* (SE).⁴⁶

Paraldehído. Polímero cíclico de acetaldehído. Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, oral o rectal. Por vía intravenosa se recomienda: en solución al 4% (20 cm³ de paraldehído en 480 cm³ de solución salina a dosis de 0.1 a 0.2 cm³ por kg cada 2-4 horas o en goteo continuo a razón de 3.75 cm³/kg/h.³

Lidocaína. La dosis inicial en bolo es de 0.7 a 3 mg/kg a una velocidad de infusión de 25 mg/min. La dosis de mantenimiento es de 0.01 a 0.16/kg/min a una velocidad de 2-3 mg/min. Este medicamento tiene utilidad en los casos refractarios, así como en pacientes pediátricos.^{42,46}

Anestésicos. Si después de 60 minutos de iniciada su administración las crisis no han cedido,

se recomienda el uso de anestésicos de acción rápida como el pentobarbital sódico, a dosis de impregnación de 5-20 mg/kg con una velocidad de infusión de 25 mg/min hasta que cedan las crisis. La dosis de mantenimiento es de 1-2 mg/kg/h.^{46,47}

PRONÓSTICO

El pronóstico del SE depende del lugar de origen de la publicación, la causa del SE, la edad del enfermo y el tipo de crisis. Actualmente con los avances en las medidas terapéuticas y el acortamiento del evento con la administración oportuna de medicamentos, la mortalidad ha disminuido de manera importante. Reportes realizados por Aminnof y Hauser mencionan que la letalidad relacionada directamente al SE continuo es de 2% y que la mortalidad causada por otros factores que no hayan sido las crisis es de 16% aproximadamente.^{3,5,48}

La edad de presentación del SE es un factor muy trascendente para el pronóstico: los niños tienen un mejor pronóstico para la sobrevida; en ellos la tasa de mortalidad es más baja y se asocia con mayor frecuencia a lesiones neoplásicas en el sistema nervioso central; en cambio, en el paciente adulto mayor de 60 años, las infecciones, hemorragias cerebrales y la anoxia/isquemia son más comunes y también se relacionan a mayor mortalidad.⁴⁹

Por un lado, en lo que respecta al tipo de crisis en estudios experimentales en ratas, se ha demostrado que existen áreas específicas que tienen mayor susceptibilidad para sufrir daño por anoxia, particularmente el área CA1 del hipocampo; por otro lado, esta región es altamente susceptible para generar una respuesta epiléptica. Se cree que ésta es una de las principales razones para explicar las secuelas del SE de tipo parcial complejo.^{9,50}

Los pacientes que sin antecedentes de epilepsia presentan un SE, tienen una mayor tasa de mortalidad en relación con aquellos enfermos epilépticos crónicos que en el transcurso de la epilepsia desarrollan SE. Esto probablemente esté en relación con que en el primer grupo las causas de SE más frecuentes son lesiones neurológicas agudas, y en el segundo grupo, el factor es la suspensión del tratamiento o la exposición a factores precipitantes de crisis (ayunos prolongados, privación de sueño, ingesta de alcohol, etcétera).^{3,50}

En síntesis, el control inmediato del SE y la detección oportuna de la causa son fundamentales, pues repercuten directamente en su morbimotalidad. 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.

CONCLUSIONES

1. El SE es una urgencia neurológica.
2. El SE se puede presentar en cualquier grupo etario.
3. Las causas del SE son múltiples y difieren de acuerdo con la edad de los enfermos y a la población estudiada.
4. Existen varias hipótesis para explicar la perpetuación de una actividad epiléptica, pero aún no se ha logrado una comprensión cabal de su fisiopatología.
5. El tratamiento debe instituirse de manera rápida y efectiva en una unidad especializada y por personal médico capacitado en el manejo de estos enfermos.
6. El pronóstico depende de la causa del SE, la edad del paciente y la duración del SE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA. Status epilepticus; frequency, etiology and neurologic sequelae. In: Delgado Escueta AV, Wajterlain CG, Treiman DM, Porter RJ. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. New York: Raven Press 1982:3-14.
2. De Lorenzo RJ. Status epilepticus. Concepts in diagnosis and treatment. *Semin Neurology* 1990;2:296-405.
3. Otero-Siliceo. Status epilepticus. En: Velasco Fera A, Martínez Muñoz D, Rubio Donadieu F. Epilepsia, aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México: INNN-UNAM 1997:230-257.
4. Hunter R. Status epilepticus: history, incidence and problems. *Epilepsia* 1959;1:162-188.
5. García Ramos GS, Niño-Cruz JA. Estado epiléptico. En: Estañol-Vidal B, Ramiro HM. Temas de Medicina Interna. Terapéutica neurológica. México, ed. Mc Graw Hill, 1996;4(4):807-817.
6. Treiman DM, DeGiorgio CM, Salisbury SM, Wickboldt CL. Subtle generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1984;25:653.
7. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.
8. De Lorenzo RJ, Towne AR, Ko D, Driscoll S. Mortality and seizure duration in status epilepticus. *Ann Neuro* 1987;22:132-135.
9. Kälviäinen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalized convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs* 2005;19(9):759-768.
10. Commission for the control of Epilepsy and Its consequences. Plan for nationwide Action on Epilepsy. Bethesda. US: Department of health, education and welfare, 1997.
11. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40(suppl 2):9-13.
12. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL. Low mortality and morbidity of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:23-325.
13. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers F, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-742.
14. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond Virginia. *Neurology* 1996;446:1029-1035.
15. Delgado-Escueta A, Tulio-Medina M, Durón-Martínez R. Status epilepticus: Epidemiología, clasificación y tratamiento. En: Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología; del 15 de octubre al 30 de noviembre de 1998. Disponible en: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/epilepsia-9.html>
16. Delgado Escueta AV, Bajorek JG. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and rational management. *Epilepsia* 1982;234(suppl 1):529-541.
17. Walsh G, Delgado-Escueta AV. Status epilepticus. In: Devinsky O. Neurology clinics, epilepsy I: diagnosis and treatment. W. B. Saunders comp 1993;11: 835-839.
18. Shorvon S. The classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005;7:1-3.
19. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology : report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
20. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4):127-138.
21. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010;67:931-940.
22. Brailowky S, Silva-Barrat C, Naquet R. Elementos fisiopatológicos de las epilepsias: aportes recientes de la investigación experimental. *Salud Mental* 1989;12:53-62.
23. Hallak M, Irtenkauf AS, Janusz C, Cotton D. Stimulation and inhibition of NMDA receptors in rats. Developing a seizure model. *AJGO* 1993;169:695-699.
24. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 9):73-79.
25. Bozzi Y, Casarosa S, Caleo M. Epilepsy as a neurodevelopment disorder. *Front Psychiatry* 2012;3:19.
26. Briggs SW, Galanopoulou AS. Altered GABA signaling in early life epilepsies. *Neural Plast* 2011;2011.
27. Losi G, Cammarota M, Carmignoto G. The role of astroglia in the epileptic brain. *Front Pharmacol* 2012;3:1-13.
28. Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, de Abreu RN, Chaves EM, do Vale OC, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cell Longev*, 2012.
29. Friedman A, Heinemann U. Role of blood-brain barrier dysfunction in epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV. Source Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, 2012.
30. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Crisis epilépticas y epilepsias. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencias*. Madrid: Ed. McGraw Hill Interamericana de España, 2001:910-935.
31. Wasterlain CG, Fujikawa DJ, Larroy P. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(suppl 1):37-57.

32. Meierkord H, Weishman U, Niechaus L, Lechman R. Structural consequences of status epilepticus demonstrated with serial magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand* 1997;96:127-132.
33. Engrand N, Crespel A. Pathophysiologic basis of status epilepticus. *Rev Neurol* 2009;165:315-319.
34. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 1):37-53.
35. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 2):23-30.
36. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD003723.
37. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17(3):348-355.
38. Walker IA, Slovis SM. Lidocaine in treatment of status epilepticus. *Acad Emerg Med* 1997;4:918-922.
39. Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 200;63:640-647.
40. Kendall JL, Reynolds M, Goldberg R. Intranasal Midazolam in patients with status epilepticus. *Ann E M* 1997;29:415-417.
41. Lal Koul R, Raj Aithala G, Chaco A, Joshi R, Selfy Eubaly M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch. of disease in childhood* 1997;76:445-448.
42. Leppik JE, Derivan AT, Homan RW. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452-1454.
43. Leppik JE, Boucher BA, Wilder BJ. Pharmacokinetics and safety of a phenytoin prodrug given IM or IV in patients. *Neurology* 1990;40:456-478.
44. Eriksson K, Keränen T, Kälviäinen R. Fosphenytoin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:695-701.
45. Walker IA, Howard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsh NP. Diagnosis and treatment of status epilepticus on neurological intensive care unit. *QJM* 1996;12:912-920.
46. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011;52(Suppl 8):35-38.
47. Lowenstein DH, Aminoff M J, Simon R. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology* 1988;38:395-400.
48. Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2011;52:1849-1856.
49. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004;11:800-810.
50. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):611-615.

Correspondencia:

Dra. Silvia García
Coordinación de Investigación,
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
Av. Coyoacán, Félix Cuevas 540.
Col. Del Valle, 03100, México, D.F.
Tel: 52003530.
E-mail: rolasil@yahoo.com.mx