

22

Guía de manejo del estado de mal epiléptico en pediatría

Adolfo Álvarez, Carlos Medina-Malo

Definición

Históricamente la condición de emergencia y pronóstico vital del estado de mal epiléptico ha sido reconocida. El estado del mal epiléptico se ha definido con base en la alteración de conciencia que no se recupera entre las diferentes crisis. Sin embargo, a la luz de los hallazgos fisiopatológicos recientes, esta definición excluye un número considerable de crisis que no presentan alteraciones de conciencia, que de no ser manejadas adecuadamente, se pone en riesgo la vida o la integridad del paciente, por lo cual, deberían ser incluidas dentro de la definición de estatus. El tiempo de duración de las crisis para definir estatus ha experimentado también modificaciones, ya que se consideró durante muchos años la cifra de 30 minutos como el límite de tolerancia a una crisis. Sin embargo, los estudios fisiopatológicos recientes obligan a generar una definición operacional que optimiza el tratamiento. Actualmente, existe la tendencia a disminuir el tiempo necesario para intervenir una crisis y se sugiere que si dura más de cinco minutos debe considerarse estatus. En general cualquier crisis o sucesión de crisis, que se prolongue por más de 30 minutos trae un riesgo de lesión cerebral permanente, que aumenta en proporción al tiempo transcurrido hasta el control de las crisis.

En la actualidad se considera de utilidad la aplicación de los parámetros

dados por el Simposio Internacional de Santa Mónica (California).

Estado convulsivo

- Crisis generalizada (tónica, clónica, tónico-clónica) o crisis focal motora (simple y/o compleja) que dure más de 20 minutos sin resolverse.
- Presencia de dos o más crisis (tónica, clónica, tónico-clónica) sin recuperación del estado de conciencia entre ellas.
- Crisis mioclónicas que se presentan en frecuencia y número suficientes para establecer una condición que compromete el estado funcional.

Estado no convulsivo

- El paciente permanece con crisis de manifestación clínica poco notoria, pero que se prolonga en el tiempo.
- Alteraciones de conciencia por tiempo prolongado, en las que se demuestra actividad electroencefalográfica anormal de tipo epileptiforme.
- Epilepsia focal continua
- Estatus sutiles en los que las manifestaciones clínicas son poco notorias pero se prolongan en el tiempo.

Epidemiología

Los estudios poblacionales y de cohortes muestran las siguientes cifras: aproximadamente afecta a 20 por 100.000 personas/año en Suecia y Alemania.

En Estados Unidos entre 110.000 y 160.000 personas por año, (41 por 100.000 personas/año), siendo mayor en las poblaciones de estrato social bajo. Genera hasta 0,2% de la atención en urgencias y 3,5% de los ingresos a UCI; 58% de los casos se presentan en pacientes sin antecedentes de epilepsia (en niños 62%, en adultos 48% y en ancianos 70%); en la mayoría de los casos no se han presentado previamente episodios de estado de mal epiléptico. El 12% de los estado de mal epiléptico son la primera manifestación de una epilepsia. Se presenta estatus en 10 a 25% de los niños con epilepsia y hasta en el 10% de los adultos.

El estado de mal epiléptico se observa en las edades extremas de la vida y la distribución dentro de los menores de edad no es homogénea, siendo más frecuente en los niños que no han cumplido dos años de vida, que corresponde a 40% de la población total con estado de mal epiléptico.

Clasificación

Existen diversos criterios de clasificación de los estatus, como el adoptado por el Simposio Internacional de Santa

Mónica que se basa en la clasificación de las crisis y que se resume en la tabla 1.

Otra clasificación útil es la realizada tomando en cuenta la etiología, que permite una aproximación diagnóstica y pronóstica:

Criptogénico

Se presenta en un paciente que aparentemente no tiene historia previa de riesgo neurológico y sin antecedentes de agresión aguda al sistema nervioso central (SNC).

Sintomático remoto

Ocurre sin un factor desencadenante en un paciente que tiene historia de lesión previa del SNC; los más frecuentes son las secuelas de lesiones perinatales.

Febril

Estatus epiléptico desencadenado por hipertermia, en un paciente generalmente menor de dos años, sin historia previa de crisis y sin historia previa de riesgo.

Sintomático agudo

Ocurre durante el curso de una alteración de carácter sistémico o del SNC (desorden epiléptico).

Tabla 1. Clasificación del estado de mal epiléptico.

Estatus epiléptico convulsivo	Generalizado	Tónico Clónico Mioclónico Tónico Clónico
	Focal	Simple Complejo
Estatus epiléptico no convulsivo	Generalizado	Ausencias
	Focal	Simple Complejo

Encefalopatías progresivas

Se presentan dentro del curso de enfermedades progresivas del SNC incluyendo los síndromes neurocutáneos.

La distribución de frecuencias en la población infantil encontrada para cada grupo es:

- Estatus criptogénico 15%.
- Estatus sintomático remoto 24%.
- Estatus sintomático agudo 28%.
- Estatus febril 28%.
- Encefalopatías progresivas 5%.

Fisiopatología

Las crisis epilépticas implican de carácter excitatorio e inhibitorio, que concluyen con la autolimitación de los episodios. Sin embargo se han documentado mecanismos de la corteza cerebral involucrados en la prolongación de las crisis facilitando la aparición del estatus:

- Cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal, con alteración de los canales iónicos (Na^+ , K^+ , Ca^{++}).
- Liberación de aminoácidos excitatorios, especialmente glutamato y aspartato.
- Potenciación de neuromoduladores como norepinefrina y somatostatina.
- Alteraciones en las dendritas post sinápticas.
- Reducción del potencial inhibitorio de los circuitos GABAérgicos.
- Acoplamiento sináptico de subpoblaciones neuronales.

Los mecanismos de autorregulación implicados en la autolimitación de las crisis están alterados en cerebros que tienen lesiones previas. Adicionalmente, parece existir una predisposición de carácter genético, que determina alteraciones en los receptores para aminoácidos inhibitorios.

La respuesta sistémica al estado de

mal epiléptico es mejor conocida y fácilmente estudiada de forma experimental, permitiendo una comprensión de la potencial mortalidad y la morbilidad generada.

Meldrum, Horton y Brierley indujeron un estado de mal epiléptico con bicuculina (antagonista GABAérgico), en babuinos para analizar sus respuestas sistémicas.

Se describieron dos fases:

- En los primeros 25 minutos, hay un aumento de la presión sanguínea con cada convulsión, la actividad motora se intensifica, aumenta la glucosa y la acidemia.
- Aproximadamente después de 30 minutos, se presenta descompensación hemodinámica dada por disminución de la tensión arterial, inestabilidad respiratoria e hipertermia; la acidemia e hiperglicemia iniciales comienzan a normalizarse o a disminuir. Finalmente se presenta una disociación entre los eventos motores y las descargas cerebrales (disociación electromecánica o electroclínica). Después del estado de mal epiléptico, se encontró daño localizado principalmente en tres áreas: el hipocampo, las áreas medias de la neocorteza y el cerebelo, correlacionado con el grado de hipertermia.

Esto ha sido confirmado con estudios patológicos en pacientes con epilepsia. Meldrum concluye que la incapacidad de la mitocondria para liberar el Ca^{++} al citoplasma, desencadena el daño celular. Además, estos experimentos llevan a la conclusión de que en el estado de mal epiléptico no convulsivo también se produce necrosis neuronal.

El cerebro inmaduro del recién nacido y del lactante es más susceptible de llegar al estado de mal epiléptico, debido a que la organización sináptica aún no está establecida. Adicionalmente, existe un mayor riesgo de lesión a

largo plazo y específicamente de alterar los mecanismos del neurodesarrollo y presentar secuelas de carácter epileptogénico, trastornos de aprendizaje, del comportamiento y del desarrollo de la atención que en el período inmediato pasan desapercibidos.

Existe una susceptibilidad individual, de grado variable, ya que se pueden observar tolerancias insospechadas en pacientes que resisten episodios de varias horas sin sufrir lesiones apreciables, mientras que en otros casos se observa lesión estructural demostrable a nivel mesial temporal, posterior a episodios de corta duración (menores de 15 minutos).

Estos mismos eventos generan un aumento en los requerimientos funcionales sistémicos, especialmente de los sistemas cardiovascular, respiratorio, renal y hepático, desencadenando mecanismos compensatorios que pueden producir disfunciones y fallas en otros órganos y sistemas orgánicos. La posibilidad de tener disfunción orgánica o multiorgánica durante la ocurrencia de un estado de mal epiléptico está relacionada con la condición previa.

Tratamiento

Principios generales

El tratamiento del estado de mal epiléptico debe considerarse como una urgencia y debe realizarse de forma oportuna, eficaz y organizada para intentar conseguir respuestas adecuadas. La actividad eléctrica anormal produce daño neuronal, por lo tanto, es necesario realizar monitoría electroencefalográfica para tomar decisiones en el manejo y poder determinar el éxito del mismo. Las alteraciones sistémicas contribuyen a empeorar la lesión neuronal. La pobre recuperación de conciencia después de cesar la actividad motora es sugestiva de

estatus no convulsivo por agotamiento de los mecanismos de neurotransmisión. Se han documentado estatus de características focales complejas en pacientes que se diagnosticaron como parálisis post ictales o déficit neurológico.

Objetivos

El esquema de manejo incluye medidas generales y farmacológicas enfocadas a cinco objetivos básicos:

- Prevenir la aparición de estado de mal epiléptico en pacientes con historia de susceptibilidad.
- Mantener las funciones vitales.
- Detener la actividad convulsiva y prevenir las secuelas.
- Prevenir y manejar las complicaciones sistémicas.
- Prevenir la recurrencia del estado de mal epiléptico.

Etapas de manejo

Se describen cuatro etapas para el manejo del paciente con estado de mal epiléptico, que pueden desarrollarse de forma simultánea en el servicio de urgencias o en la unidad de cuidado intensivo:

1. Estabilización y monitorización
2. Valoración inicial
3. Manejo de la entidad causal
4. Diagnóstico final

1. Estabilización y monitorización

Se debe garantizar la permeabilidad de la vía aérea, oxigenación, acceso vascular, suministrar líquidos endovenosos, determinar la necesidad de soluciones dextrosadas, tomar muestras para laboratorios (glicemia, electrolitos, niveles séricos de medicaciones, gases arteriales, tóxicos exógenos, metabolitos endógenos como amonio y nitrogenados, pruebas de función hepática, exámenes específicos según el caso) y mantener el equilibrio ácido básico.

2. Valoración inicial

Inicia con una historia clínica clara, que permita clasificar y manejar adecuadamente al paciente con énfasis en la semiología de las crisis actuales; su forma de inicio y evolución, buscando signos sugestivos de crisis focales con generalización secundaria, las cuales son más frecuentes que las crisis generalizadas. Antecedentes relevantes de convulsiones previas, consumo de medicamentos y otros factores de importancia para establecer la etiología.

Esta debe realizarse de manera rápida de acuerdo con la capacidad del informante y mientras se instauran las medidas de soporte inicial. Una vez iniciado el manejo se ampliará la historia clínica para poder realizar los ajustes necesarios. Cuando el paciente se halle estable y fuera de peligro inmediato, se hará la exploración física general de manera sistematizada y completa pero ágil, haciendo énfasis en los signos vitales y examen neurológico del paciente.

3. Manejo de la entidad causal

Una vez realizada esta primera aproximación debe generarse una impresión diagnóstica sindrómica, topográfica y etiológica que permita realizar el tratamiento. En el caso del paciente conocido previamente por epilepsia, el manejo se dirigirá a establecer la causa desencadenante y una vez controlada, evaluar el manejo farmacológico a seguir.

En el paciente sin historia previa de epilepsia, con una causa sistémica establecida, el manejo inicial debe dirigirse a esta y posteriormente estudiarlo clínica y paraclínicamente con el fin de determinar si presenta una epilepsia secundaria que requerirá de manejo a largo plazo. En muchos pacientes con estado de mal epiléptico debido a patología sistémica que no compromete el SNC, como los

trastornos electrolíticos, la corrección oportuna es suficiente para manejar las crisis. En estos pacientes, si no hay daño estructural cerebral secundario no requieren manejo antiepiléptico posterior.

Una vez descartada la presencia de desorden epiléptico (estatus sintomático agudo) en pacientes con estado de mal epiléptico sin historia previa, se debe considerar como la primera crisis de una epilepsia y una vez controladas las crisis se debe iniciar el análisis correspondiente con estudios imagenológicos y electroencefalográficos. Se inicia una medicación según el diagnóstico clínico y se continuará el estudio de manera ambulatoria.

De acuerdo con estos principios, una vez estabilizadas las condiciones de base o en forma simultánea, se inicia el manejo farmacológico. Debe utilizarse un fármaco de elección de acuerdo con el tipo de crisis que presente el paciente. Se utilizan fármacos de primera línea que incluyen benzodiazepinas, fenitoina y barbitúricos, siguiendo algunos parámetros lógicos que optimicen la respuesta para evitar efectos colaterales severos de los fármacos.

4. Diagnóstico final

Antes de determinar el egreso del paciente debe tenerse certeza sobre el diagnóstico: diagnóstico de estado de mal epiléptico, diagnóstico etiológico, diagnóstico de epilepsia, factores desencadenantes, riesgo de recurrencia, necesidad de manejo antiepiléptico, plan de estudios complementarios y plan de seguimiento ambulatorio.

Uso de fármacos en el estado de mal epiléptico

Dada su condición crítica y el riesgo potencial para la supervivencia e inte-

gritud del afectado, el estado de mal epiléptico requiere de manejo rápido y eficaz de las crisis clínicas y eléctricas, para lo cual se ha propuesto que el fármaco ideal para su manejo debe reunir varias condiciones:

1. Disponible para uso intravenoso.
2. Eficacia en todos los tipos de crisis y todas las etiologías.
3. Alta potencia que permita usar volúmenes pequeños y administración rápida
4. Penetración rápida al SNC.
5. Permanencia prolongada en el SNC para prevenir recurrencia.
6. Ausencia de efectos colaterales intolerables o graves.
7. Posibilidad de continuar manejo con el mismo fármaco por vía oral.

Infelizmente no existe un fármaco que cumpla con todas las condiciones, sin embargo, dentro de los más utilizados hay perfiles que permiten comprender su utilidad, así como la necesidad de establecer indicaciones de uso según el tipo de crisis y el estado clínico como se resume en las tablas 2 y 3.

Durante el estado de mal epiléptico la farmacocinética varía de acuerdo con varios factores que interactúan para definir la eficacia de los fármacos.

Las condiciones más importantes a considerar son:

- La vía de administración elegida: la absorción por vía parenteral es inmediata para todos los fármacos. Son de absorción inmediata el midazolam y la fosfenitoína por vía intramuscular; diazepam y valproato por vía rectal.
- Los fármacos deben atravesar la barrera hematoencefálica libremente (liposolubilidad): Los fármacos antiepilépticos (FAE) son altamente liposolubles lo que hace que se depositen en los tejidos periféricos y baje la concentración plasmática.
- Las crisis epilépticas modifican la farmacocinética por:
 - Cambios de pH, vida media de distribución y ligamiento a proteínas.
 - Disminución del pH sanguíneo, mayor que en el SNC, lo que facilita el paso de los FAE al cerebro.
 - Baja perfusión en hígado y riñón que retarda la eliminación.
 - Aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Benzodiazepinas

De acuerdo con lo anterior, las benzodiazepinas son los fármacos de primera elección para el manejo del estado

Tabla 2. Fármacos antiepilépticos y condiciones que indican su uso en el manejo del mal epiléptico.

	CLNI LZP	DZM	MDZ	PB	PHN	VPA
Disponible IV	X	X	X	X	X	X
Amplio espectro	X	X	X	±	-	x
Alta potencia	X	X	X	x	-	-
Rapidez	X	X	X	-	-	-
Permanencia en SNC	x	-	-	X	X	X
Tolerabilidad	-	-	±	±	-	x
Mantenimiento a largo plazo	-	-	-	X	X	X

Clonazepam (CLN), Lorazepam (LZP), Diazepam (DZM), Midazolam (MDZ), Fenobarbital (PB), Fenitoína (PHN), Ácido valproico (VPA).

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos y algunas de sus características farmacológicas.

FAE	LZP	CLN	MDZ	DZM	PB	PHN	VPA
Vías administración	IV, IM SL	IV, IM, SL	IV, IM, IN	IV, IR	IV, IM	IV	IV, IR
Presentación	No disp	1 mg	15 mg	10 mg	40 – 200 mg	250 mg	500 mg
Dosis inicial	0.05 – 0.2	0.03 – 0.05	0.1 – 0.5	0.2 – 0.4	10 – 20	15 - 20	15 – 20
Velocidad infusión (mg/min)	2	0.5	4	2	60 (2 mg/Kg)	30 (5 mg/Kg)	5 mg/Kg
Mantenimiento	1 – 9 mg/h	0.03 mg/Kg/dosis	0.1 - 0.3 mg/Kg/h	0.4 mg/Kg/h	5 – 10 mg/Kg/día	5 – 7 mg/Kg/día	30 – 60 mg/Kg/día
Sedación	+	+	++	++	+++	-	-
Hipotensión arterial	+	+	+	+	+	+	-
Arritmias	-	-	-	-	-	++	-
Reacción local	+	+	+	+	-	++	-
Crisis paradójicas	tónicas	tónicas	tónicas	tónicas		ausencias	metabólicas
Clonazepam (CLN), Lorazepam (LZP), Diazepam (DZM), Midazolam (MDZ), Fenobarbital (PB), Fenitoína (PHN), Ácido valpróico (VPA).							

de mal epiléptico. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada en estudios clínicos y modelos animales; la penetración al cerebro es inmediata; poseen diversos sitios de acción presináptica, postsináptica y no sináptica que aumentan la inhibición GABAérgica; el efecto final es una rápida inhibición de las descargas epileptogénicas y de la actividad clínica convulsiva o no convulsiva. Tienen pocas interacciones farmacológicas, aunque requieren de vigilancia estrecha del patrón respiratorio y del estado hemodinámico, así como de la posibilidad de apoyo respiratorio e inotrópico durante su aplicación. Adicionalmente, por tratarse de sustancias liposolubles, los vehículos en los cuales vienen preparados son irritantes locales, lo cual genera riesgo

de flebitis o lesiones vasculares.

Su efecto disminuye de acuerdo con el tiempo de crisis transcurrido y pueden requerirse dosis elevadas de benzodiacepinas, especialmente en pacientes que han utilizado crónicamente este tipo de fármacos.

Si bien en general, las características farmacológicas de las benzodiacepinas son similares, cada una de ella tiene condiciones específicas:

Lorazepam

Dentro del grupo de benzodiacepinas es la que se considera de elección para el manejo del estado de mal epiléptico. Tiene alta eficacia luego de la aplicación endovenosa, baja frecuencia de depresión respiratoria, bajo volumen de

distribución y mayor tiempo de acción (72hrs). La presentación parenteral de lorazepam no está disponible en varios países, por lo cual no está incluida en los protocolos de manejo.

Clonazepam

Tiene una eficacia comparable con la del lorazepam, siendo mejor la respuesta clínica, pero menor la electroencefalográfica, sin que se establezcan diferencias significativas. La duración del efecto es menor (24 horas, contra 72 del lorazepam) pero mayor que las demás benzodiazepinas. No es muy frecuente la presencia de depresión respiratoria. La poca literatura disponible al respecto se debe a que no se comercializa en forma parenteral en los Estados Unidos de Norteamérica. De acuerdo con lo anterior, es el fármaco de elección cuando no está disponible el lorazepam.

Midazolam

Es la benzodiazepina de acción más rápida para los casos de estado de mal epiléptico. Su aplicación puede hacerse por vía endovenosa, intramuscular, sublingual e intranasal, aunque la eficacia por esta última vía es menor. Como limitantes, tiene un corto tiempo de acción (dos a tres horas) y una mayor incidencia de efectos respiratorios. Es útil como fármaco de segunda línea, especialmente en infusiones continuas, su aplicación resulta fácil por vías alternas, en caso de no disponerse de acceso venoso.

Diazepam

Dentro del grupo de las benzodiazepinas es la de mayor volumen de distribución, con un corto efecto antiepiléptico (20 a 30 minutos). La distribución en tejidos grasos hace que su efecto depresor y relajante muscular se prolongue en el tiempo, por lo que ha caído en desuso, sin embargo,

tiene como ventaja la posibilidad de aplicación por vía rectal.

Fenobarbital

Fármaco de amplio espectro antiepiléptico, con efecto sobre crisis focales y generalizadas aunque su eficacia es menor que la de los benzodiazepínicos. Es poco soluble en lípidos y por esta razón su entrada al SNC es lenta, alcanzando en condiciones basales su concentración a los 30 minutos de aplicación intravenosa. Sin embargo, en condiciones de crisis el aumento del flujo sanguíneo cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan su acción, lográndose en ocasiones un efecto adecuado a los tres minutos de aplicación. Existe riesgo de depresión respiratoria transitoria, pero se potencia de forma importante con el uso concomitante de benzodiazepinas. Puede aplicarse por vía intramuscular aunque se desconoce la absorción y no se ha establecido su eficacia, por lo cual no se recomienda esta vía de administración.

Fenitoína

Fármaco muy eficaz en el manejo de las crisis focales con o sin generalización secundaria, aunque no es útil en el tratamiento de las crisis generalizadas. Es altamente liposoluble por lo cual las concentraciones en SNC son mayores que en sangre. La aplicación endovenosa requiere el uso de infusiones lentas y precauciones para su preparación, lo cual limita su utilización como fármaco de primera línea. La presentación comercial viene disuelta en etanol y propilenglicol, que es responsable de los efectos colaterales del fármaco incluidas las arritmias cardíacas. La principal ventaja de su uso es la poca depresión del estado de conciencia y de la condición respiratoria, lo cual disminuye las complicaciones agudas. Por otra parte, su efecto irritante local

puede llegar a producir lesiones severas e incluso requerir la amputación del miembro afectado. Debe diluirse en solución salina (SSN) y tener la garantía de que no se va a mezclar con otras soluciones, especialmente glucosadas, porque se precipita rápidamente.

Valproato de sodio

Fármaco de reciente introducción en el manejo agudo del estado de mal epiléptico. No se considera de primera línea por la poca información que hay disponible al respecto, aunque los informes en la literatura son alentadores. Su indicación inicial son las crisis primarias generalizadas, aunque también puede ser eficaz para el manejo de crisis focales. Se ha descrito la utilización en soluciones con dextrosa y SSN sin que existan diferencias. La velocidad de infusión puede ser alta y la presencia de reacciones locales es excepcional. Los efectos colaterales son similares al uso de valproato oral. Se logran niveles terapéuticos tras la aplicación de dosis repetidas cada seis a ocho horas o con el uso de infusiones continuas. Tiene limitaciones en los pacientes con alteraciones hepáticas, hematológicas y en los niños que padecen enfermedades metabólicas.

Complicaciones

El uso de fármacos antiepilépticos en altas dosis, por vía intravenosa, bajo situaciones de emergencia trae consigo riesgos inherentes al tratamiento. En general, la depresión del sistema nervioso central disminuye las respuestas defensivas como la tos, hipotensión, hipoperfusión tisular, bloqueo neuromuscular, depresión respiratoria. Por lo tanto, se requiere la disponibilidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica; existen riesgos específicos de ciertos fármacos, tales como alteraciones electrolíticas asociadas al uso del fenobarbital, arritmias cardíacas con el uso de fenitoína y alteraciones mecánicas como flebitis e incluso necrosis tisular, si ocurriera extravasación del fármaco.

Esquemas de manejo

Manejo del estado de mal epiléptico tónico-clónico generalizado según etapas clínicas (Tabla 4)

Se pueden desarrollar estrategias de intervención teniendo en cuenta la clasificación clínica del estado de mal epiléptico, de manera que permitan una atención oportuna, que lleve a mejores posibilidades de control mediante una

Tabla 4. Estados clínicos del estatus epiléptico tónico-clónico generalizado.

<i>Estado</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Clínica</i>	<i>EEG</i>
<i>Prodrómico</i>	<i>Variable</i>	<i>Crisis aisladas repetidas</i>	<i>Interictal normal</i>
<i>Inicial</i>	<i>> 30 minutos</i>	<i>Crisis continuas o sin recuperación</i>	<i>Descargas continuas.</i> <i>I n c r e m e n t o</i>
<i>/decremento</i>			
<i>Establecido</i>	<i>30 – 60 minutos</i>	<i>Inestabilidad clínica. Crisis evidentes</i>	<i>Descargas continuas.</i> <i>Electrodecremento</i>
<i>Refractario</i>	<i>> 1 hora</i>	<i>Deterioro progresivo.</i> <i>Disociación E-C</i>	<i>Actividad anormal:</i> <i>baja frecuencia,</i> <i>Amplitud variable</i>

instauración más rápida y progresiva de las medidas terapéuticas, para que se pueda llegar a manejos de alta complejidad, como anestesia general, en lapsos cercanos a una hora.

Es imperativo tener diseñados protocolos que permitan una atención oportuna reduciendo así la morbi-mortalidad. Estos protocolos deben ajustarse a cada estado clínico así:

Etapas de pródromo

En la experiencia clínica y en los modelos animales se ha encontrado claramente un período de aumento en la frecuencia de crisis mioclónicas o tónico clónicas que preceden al estado de mal epiléptico. El uso de fármacos parenterales en estas crisis puede prevenir el desarrollo posterior del estado de mal epiléptico.

El tratamiento iniciado en casa por la familia puede establecerse con benzodiazepinas parenterales, intravenosas, intramusculares, intranasales, sublinguales o rectales. Se requiere, por parte de los cuidadores, un conocimiento básico sobre el uso y administración de estos fármacos; deben haber sido entrenados para la aplicación y conocer las dosis; idealmente debe consultarse al médico tratante previo a la administración. Si bien la aplicación de fármacos en la atención pre-hospitalaria ha sido exitosa como estrategia de tratamiento, debe tenerse precaución por la presencia de somnolencia, debilidad y depresión cardiorrespiratoria que pueden presentarse. Debe coordinarse igualmente el traslado a una institución hospitalaria para continuar el tratamiento.

Estatus epiléptico temprano

Se considera este estado durante los primeros 30 minutos de iniciada la actividad convulsiva. Usualmente se inicia el tratamiento con benzodiazepinas de acción rápida, también se han utilizado

dosis subanestésicas de propofol. En pacientes con historia de epilepsia resulta útil iniciar el manejo con fármacos antiepilépticos de uso crónico, de acuerdo con el diagnóstico previo.

Estatus epiléptico establecido

Pasados los primeros 30 minutos, en caso de fracaso de las medidas iniciales, la segunda línea de tratamiento incluye el uso de fenobarbital, fenitoína, o ácido valproico. Teniendo en cuenta el tipo de crisis que presenta el paciente, puede complementarse con la continuación de bolos de benzodiazepinas de acción rápida o prolongada, o su infusión continua. Estas infusiones se han relacionado con la presencia de depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica, especialmente las mezclas de barbitúricos y benzodiazepinas. Otras alternativas incluyen el uso clorometiazol, lidocaína y propofol.

Estatus epiléptico refractario

Se considera refractario cuando el estatus persiste por encima de 60 a 90 minutos. En estas condiciones se hace necesario el uso de anestesia general, que debe realizarse en la unidad de cuidados intensivos. Esta condición es de alta morbimortalidad, relacionada con la duración prolongada del evento, sumada a las complicaciones del manejo farmacológico. Las alternativas farmacológicas incluyen:

- **Coma barbitúrico.** Tiene como ventajas una gran experiencia clínica y una potente acción antiepiléptica. Como desventajas se consideran las propiedades farmacocinéticas determinadas por su larga vida media y la tendencia a acumularse, lo cual condiciona un tiempo extremadamente largo de recuperación. El tiopental se ha relacionado con hipotensión severa que generalmente requiere el uso de inotrópicos. El pentobarbital es un metabolito del

tiopental que tiene una vida media más corta, sin embargo, sus efectos colaterales son similares y no se ha visto mejor pronóstico.

- **Anestésicos no barbitúricos.** El propofol es fácil de usar, tiene rápido inicio de acción y recuperación posterior al tratamiento, sin embargo, la experiencia clínica es limitada y se han descrito efectos paradójicos. Otros anestésicos generales como isofluorane, etomidato y ketamina se han utilizado para el manejo del estatus; sin embargo, existen dudas sobre el real efecto antiepiléptico de estos fármacos pues no hay experiencia clínica suficiente que lo respalde y se ha descrito la presencia de crisis inducidas especialmente en dosis subanestésicas.
- **Infusiones de benzodiazepinas.** Se han utilizado con éxito en el manejo de anestesia sostenida en cuidado intensivo. Su efecto antiepiléptico es potente y bien conocido, sin embargo, los efectos colaterales son frecuentes especialmente la inestabilidad hemodinámica. El fármaco más utilizado es el midazolam aunque existen descripciones al respecto también para clonazepam y lorazepam.

Todos los anestésicos son capaces de inducir inconciencia profunda con cese de la actividad cortical. Sin embargo, requieren apoyo respiratorio y circulatorio y deben ser monitorizados con electroencefalograma (EEG). Es deseable llevar el manejo

hasta el punto de hacer desaparecer la actividad epileptogénica y llegar al patrón de estallido supresión.

Una vez superados estos esquemas de manejo, está justificado el uso de otro tipo de fármaco cuya eficacia en estado de mal epiléptico no está claramente demostrada, como son lidocaína, sulfato de Mg⁺⁺, hidrato de cloral, paraldehído. Finalmente, algunos modelos animales demuestran la utilidad del uso de fármacos antiepilépticos de segunda línea, como topiramato.

En la tabla 5 se describen los diferentes tipos de estatus epiléptico y su manejo.

Otros tipos de estado de mal epiléptico

Estatus tónicos generalizados

Debe evitarse el uso de benzodiazepinas por la posibilidad de empeorar el cuadro clínico. En casos de eventos agudos hay que descartar neuroinfección y en casos crónicos manejar con antiepilépticos según los tipos de crisis.

Estatus clónicos generalizados

Buena respuesta a benzodiazepinas, ácido valproico o fenobarbital. Se debe definir según el estado clínico, si hay compromiso del estado general. Es posible utilizar benzodiazepinas inicialmente y luego definir tratamiento a largo plazo; si no hay situación crítica, se puede preferir fenobarbital o ácido valproico para dejar tratamiento a largo plazo. Debe descartarse patología aguda infecciosa, metabólica

Tabla 5. Tipos de estatus epiléptico y medicamentos de elección para su tratamiento.

Tipos de estatus epiléptico	1a. línea	2a. línea
Ausencias	Valproato	Benzodiazepina
Mioclonías	Valproato / Benzodiazepina	Benzodiazepina / Valproato
Focal Simple	Fenitoina	Benzodiazepina
Focal Complejo	Fenitoina	Benzodiazepina
Tónico	Valproato	Fenobarbital

o tóxica.

Estatus mioclónicos

Se manejan con benzodicepinas o valproato. Se puede preferir valproato para iniciar el tratamiento a largo plazo, a menos que el estado del paciente amerite una acción rápida. También se pueden combinar los dos esquemas de manejo.

Estatus no convulsivos

Si el estado de conciencia está preservado y la condición del paciente está estable, el fármaco de elección es la fenitoína con impregnación y dosis de mantenimiento, con plan de cambiar posteriormente a otro fármaco tipo carbamazepina para el manejo a largo plazo.

En caso de alteración de conciencia es fundamental diferenciar entre estatus de ausencias y estatus focales complejos, lo cual se puede hacer por antecedentes o por EEG, ya que es difícil hacerlo por clínica. Si se trata de un estatus de ausencia es valioso el uso de valproato, aunque puede realizarse prueba terapéutica y manejo agudo con benzodicepinas, seguido de valproato para manejo a largo plazo. Si se confirma un estatus focal complejo se prefiere el uso de fenitoína, a menos que se requiera sedación por el estado de agitación o compromiso del estado general.

En todos los tipos de estatus, si no hay adecuada respuesta al tratamiento de primera y segunda línea se utilizan los mismos esquemas que en el estatus TCG.

En la Tabla 6 se resume el esquema de manejo para estado de mal epiléptico.

Complicaciones sistémicas del estado de mal epiléptico

La presencia del estado de mal epiléptico, especialmente tónico clónico, genera cambios funcionales que lesionan diversos órganos llevando a condiciones clínicas de disfunción. Es fundamental

prevenir estas complicaciones durante el manejo y reconocerlas para poder corregirlas oportunamente lo cual modifica el pronóstico (Tabla 7).

Muerte

Sobreviene en los pacientes como resultado de la interacción entre las complicaciones sistémicas antes mencionadas y el efecto directo del evento convulsivo. El riesgo de muerte aumenta de acuerdo con la duración del estado de mal epiléptico, el tipo de crisis, el manejo recibido y está relacionado con las condiciones previas del paciente.

Pronóstico

En general se considera una mortalidad entre 3 y 35% y una morbilidad entre 9 y 28%. Se reporta una frecuencia hasta de 75% de epilepsia posterior a un estado de mal epiléptico.

Se sugiere la existencia de deterioro cognoscitivo como secuela de los estado de mal epilépticos. Sin embargo, los datos provienen de estudios retrospectivos que no permiten descartar la presencia de secuelas como consecuencia de alteración neurológica previa, tampoco se han aplicado rutinariamente pruebas psicológicas en el seguimiento de estos pacientes.

El riesgo de recurrencia para estado de mal epiléptico es de 50% en niños con alteraciones neurológicas previas y 3% para niños neurológicamente sanos. Por otra parte, en adultos sólo uno de cada siete pacientes presenta un nuevo episodio de estado de mal epiléptico.

Sin embargo, el pronóstico está determinado por la interacción de los siguientes factores que deben considerarse en todos los casos:

- **La edad.** La mortalidad es más alta en adultos al igual que las secuelas a largo plazo y los factores de riesgo son diferentes en cada grupo etáreo,

Tabla 6. Esquema de manejo para estatus epiléptico.

Minutos 0 – 5
<p>Documentación clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Diagnóstico de estatus epiléptico</i> <i>Tipo de estatus epiléptico</i> <i>Estado clínico</i> <i>Anamnesis inicial y estado físico</i> <p>Medidas básicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Mantener función cardiorrespiratoria</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>Vía aérea, secreciones, oxígeno, vía venosa</i> <i>Monitorizar</i> <i>Exámenes de inicio</i> <i>Balace hídrico, cuantifica diuresis</i> <i>Posición en decúbito lateral, semiprono derecho</i> <i>Documentar EEG</i>
Minuto 6 – 10
<p>Corregir estado de base según sospecha clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Glucosa</i> <i>Electrolitos</i> <i>Antídotos para tóxicos</i> <p>Finalizar estatus epiléptico clínico y eléctrico según tipo de crisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clonazepam: 30-50 µg/kg en bolo lento (1-2 min) se puede repetir hasta 5 bolos con intervalos de 10 minutos.</i> • <i>o Diazepam: 250-300 µg/kg lento (2 minutos) se puede repetir en tres ocasiones cada 20 minutos</i>
Minuto 10 a 30
<p><i>Continuar bolos de benzodiacepina según lo descrito</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>origen focal: iniciar fenitoína 18-20 mg/kg a 1 mg/kg/min únicamente disuelto en SSN</i> • <i>origen generalizado: ácido valpróico 15 mg/kg en infusión disuelto en DAD o SSN en 30 minutos o fenobarbital 15 a 20 mg/kg infusión lenta (<1 mg/kg/min)</i>
Si la condición clínica del paciente está comprometida:
Minutos 30 – 60
<p><i>Solicitar ingreso a UCI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fenobarbital 20 mg/kg a 1 mg/kg/min</i> • <i>o Diazepam infusión a 250 µg/kg/hora</i> • <i>o Midazolam infusión a 100 – 200 µg/kg/hora</i>
Minuto 60 a 90
<p><i>Ingreso a UCI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intubación orotraqueal, ventilación mecánica, acceso venoso central, línea arterial, monitoría EKG y EEG</i> • <i>Coma farmacológico: midazolam, barbitúricos, propofol.</i> • <i>Otros fármacos: clorometiazol, lidocaína, paraldehído, anestésicos inhalados, sulfato de Mg**.</i>
Minuto 0 – 90
<p>Diagnóstico y tratamiento etiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Completar historia clínica y examen físico.</i> • <i>Cuando el estado del paciente lo permita, realizar neuroimágenes, punción lumbar y otros según sospecha clínica</i> • <i>Tratar causa de base o factor desencadenante</i> <p>Prevenir y tratar las complicaciones sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hipoglucemia, trastorno electrolítico, alteración ácido básica, edema cerebral, hipotensión, hipertensión intracraneana, fiebre.</i> <p>Prevenir recurrencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Manejo antiepiléptico según tipo de crisis.</i> • <i>Eliminar futuros desencadenantes.</i> • <i>Seguimiento a largo plazo.</i>

Tabla 7. Complicaciones sistémicas del estatus epiléptico.

Cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión hipóxico-isquémica • Lesión por convulsiones • Edema cerebral • Hipertensión endocraneana • Hemorragias cerebrales • Infartos cerebrales
Cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión • Hipertensión • Falla cardíaca • Arritmias • Choque cardiogénico • Paro cardíaco
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria • Alteraciones del ritmo respiratorio • Apnea • Edema pulmonar • Hipertensión pulmonar • Embolismo • Neumonía espirativa
Disautonomía	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpirexia • Diaforesis • Hipersecreción traqueobronquial • Obstrucción bronquial • Isquemia periférica
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación • Trastornos electrolíticos (hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia) • Falla renal aguda (necrosis tubular aguda) • Falla hepática aguda • Pancreatitis aguda
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulación intravascular diseminada • Falla orgánica múltiple • Rabdomiolisis • Fracturas • Infecciones (pulmón, piel, urinaria) • Tromboflebitis • Lesiones de piel

aunque el riesgo de morbilidad existe en todas las edades.

- **Duración del evento.** La morbilidad aumenta con el tiempo transcurrido antes de lograr el control de las crisis. El riesgo de lesión estructural y secuelas aumenta exponencialmente, en estado de mal epiléptico de duración superior a los 30 minutos y es inevitable por encima de las dos horas. En el seguimiento a largo plazo, se observa una diferencia marcada entre los episodios de menos de una hora (menos de 20%) y los mayores de una hora, en los cuales se registró una mortalidad cercana a 80% con fallecimientos incluso 30 días después del inicio del evento, atribuibles al mismo.
- **La condición previa del paciente.** Durante el estado de mal epiléptico se requiere de la capacidad de reserva funcional de todos los sistemas, principalmente el cardiovascular, por lo cual, cualquier condición patológica previa que comprometa la capacidad de respuesta, disminuye la posibilidad de supervivencia e integridad funcional y estructural del SNC.
- **La etiología.** Los pacientes con eventos agudos del SNC de origen infeccioso, traumático, vascular o alteraciones multisistémicas presentan mayor morbilidad, que los pacientes con historia previa de epilepsia o con estado de mal epiléptico idiopático. En la actualidad son más los pacientes que fallecen por la patología de base, que por el estado de mal epiléptico como tal.
- **El manejo.** El advenimiento de la terapia anticonvulsivante y la aparición de las unidades de cuidados intensivos redujeron notablemente la mortalidad de 50% a un 4% a 7%. Existen reportes en la literatura que implican el manejo recibido como factor pronóstico. Otro factor que

mejoró el pronóstico del estado de mal epiléptico fue la comprensión de la fisiopatología, que permitió un manejo más agresivo y temprano, reduciendo así la morbilidad.

- **Patrón electroencefalográfico.** Litt y cols documentaron en pacientes ancianos, una relación entre el patrón electroencefalográfico y la mortalidad, siendo el patrón de descargas generalizadas de mal pronóstico

Lecturas recomendadas

- **Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, Jallon P, Goerres GW.** SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus? *Seizure* 2001; 10(4):260-265.
- **Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A.** Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55(5):693-697.
- **Fernandez-Torre JL, Gonzalez C, Sanchez JM.** [Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin. A case report]. *Rev Neurol* 2000; 30(11):1040-1043.
- **Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigevano F, Capovilla G, Ragona F, et al.** Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 2003;422-425.
- **Herranz JL, Argumosa A.** [Characteristics of drugs used in the treatment of acute convulsions and convulsive status]. *Rev Neurol* 2000; 31(8):757-762.
- **Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A et al.** Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42(6):714-718.
- **Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA.** Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002; 58(4):537-541.
- **Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA.** Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 1997; 38(12):1344-1349.
- **Oliveira D, Oliveira MJ, Alves V, Temudo T.** [Status epilepticus in the childhood. A review of seven years]. *Rev Neurol* 2000; 30(5):414-418.
- **Padro L, Rovira R, Ortega MD.** [Advances in the treatment of epilepsy: status epilepticus]. *Rev Neurol* 2000; 30(9):873-881.
- **Rosenow F, Arzimanoglou A, Baulac M.** Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. *Epileptic Disord* 2002; 4 Suppl 2:S41-S51.
- **Shorvon S.** Emergency treatment of epilepsy: acute seizures, serial seizures, seizure cluster and status epilepticus. In: Handbook of epilepsy treatment, Shorvon S. Editor. Blackwell Science 2000: 173-194.
- **Tejeiro J, Gomez SB.** [Status epilepticus]. *Rev Neurol* 2003; 36(7):661-679.
- **Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ.** The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60(2):332-334.
- **Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, Jr. et al.** Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54(2):340-345.