

**Revista de  
Neuro - Psiquiatría**

Revista de Neuro-Psiquiatría

ISSN: 0034-8597

revista.neuro.psiquiatria@oficinas-  
upch.pe

Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Perú

Villafuerte Espinoza, Mirla Vanessa; Toro, Juan Enrique; Burneo, Jorge Guillermo  
Actualización en el manejo del estado epiléptico.

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 75, núm. 4, 2012, pp. 129-138

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372036942004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Actualización en el manejo del estado epiléptico.

## Update on the management of status epilepticus.

Mirla Vanessa Villafuerte Espinoza<sup>1</sup>, Juan Enrique Toro<sup>2</sup>, Jorge Guillermo Burneo<sup>3</sup>

### RESUMEN

El Estado Epiléptico (EE) es una emergencia médica, que requiere intervención de forma inmediata para disminuir la morbilidad asociada. Esta incluye el uso de medidas de soporte vital, y un tratamiento específico cuyo objetivo es detener todas las crisis ya sean clínicas o electrográficas y prevenir su recurrencia. En el presente manuscrito revisamos lo más relevante del tratamiento farmacológico en cada estadio del EE y las medidas generales concomitantes, para un manejo adecuado.

**PALABRAS CLAVE:** Crisis epilépticas, crisis refractarias, epilepsia, estado epiléptico, tratamiento.

### ABSTRACT

Status Epilepticus is a medical emergency requiring immediate intervention to decrease morbidity and mortality. This includes the use of life support measures and specific treatment aimed at stopping all crises either clinical or electrographic and prevents its recurrence. In this manuscript we review the most relevant of drug treatment at each stage of the Status Epilepticus and the concomitant general measures for proper management.

**KEYWORDS:** Seizures, refractory seizures, epilepsy, status epilepticus, treatment.

### INTRODUCCIÓN

El año 1981 la Liga Internacional de la Lucha contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) definió al Estado Epiléptico (EE) como las crisis con duración prolongada o que se repiten con una frecuencia que impide la recuperación de la conciencia entre ellas (1). Luego de doce años la ILAE decidió darle un límite de tiempo con duración de actividad epiléptica continua mayor de 30 minutos (2).

La definición de Estado Epiléptico ha cambiado, la duración de las crisis considerada de riesgo se han ido reduciendo y actualmente incluye todas las crisis que duran más de cinco minutos, o crisis discretas con

recuperación incompleta de la conciencia (3,4). La definición excluye a los menores de 5 años, ya que en este grupo las crisis pueden ser más prolongadas. Con esta actitud, se desea que no se demoren las medidas terapéuticas urgentes que permitirían disminuir la morbi-mortalidad asociada al EE (5).

Cerca de 40 % de los EE ocurren en personas con diagnóstico de epilepsia, con una incidencia de 41 por 100 000 individuos para todas las edades. Si bien ocurre en todas las edades, es más común en niños menores de 1 año y en aquellos mayores de 60 años. El riesgo de que ocurra el estado epiléptico en adultos mayores, es de 3 a 10 veces mayor que en los jóvenes (6).

<sup>1</sup> Servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. Essalud. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Neurología del Hospital III Essalud Chimbote, Red Asistencial Ancash. Chimbote, Perú.

<sup>3</sup> Profesor Asociado de Neurología, Programa de Epilepsia, Western University. London Health Sciences Center. Ontario, Canadá.

La mayoría de los estudios evalúan la mortalidad dentro de los 30 días de ocurrido el episodio; siendo ésta del 22%. Existen 3 factores independientes que predicen mortalidad en el EE: Edad mayor de 60 años, duración del EE mayor a una hora y la etiología del EE. Si bien es cierto, en el grupo de pacientes mayores de 60 años, la mortalidad es del 39%, la mortalidad en mayores de 80 años es cerca del 50%; por otro lado, el riesgo de mortalidad para EE que dura más de una hora es 10 veces mayor que el de menos de 1 hora; y finalmente, con respecto a la etiología, la anoxia cerebral se encuentra asociada con alta tasa de mortalidad (6).

El EE puede afectar a personas con diagnóstico de epilepsia o ser el debut del desorden epiléptico; por lo tanto, todos los médicos que atienden urgencias deben estar familiarizados con un protocolo de manejo adecuado del EE, ya que una intervención inadecuada puede tener consecuencias irreparables (7).

## TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO

El objetivo del tratamiento es detener todas las crisis, ya sean clínicas o electrográficas, y prevenir su recurrencia (6). Los diferentes protocolos mencionados en la literatura médica para el tratamiento del EE, lo dividen en 3 estadios: EE temprano, EE establecido y EE refractario (8, 9). En muchos pacientes este régimen de tratamiento es suficiente para controlar las crisis, pero en algunos casos el EE puede continuar o recurrir 24 horas después del inicio de la terapia anestésica; a este otro estadio se le llama EE super-refractario (10). La Figura 1 resume el tratamiento del estado epiléptico.

## TRATAMIENTO EN EL PRIMER ESTADÍO: ESTADO EPILÉPTICO TEMPRANO

En los últimos años, se ha dado mayor interés al tratamiento antes de que el paciente arribe al hospital, ya que así el tratamiento podría ser instituido más rápidamente, con menores riesgos de complicaciones y con mejor éxito. El manejo inicial del paciente con EE debe considerar medidas de soporte vital, como oxigenación adecuada, manteniendo permeable la vía aérea, tomando medidas para evitar la aspiración de secreciones, así como colocar un oxímetro de pulso, asegurar acceso endovenoso, monitorización con electrocardiograma (EKG), medición de glicemia y obtención de muestras sanguíneas para pruebas hepáticas, hemograma, calcio, magnesio, fosfato, niveles de drogas antiepilépticas, troponina y pruebas

toxicológicas, cuando estas últimas sean necesarias. El control de las funciones vitales no debe descuidarse en ningún momento ya que tanto las crisis como los fármacos que se utilizan pueden tener efectos sistémicos graves. En este momento es aconsejable también iniciar la administración de suero salino y administrar tiamina en forma intravenosa (IV) a dosis de 100mg, con 25 gramos de glucosa IV (50 ml de dextrosa 50% ó 250 ml de dextrosa al 10%) si es que se sospecha hipoglicemia (3,6, 7,11).

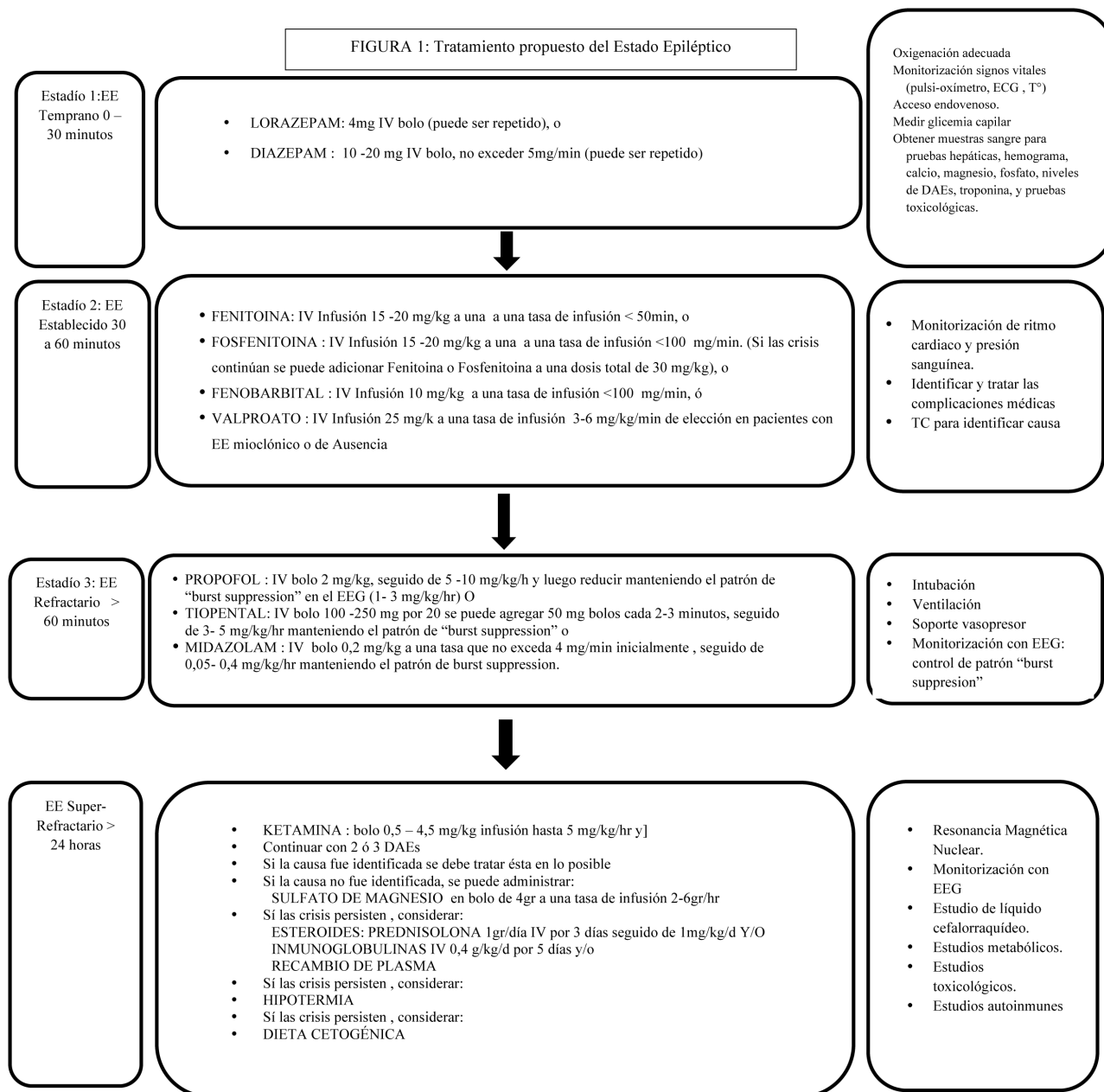
Las benzodiazepinas cumplen un papel importante en este estadio, ya que por su rapidez de acción consiguen controlar 60-80% de los casos (4). Las vías de aplicación a nivel rectal o por mucosas son fáciles de usar por personal no médico, el diazepam a nivel rectal puede ser usado a dosis de 10 a 30 mg y el midazolam por vía intranasal o bucal a dosis de 5 a 10 mg (7). La efectividad del midazolam bucal es de 56% y del diazepam por vía rectal de 27% (12). El midazolam bucal está siendo ampliamente utilizado por el personal paramédico, particularmente en Norteamérica, como tratamiento pre-hospitalario, sobre todo cuando no se dispone de un acceso intravenoso (7).

El diazepam se usa a dosis única de 10 a 20 mg. Esta droga atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su alta solubilidad, pero sus efectos clínicos disminuyen por su rápida distribución sistémica. Por otro lado, el lorazepam tiene una larga duración de acción (12 -24 h) y un bajo riesgo de crisis recurrentes, y es el preferido por su eficacia (6). En un estudio randomizado, doble ciego, con 384 pacientes se evidenció que el tratamiento con lorazepam fue eficaz en 65% de los pacientes, comparado con la eficacia del fenobarbital (58%), del diazepam con la administración adicional de fenitoína (56%) y la administración única de fenitoína (44%); concluyendo que el lorazepam es más eficaz que fenitoína ( $p=0,002$ ), pero no es más eficaz que el fenobarbital o diazepam más fenitoína (13). La ventaja del lorazepam es su fácil administración, a dosis única de 4 mg, pudiéndose repetir una dosis adicional, si la crisis persiste (6, 7, 8). Desafortunadamente, a pesar de la evidencia, el lorazepam no está disponible para el tratamiento del EE en muchos países (14).

## TRATAMIENTO EN EL SEGUNDO ESTADÍO: ESTADO EPILÉPTICO ESTABLECIDO

Si las benzodiazepinas no llegan a controlar las crisis, se debe agregar otro fármaco de diferente mecanismo de acción pues así se mejora la respuesta

## Actualización en el manejo del estado epiléptico.



EE: Estado epiléptico, IV: intravenoso, ECG: Electrocardiograma, T°: Temperatura, DAE: Drogas antiepilepticas, TC: Tomografía cerebral, EEG: Electroencefalograma.

Modificado de 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(10):2802-18.

y el pronóstico. El fármaco de elección en general y salvo algunas excepciones es la fenitoína (PHT), y la fosfenitoína en los lugares en los que se dispone de ella (3).

### **Fenitoína**

Es un fármaco muy efectivo en el tratamiento del EE, pero no puede administrarse con la suficiente rapidez como para constituir una terapia inicial. Penetra fácilmente la barrera hemato-encefálica ya que es liposoluble. Inicia su efecto a los 10 minutos de la administración IV, y es máximo a los 20 minutos, es por ello necesario utilizar mientras tanto, las benzodiazepinas que son de acción más rápida. La fenitoína se administra por vía IV, disuelta en solución salina, a una dosis de 15 a 20 mg/kg y a una tasa de infusión < 50 mg/min en adultos y 1 mg/kg/min en los niños. No es compatible con soluciones glucosadas ya que precipitaría y formaría microcristales (5). La principal ventaja es el menor efecto sedante, sin embargo un número de potenciales efectos adversos pueden ocurrir incluyendo arritmias, aumento del intervalo QT e hipotensión; es por ello importante vigilar el EKG y la presión arterial durante su administración, sobretudo en pacientes mayores de 40 años. Estos efectos particularmente, están asociados a la rápida administración (15). Además, a nivel tisular puede producir daño cuando hay extravasación ya que alguno de los componentes de su vehículo diluyente, como propilenglicol y el etanol con un pH 12,2 son altamente irritantes y puede producir flebitis y en casos severos el “síndrome del guante morado” que se caracteriza por presencia de dolor, edema, y decoloración distal al sitio de colocación IV (16). A pesar de la amplia experiencia que hay con la PHT; generalmente se usa a dosis insuficientes, más bajas de las recomendadas, por miedo a sus efectos adversos, sobre todo al potencial riesgo de complicaciones cardíacas. Sin embargo, se ha comprobado que las complicaciones cardíacas a las dosis a las que suele administrarse no son frecuentes en pacientes sin cardiopatía previa. El riesgo de que el EE no se controle por tratamiento insuficiente supera el riesgo cardíaco y no justifica su uso a dosis bajas (3,13).

### **Fosfenitoína**

Es la prodroga de la fenitoína. Contiene un agregado del grupo fosforil que hace que sea soluble, y con menor pH (17). La fosfenitoína se convierte a fenitoína entre 8 a 15 minutos de administrada y es metabolizada por el hígado (15). La dosis es

equivalente a la de la fenitoína. Esta prodroga aporta una serie de ventajas: permite el uso de soluciones estándar por vía IV; puede administrarse hasta a una tasa de infusión tres veces más rápida que la fenitoína, y de manera segura (100-150 mg/min); se usa la misma dosis que fenitoína; alcanza más rápidamente los picos máximos de fármaco activo no unido a proteínas; y puede utilizarse vía IM sin efectos locales. Así como la fenitoína, la fosfenitoína se usa para crisis parciales y tónico-clónico generalizadas (5). Los efectos locales (flebitis, lesión de tejidos blandos) son casi nulos, pero la toxicidad sistémica es similar en ambas preparaciones, aunque con la fosfenitoína se han descrito parestesias y prurito, ambos relacionados a altas tasas de administración. El costo es mayor que el de la fenitoína, es por ello que en varios hospitales no está disponible (15).

Si las crisis persisten a pesar del uso de benzodiazepinas, se puede adicionar fosfenitoína o fenitoína a dosis total de 30 mg/kg, con un adecuado monitoreo de la frecuencia respiratoria, del ritmo cardíaco y de la presión arterial (6).

### **Valproato**

El valproato tiene un amplio espectro de eficacia y la administración rápida no produce complicaciones cardiovasculares, a pesar de ello la experiencia con valproato por vía IV en el EE es limitada.

Puede ser usado en pacientes con EE mioclónico o de ausencia en vista de su acción farmacodinámica (6, 17). En los últimos 10 años se ha mostrado que el valproato parece ser tan efectivo como la fenitoína o fosfenitoína en quienes no respondieron a las benzodiazepinas (8). La dosis usual efectiva es un bolo de 25 mg/kg a una tasa de infusión de 3-6 mg/kg/min en solución que contenga dextrosa, siendo los efectos adversos más comunes hipotensión y trombocitopenia, que no depende de la tasa de infusión (3, 8).

### **Fenobarbital**

Se ha estado utilizando por muchos años en el tratamiento del EE establecido, como fármaco de tercera línea (después de las benzodiazepinas y la fenitoína) o en algunas condiciones, antes de la administración de fenitoína en pacientes con alteración de la conducción cardíaca o con hipersensibilidad a fenitoína (5). Esto, debido a que en un estudio no encontró diferencias entre fenobarbital, lorazepam, y la combinación de diazepam con fenitoína (13).

Lamentablemente, la administración de un tercer fármaco en el tratamiento del EE ofrece escasos resultados con las posibles consecuencias de una prolongación del EE (5). Es por ello que se plantea evitar la administración de un tercer antiepiléptico y empezar con fármacos para el EE refractario como midazolam, propofol y pentobarbital.

El fenobarbital está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a barbitúricos o personas afectadas de porfiria. Su efecto se ve tan pronto como a los 10 a 30 minutos y puede durar hasta más de 48 h. Su dosis es de 10 mg/kg, a un ritmo de infusión de 100 mg/min en adultos y 50 mg/min con especial cuidado en niños. Puede incrementarse la dosis en 10 mg/kg cada 30 minutos, hasta que cedan las crisis o se presente hipotensión (5). Los efectos adversos del fenobarbital consisten en depresión respiratoria e hipotensión. La depresión respiratoria es evidente cuando se usa previamente una benzodiacepina y la hipotensión se debe a su efecto vasodilatador y cardiodepresivo; siendo los efectos adversos debidos a su prolongada vida media (17).

Existen otras drogas de segunda línea que se podrían utilizar para el EE, estas son:

#### **Levetiracetam**

A dosis de 20 mg/kg, administrándose a una tasa de infusión <60 mg/min. Existen varios estudios de cohortes, pero no aleatorizados, en diversos tipos de EE. Ellos concluyen que este fármaco tiene muy buena eficacia y además baja toxicidad. Pero, existe la necesidad de contar con un estudio aleatorizado y controlado, para saber con exactitud si esta droga es lo suficientemente efectiva para ser de segunda elección en el manejo del EE. Finalmente, es mucho más cara que las drogas mencionadas anteriormente (3, 8, 9, 18, 19).

#### **Lacosamida**

Ha sido aprobada en Europa y USA en el 2008 como terapia adyuvante en el manejo de crisis parciales. Recientemente, su presentación por vía IV ha sido comercializada (19,20). Su mecanismo de acción es al parecer de inactivación de canales de sodio de acción lenta (21). Su uso en EE es anecdótico. Su dosis de carga, al parecer, es de 400 mg (19, 20). Tanto el levetiracetam como la lacosamida no han sido aún aprobados para el tratamiento del EE en muchos países (9).

### **TRATAMIENTO EN EL TERCER ESTADIO: ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO**

Se define el Estado Epiléptico refractario (EER) como el EE que es refractario después de la administración de drogas de primera y segunda línea luego de los 60 minutos de iniciado el EE (16). Ocurre en cerca del 30% al 44% de todos los pacientes con EE (6, 14) con una mortalidad entre 16 a 23% (14), los cuales deben ser trasladados a Cuidados Intensivos para intubación, ventilación y soporte vasopresor, ya que las drogas que se usarán en este estadio producen depresión respiratoria e hipotensión (6). Las drogas más usadas son los barbitúricos (pentobarbital o tiopental), midazolam y propofol, constituidos fármacos de tercera línea (3). El EER se asocia con causas agudas, severas como encefalitis, accidentes cerebro-vasculares masivos, tumores primarios progresivos cerebrales y últimamente ciertos procesos autoinmunes. Está típicamente acompañado por trastorno de conciencia y el riesgo de epilepsia después de un EE especialmente si es refractario es 3 veces mayor que después de una primera crisis epiléptica sintomática (22).

Es necesario la monitorización continua con EEG para evaluar la respuesta al tratamiento, la cual se da durante la terapia intravenosa continua para controlar las crisis y para titular la dosis del medicamento hasta conseguir el patrón de “burst supresion” (un nivel de anestesia al cual la actividad epiléptica es usualmente controlada) y durante la retirada del medicamento. Sin embargo el factor limitante, es la falta de equipo de EEG portátil en muchas unidades de cuidados intensivos. En los pacientes que se han tratado hasta conseguir el patrón de burst supresion del ritmo de fondo en el EEG la oportunidad de sobrevivencia es mayor (6, 19, 23).

#### **Midazolam**

Es un fármaco de corta duración de acción y que ha sido usado como tratamiento de primera línea. Su vida media es corta después del primer bolo e incrementa a 6-50 h después de la administración prolongada. Es por ello que la dosis de administración necesita ser constantemente incrementada para mantener una acción farmacológica constante. La dosis de carga es de 0,2 mg/kg, seguido por una infusión de 0,05 a 0,4 mg/kg/h. Es usado como monoterapia o en combinación con propofol, y una ventaja sobre los otros dos grupos es la disponibilidad de un antídoto que es el flumazenilo (9, 17, 19, 22). El patrón de “burst



suppression” es difícil de alcanzar con midazolam (9).

### Propofol

Es un agonista GABA<sub>A</sub> como el midazolam, con inmediata supresión de las crisis después de la infusión de un bolo. Es rápidamente metabolizado y con inmediata recuperación cuando la infusión es descontinuada, permitiendo un rápido cambio a otro tratamiento si su infusión no funciona (17). Se utiliza a dosis de 1-3 mg/kg en bolo inicial en 5 min, continuándose con 5-10 mg/kg/h hasta el control de la crisis o la aparición de un patrón burst suppression en el EEG. Después de 12 horas de la última crisis clínica o eléctrica debe disminuirse la dosis en 1 mg/kg cada 2 horas y evaluar la respuesta (5). El uso a largo plazo (> 48 h) y a altas dosis puede producir el síndrome de infusión de propofol, que se caracteriza por un colapso cardiocirculatorio, acidosis metabólica e hipertrigliceridemia. Es por ello que se necesita un control metabólico muy cuidadoso. El uso concomitante de benzodiazepinas podría disminuir la dosis de propofol y probablemente permita una reducción en el riesgo de desarrollar el síndrome de infusión de propofol. Debe usarse con cuidado en niños, idealmente por corto tiempo y la infusión no debe exceder de 67 ug/kg/min. Puede causar movimientos espasmódicos y podría inducir convulsiones. La monitorización con EEG es importante (17, 19, 22, 23).

### Anestésicos barbitúricos

El tiopental o su metabolito el pentobarbital, tiene acción moduladora del GABA<sub>A</sub> y antagonista del receptor NMDA. La vida media del tiopental es más corta que la del pentobarbital (22). El uso del tiopental es de la siguiente manera: 100-250 mg IV en bolo administrado durante 20 segundos y se puede agregar 50 mg en bolo cada 2-3 minutos hasta que se controlen las crisis, seguido por una infusión continua hasta alcanzar una dosis para lograr y luego mantener el patrón de burst suppression en el EEG (usualmente 3-5 mg/kg/h) (8). Esta dosis se mantiene un mínimo de 12 horas, para posteriormente disminuirla cada 4 horas, si no existe actividad epiléptica clínica o eléctrica. El tiopental se acumula en el tejido adiposo y el efecto anestésico puede mantenerse varios días después de detener el tratamiento. Se debe tener cuidado con los pacientes ancianos con problemas cardiovasculares preexistentes ya que se puede desarrollar hipotensión, taquicardia compensadora y depresión miocárdica que pueden llevar al colapso cardiovascular (22).

El pentobarbital tiene diversas ventajas respecto al tiopental: su eliminación es más rápida, la cinética no es saturable, no tiene metabolitos activos y la duración de su acción es más prolongada. Su dosis de carga es de 5-15 mg/kg en una hora seguido de una infusión de 0,5-1 mg/kg/h con la opción de incrementar si es necesario a 1-3 mg/kg/h (5,9).

El uso de barbitúricos se debe reservar para el EER que no haya respondido a los otros anestésicos por su tiempo de eliminación prolongada (22).

En una revisión sistemática donde se incluyó literatura de 1970 al 2001, se comparó pentobarbital, propofol y midazolam. Los objetivos fueron determinar la frecuencia de falla de tratamiento inmediato para terminar las crisis clínicas y electrográficas en el EER dentro de las 6 primeras horas de tratamiento, así como evaluar la mortalidad según el medicamento usado. Se escogieron 28 estudios que describían 193 pacientes. Los autores encontraron que el tratamiento con pentobarbital fue asociado con menos falla de tratamiento con respecto a los otros [8% vs 23% ( $p < 0,01$ )], pero no se encontró diferencia estadística en relación a mortalidad [48% vs 48,2%] (24).

En otro estudio multicéntrico randomizado en el que se comparó propofol y barbitúricos, la eficacia para controlar las crisis fue de 43% vs. 22% respectivamente ( $p = 1$ ), la diferencia en mortalidad fue de 43% vs 33%, ( $p = 1$ ), aunque fue mayor la duración de la ventilación asistida en pacientes tratados con barbitúricos con un mínimo de 8 y máximo de 70 días ( $p < 0,05$ ); lamentablemente este estudio fue suspendido por un insuficiente reclutamiento de pacientes (24 de los 150 necesitados) (25).

La elección del anestésico es arbitraria, en base a la experiencia previa y el uso habitual en la unidad de terapia intensiva médica (8). Debido a que el pentobarbital está asociado a hipotensión grave, en algunas guías se sugiere que se utilicen preferentemente el midazolam o el propofol (3).

El tratamiento del EER presenta sus propios riesgos, el tratamiento agresivo con inducción del coma podría no ser apropiado para todos los pacientes con EER, porque podría producir algunas complicaciones como neumonía debido a la ventilación mecánica, efectos adversos de las drogas, íleo, neuropatía, miopatía, trombosis y eventos embólicos (22).

## TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Durante la retirada del medicamento anestésico, está indicado dar terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia del EE. En aquellos que tienen un diagnóstico ya establecido de epilepsia, se debe continuar con la droga antiepiléptica previa al EE, ajustando sus dosis. Y en aquellos que nunca han sido diagnosticados con epilepsia, se debe iniciar tratamiento lo más pronto posible. Si hay necesidad de agregar nuevos fármacos a una terapia ya establecida, se sugiere el uso de topiramato y levetiracetam, ya que tienen una baja incidencia de reacciones idiosincráticas (23, 26).

## TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO SUPER REFRACTARIO

El estado epiléptico super-refractario es el EE que continúa o recurre 24 horas o más luego del inicio de la terapia anestésica, incluyéndose los casos que recurren cuando se está reduciendo o retirando el anestésico (27). Se estima que un 15% de todos los casos con EE admitidos al hospital llegan a un EE super-refractario, con una mortalidad que alcanza el 30 a 50%; es por ello que, siendo ésta una condición seria, se recomienda identificar la causa. Se debe empezar obteniéndose una historia detallada; los exámenes auxiliares deben realizarse en la medida de lo posible, y deben incluir una Resonancia Magnética Nuclear, EEG, estudio de líquido cefalorraquídeo, estudios metabólicos, toxicológicos y autoinmunes (10).

### Anestésicos generales

La ketamina debe ser considerada cuando otros anestésicos fallan o producen hipotensión. Esta droga tiene dos ventajas importantes sobre los otros anestésicos: no tiene efectos depresivos cardiacos y no causa hipotensión por su acción simpaticomimética. Además, tiene al parecer una acción neuroprotectora por su acción antagonista NMDA. Los efectos adversos son hipertensión y taquicardia (10).

### Anestésicos inhalatorios

El uso de agentes anestésicos inhalatorios como el isoflurano y el desflurano han sido reportados en series con un número pequeño de pacientes, en los cuales no hubo respuesta al midazolam, propofol y fenobarbital. Estos agentes tienen un efecto de potenciación de la inhibición del receptor postsináptico de GABA

consiguiendo un patrón de “burst suppression” a los minutos de iniciarse la terapia. Sus complicaciones incluyen las atelectasias y la hipotensión, pero en general su uso prolongado es tolerado por este grupo de pacientes (10, 28).

### Otras drogas antiepilépticas

Es una práctica convencional administrar altas dosis de 2 ó 3 drogas antiepilépticas (DAEs) junto con la anestesia general, por vía nasogástrica y ser continuadas a lo largo del EE (23, 10). Su uso es importante cuando se hace cambios de anestésicos para dar una adecuada cobertura antiepiléptica. Se debe evitar la retirada rápida, que puede llevar a una crisis, exacerbar los efectos secundarios y los riesgos de alergias. Si se retiran, debe hacerse lentamente (semanas). Se deben evitar drogas con mecanismo de acción GABA, ya que hay pérdida de eficacia cuando el EE es más prolongado, además que los anestésicos tienen efectos GABAérgicos más poderosos (10). El topiramato, el levetiracetam y la lacosamida pueden ayudar a optimizar el control (22).

### Sulfato de magnesio

Se ha planteado que es un bloqueador del receptor NMDA. Se ha utilizado en el manejo del EE mioclónico en infusión continua de 3-6 g/h, con concentraciones séricas de 1,5 a 14,2 mEq/L, sin controlar las crisis, pero con cambios en el EEG (29).

Existen reportes de pacientes con EER por mutación del gen POLG-1 causante de encefalopatía mitocondrial a quienes se les dio tratamiento con sulfato de magnesio, notándose una mejoría clínica así como una rápida extubación, sin toxicidad significativa (10).

En casos donde la causa del EE es identificada, como por ejemplo lesiones focales como ciertas malformaciones del desarrollo cortical o esclerosis mesial temporal, se debe considerar la neurocirugía para epilepsia por resección. En los casos donde el foco epileptógeno se encuentra en el área del significado funcional se puede considerar la transección subpial múltiple. Esta es una técnica que consiste en numerosos cortes en la superficie cortical, paralelos entre sí, sin dañar los vasos piales (30).

En casos donde la causa no es identificada, se puede considerar lo siguiente:



## Esteroides e inmunoterapia

Se puede dar esteroides dentro de la primera semana del EE super-refractario debido a que muchos casos criptogénicos podrían ser debidos a una enfermedad inmunológica oculta. Se sugieren dosis de 1 g de prednisolona IV cada día por 3 días, seguidos por 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis. Si no hubiera resolución dentro de 2 días, se puede agregar inmunoglobulina EV, a dosis de 0,4 g/kg por 5 días, o se puede añadir recambio de plasma. Si se evidencia respuesta al tratamiento se continúa con esteroides, inmunoglobulinas IV y luego inmunomoduladores como la ciclofosfamida o el rituximab (22, 10).

En casos donde el EE continúa a pesar de haberse tratado con las indicaciones anteriores, se puede dar otras terapias como la hipotermia y/o la dieta cetogénica.

## Hipotermia

Podría actuar reduciendo la demanda de oxígeno, la tasa metabólica cerebral, consumo de ATP y disminución de la neurotransmisión excitatoria. Así mismo la hipotermia se puede utilizar en coma post-anóxico, con o sin evidencia de crisis epilépticas (8,10). Su uso endovascular está descrito, con sus consiguientes efectos adversos como alteraciones electrolíticas, coagulación intravascular diseminada, trombosis, arritmia cardíaca, infección, e íleo paralítico (31). Se sugiere una temperatura de 32 a 35 °C, por 24 a 48 h (32). Pero puede haber reducción de la depuración de algunos anestésicos como del midazolam que disminuye 11,1% por cada grado celsius de reducción de la temperatura corporal por debajo de 36,5°C (33).

## Dieta cetogénica

Es una dieta de alto contenido de grasas, bajo contenido de carbohidratos y aporte adecuado de proteínas, lo cual induce un alto nivel de cuerpos cetónicos. Ha sido utilizada por casi 70 años en pacientes con epilepsia refractaria (34), su uso es principalmente en encefalopatías de la niñez (28) y en EE refractario severo (35).

Lefevre y Aronson llevaron a cabo una revisión sistemática incluyendo 11 publicaciones con el objetivo de determinar el porcentaje de pacientes con eliminación total de crisis, determinar la reducción de > 90% y > 50% de crisis. Ellos encontraron que se

evidenció el cese completo de todas las crisis en 16% de los niños (IC: 11,0-21,7); disminución del > 90% de crisis en 32% de niños (IC: 25,3-39,8) y > 50% de reducción de las crisis en 56% de niños (IC: 41,2-69,7). Ellos concluyeron que la dieta es una medida eficaz en el manejo de la epilepsia refractaria pediátrica (36).

En adultos se han reportado casos como el de un paciente de 54 años con EER con evolución favorable a los 7 días de iniciada la dieta cetogénica en asociación a drogas antiepilépticas (37); y otro reporte de 2 casos con EE prolongado no convulsivo que fueron tratados hasta llegar a los anestésicos sin mejoría, en los que se inició la dieta cetogénica a los 101 y 18 días de hospitalización con cese de las crisis (38).

Esta dieta cetogénica es fácil de administrar a través de un tubo de gastrostomía o por alimentación parenteral, se tiene preparaciones de 4:1; 4 partes de grasa y una parte no grasa. Se debe evitar dar inicialmente glucosa. La dieta se inicia después de 24 horas de ayuno. Durante los primeros 3 días se debe medir la glicemia cada 3 horas y luego cada 6 horas; una vez obtenida la cetosis, se debe medir la cetosis urinaria diariamente y el b-hidroxibutirato semanalmente (10, 34).

Está contraindicada si la causa de la epilepsia es por déficit de piruvato carboxilasa y si se está usando terapia concomitante con propofol (10).

## CONCLUSIONES

El estado epiléptico al ser una emergencia médica y por su alta morbilidad y mortalidad necesita ser tratado en forma enérgica para lo cual se requiere contar con un protocolo de tratamiento basado en la literatura y adaptado a la realidad institucional de cada centro. La actual propuesta de tratamiento se divide en 3 estadios consecutivos y se sugiere agregar un cuarto estadio denominado super-refractario, pero la terapia usada en éste periodo necesita de mayor número de estudios aleatorizados para su recomendación.

## Correspondencia:

Jorge G Burneo, MD, MSPH  
Epilepsy Program  
University Hospital, LHSC  
339 Windermere Rd, B10-118  
London, Ontario, N6A5A5, CANADA  
Phone: +15196633464  
Fax: +15196633498

E-mail: jburneo2@uwo.ca

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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(4): 489-501.
2. Commission on Epidemiology and prognosis, ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34(4): 592-6.
3. García I. Tratamiento del estado de mal epiléptico. *Revista del grupo de epilepsia de la SEN*. 2009; 3: 30-36.
4. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005; 331(7518): 673-7.
5. Tejeiro J, Gómez Sereno B. Status epilepticus. *Rev Neurol*. 2003; 36(7):661-79.
6. Waterhouse E. Status epilepticus. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2010; 16(3):199-227.
7. Mercadé-Cerda JM, Sánchez-Alvarez JC, Galán-Barranco JM, Moreno-Alegre V, Serrano-Castro PJ, et al. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society: therapeutic recommendations when dealing with a first epileptic seizure and in epileptic status. *Rev Neurol*. 2009; 48(9):489-95.
8. Shorvon SD. The treatment of status epilepticus. *Current Opinion in Neurology*. 2011; 24(2):165-170.
9. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010; 17(3):348-55.
10. 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(10):2802-18.
11. Mauricio EA, Freeman WD. Status epilepticus in the elderly: differential diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7:161-6.
12. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, 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 (9481): 205-10.
13. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 339(12):792-798.
14. Rosenow F, Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1(1):33-42.
15. Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. *Am Fam Physician*. 2003 1;68 (3):469-76.
16. Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia*. 2001; 42(9):1156-9.
17. Shearer P, Riviello J. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols. *Emerg Med Clin North Am*. 2011; 29(1):51-64.
18. Behrouz R, Chen S, Tatum WO. Evaluation and management of status epilepticus in the neurological intensive care unit. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(4):237-45.
19. Rossetti AO. Treatment options in the management of status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2010; 12(2):100-12.
20. Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav*. 2009; 14(2): 429-31.
21. Cross SA, Curran MP. Lacosamide: in partial-onset seizures. *Drugs*. 2009;69(4):449-59.
22. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (10):922-30.
23. Murthy JM. Refractory status epilepticus. *Neurol India*. 2006; 54(4):354-8.
24. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002; 43(2): 146-53.
25. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011; 14(1):4-10.
26. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalized convulsive status epilepticus: A guide to treatment. *CNS Drugs*. 2005; 19(9) :759-68.
27. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 8:53-6.
28. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Arch Neurol. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. 2004; 61 (8) : 1254-9.
29. Fisher RS, Kaplan PW, Krumholz A, Lesser RP, Rosen SA, Wolff MR. Failure of high-dose intravenous magnesium sulfate to control myoclonic status epilepticus. *Clin Neuropharmacol*. 1988; 11(6):537-44.
30. Ng YT, Kerrigan JF, Rekate HL. Neurosurgical treatment of status epilepticus. *J Neurosurg*. 2006; 105(5 Suppl):378-81.
31. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN.

- Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2008; 9(2):189-97.
32. Rossetti AO. What is the value of hypothermia in acute neurologic diseases and status epilepticus? *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 8:64-6.
  33. Hostler D, Zhou J, Tortorici MA, Bies RR, Rittenberger JC, Empey PE, et al. Mild hypothermia alters midazolam pharmacokinetics in normal healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(5):781-8.
  34. Waisburg H, Meischenguiser R, Dieta Cetogénica. En Campos M, Kanner A (ed): *Epilepsias Diagnóstico y Tratamiento*. Santiago: Mediterráneo; 2004.p. 522-528.
  35. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010; 51(10):2033-7.
  36. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000; 105(4):E46.
  37. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset JM, et al. Interest of the ketogenic diet in a refractory status epilepticus in adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(2):194-9. Abstract.
  38. Wusthoff CJ, Kranick SM, Morley JF, Christina Bergqvist AG. The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1083-5.