

Revisión del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepiléptico

CARMEN PAZ VARGAS L.^{1,2}, XIMENA VARELA E.^{1,2},
KARIN KLEINSTEUBER S.^{1,2}, ROCÍO CORTÉS Z.^{1,2},
MARÍA DE LOS ÁNGELES AVARIA B.^{1,2}

¹Unidad de Neurología Hospital Dr. Roberto del Río.

²Departamento de Pediatría Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Recibido el 14 de marzo de 2015, aceptado el 4 de septiembre de 2015.

Correspondencia a:

Dra. Carmen Paz Vargas Leal
Hospital Roberto del Río.
Av. Zañartú 1085. Independencia,
Santiago, Chile.
carmenpazvargas@yahoo.com

Management of pediatric status epilepticus

Pediatric Status Epilepticus (SE) is an emergency situation with high morbidity and mortality that requires early and aggressive management. The minimum time criterion to define SE was reduced from 30 to 5 minutes, defined as continuous seizure activity or rapidly recurrent seizures without resumption of consciousness for more than 5 minutes. This definition considers that seizures that persist for > 5 minutes are likely to do so for more than 30 min. Those that persist for more than 30 minutes are more difficult to treat. Refractory SE is the condition that extends beyond 60-120 minutes and requires anesthetic management. Super-refractory SE is the state of no response to anesthetic management or relapse during withdrawal of these drugs. The aim of this review is to provide and update on convulsive SE concepts, pathophysiology, etiology, available antiepileptic treatment and propose a rational management scheme. A literature search of articles published between January 1993 and January 2013, focused on pediatric population was performed. The evidence about management in children is limited, mostly corresponds to case series of patients grouped by diagnosis, mainly adults. These publications show treatment alternatives such as immunotherapy, ketogenic diet, surgery and hypothermia. A 35% mortality, 26% of neurological sequelae and 35% of recovery to baseline condition is described on patient's evolution.

(Rev Med Chile 2016; 144: 83-93)

Key words: Epilepsy; Refractory Status; Seizures; Status Epilepticus.

El estado epiléptico es una emergencia de alta morbilidad y mortalidad que requiere manejo precoz y agresivo. El pediatra debe actualizarse para implementar las medidas recomendadas en protocolos internacionales.

Conceptos claves

El estado epiléptico (EE) fue definido por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como una crisis que no muestra síntomas clínicos de detención después de una duración mayor a la que abarca la gran mayoría de crisis de ese tipo en la mayoría de los pacientes, o crisis recurrentes

sin reanudación interictal de la función base del sistema nervioso central (SNC)¹.

La ILAE en 1981 define EE: "convulsión prolongada por 30 min, o convulsiones recurrentes sin recuperación de conciencia entre ellas que duran más de 30 min". La Organización Mundial de la Salud (OMS), aludiendo mecanismos fisiopatológicos, lo define como crisis epilépticas suficientemente prolongadas o repetidas como para provocar una condición fija y duradera. Lowenstein et al (1999) proponen una definición operacional, aplicable principalmente a EE convulsivo generalizado, como convulsiones

continuas por más de 5 min, considerando que si persisten > 5 min es probable que continúen > 30 min, siendo estas últimas más difíciles de tratar, y recalcando la importancia del manejo precoz, para evitar progresión hacia estadios refractarios y sus secuelas. Esta definición se aplica a pacientes > 5 años, ya que las crisis febriles pueden durar > 5 min en niños pequeños sin necesariamente evolucionar hacia EE²⁻⁵.

Objetivos

Actualizar conceptos, fisiopatología, etiologías y tratamientos antiepilépticos del EE convulsivo (EEC) en niños, proponiendo un esquema racional de manejo para evitar progresión hacia la refractariedad.

Materiales y Métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección: Búsqueda en PubMed, MESH: “*status epilepticus*”, “*refractory status epilepticus*”, “*super refractory status epilepticus*”, artículos en inglés y español, enero de 1993 a enero de 2013, edad 0-18 años, de últimos 5 años. Búsqueda manual de artículos relevantes contenidos en las referencias de dichas publicaciones.

Desarrollo

Clasificación

El EE clínicamente se puede clasificar en: convulsivo (con actividad motora clínica) y no convulsivo (alteración de conciencia). Cada grupo se divide en focal y generalizado. Se ha reportado en pacientes pediátricos 29% de EE focales y 36% generalizados. El 35% de EE focales generalizan^{6,7}.

Etapas del estado epiléptico

1. 5 min: EE precoz, momento de iniciar las medidas terapéuticas que se detallarán.
2. 30 min: EE establecido.
3. EE refractario (EE-R): no responde a tratamiento de 1° o 2° línea, entre 60 y 120 min, requiere anestesia general.
4. EE súper-refractario (EE-SR) si, tras 24 h de anestésicos, el EE continua o recurre, incluyendo recaídas durante la reducción o retiro de anestésicos^{3,8,9} (Figura 1).

Fisiopatología

En una crisis epiléptica mantenida se generan cambios dinámicos en neurotransmisores y membranas postsinápticas, produciéndose desregulación en el recambio de receptores GABA A. A nivel molecular, se produce disminución de fosforilación de protequinas del receptor GABA A subunidad β , activación del complejo clatrina-AP2 e internalización vía endocitosis de receptores, lo que reduce su efecto inhibitorio y genera disminución de la sensibilidad a benzodicepinas. Concomitantemente aumenta la expresión de receptores NMDA en la membrana sináptica. Se produce insuficiencia mitocondrial, relacionándose con prolongación de las crisis, necrosis y apoptosis celular; e inflamación, que altera la barrera hematoencefálica^{8,10-14}.

Etiología del EE

El 69% de niños con EE presentan patología neurológica preexistente, entre ellas la epilepsia^{8,15,16} (Tabla 1).

EE-R y SR se asocian generalmente a daño cerebral por traumatismos, infecciones, patologías genéticas, inmunológicas, cerebrovascular, etc. Cuadros recientemente descritos incluyen^{8,14}:

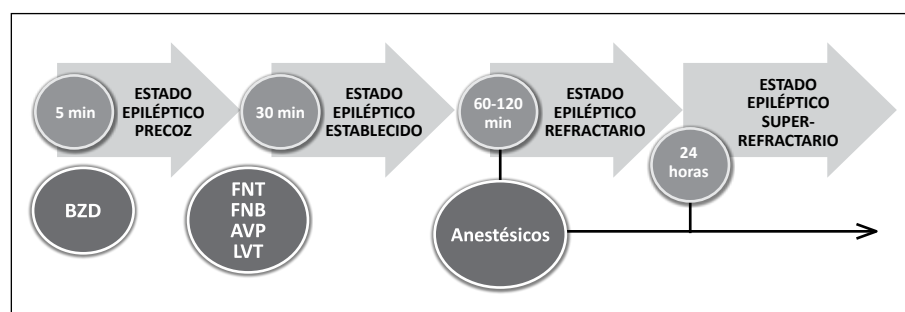


Figura 1. Etapas del estado epiléptico.

Tabla 1. Grupos de causas de estado epiléptico en niños

Epilepsia sintomática remota (33%)	Ej. Malformaciones SNC, trauma antiguo, cromosómicas
Crisis sintomáticas agudas (26%)	Ej. Meningoencefalitis, alteración hidroelectrolítica, sepsis, hipoxia, trauma, intoxicación
Febril (22%)	Ej. Infección respiratoria, sepsis, sinusitis <i>excluyendo infección de SNC</i>
Criptogénico (15%)	
Encefalopatía progresiva (3%)	EIM: Enfermedades mitocondriales, acidurias orgánicas, aminoacidopatías
Sintomáticas remotas con precipitante agudo (1%)	

Adaptado de Riviello J. Jr, Ashwal S, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality and the Practice Committee of the Child Neurology Society Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 1542-50.

- FIRES (*Fever-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy Syndrome*): Encefalopatía epiléptica en niños entre 2 y 17 años, previamente sanos, que presentan un episodio febril seguido por EE-R sin agente infeccioso identificado. Debuta con crisis focales complejas con generalización secundaria y actividad epileptiforme temporal o frontal. Las neuroimágenes pueden mostrar hiperintensidad temporal, insular o de ganglios basales. El tratamiento es poco efectivo y la mortalidad > 30%. Evoluciona con epilepsia refractaria y déficit cognitivo en 66-100%. Se postula que la fiebre estimularía hiperexcitabilidad neuronal en portadores de mutaciones de canales iónicos. Se ha relacionado con una mutación del gen protocadherina^{8,17}.
- NORSE (*New-onset Refractory Status Epilepticus*) comparte características clínicas de FIRES, pero se presenta en adultos, no siempre precedido por fiebre; presenta actividad epileptiforme multifocal, postulándose una base disimmune¹⁸.
- AERRPS (*Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures*) descrita en 29 niños por Sakuma et al (2010). Caracterizada por inicio agudo de crisis focales refractarias de alta frecuencia o alteración de conciencia. Precedidas por fiebre que persiste en etapa aguda, pleocitosis e hiperproteinorraquia en líquido cefalorraquídeo (LCR), electroencefalograma (EEG) con actividad de base lenta y descargas focales con generalización secundaria en período ictal. La resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral muestra alteraciones inespecíficas o hiperintensidad temporal mesial. Requieren anestesia por largos períodos con barbitúricos o benzodiacepinas. Del grupo descrito, 6 pacientes presentaron anticuerpos anti-receptor de glutamato (GluR epsilon 2). Evolucionan hacia epilepsia refractaria, con secuelas neurológicas profundas: cognitivas, psiquiátricas, de memoria y ocasionalmente motoras^{8,19}.
- Encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-Metil-D-Aspartato (anti-rNMDA): descrita en 2007 por Dalmau en una paciente con teratoma ovárico, se ha observado alta frecuencia en población pediátrica no relacionada con neoplasia subyacente. Debe sospecharse frente a cambios de conducta de instalación aguda que pueden evolucionar hasta psicosis, trastorno de sueño, crisis epilépticas, distonía o disquinesias. Las crisis epilépticas motoras o focales complejas son precoces, difíciles de reconocer y tratar, por lo que se recomienda monitoreo vídeo EEG para objetivarlas y diferenciarlas de movimientos anormales. El LCR puede mostrar linfocitosis moderada y/o bandas oligoclonales positivas, la RNM cerebral es normal o muestra alteraciones sutiles en FLAIR y/o postgadolinio. La confirmación es con anticuerpos anti rNMDA, subunidad NR1 en suero y/o LCR. El uso de inmunomoduladores, asociado a remoción tumoral, cuando corresponde, permite recuperación completa hasta en 75% de los casos²⁰⁻²³.

Epidemiología

Prevalencia e incidencia: El EEC es la emergencia neurológica más común en niños, con una incidencia de 17-23/100.000 niños/año. En la mayor serie prospectiva de EE en niños y adultos, la mayor frecuencia corresponde a menores de 1 año, luego 1-4 años, descendiendo posteriormente y con un alza en adultos^{6,15,16}.

En EE-SR no existen estudios controlados, estimándose una frecuencia de 10- 15% de los EE que se hospitalizan. Se ha reportado que > 50% de los EE-R que requieren anestesia evolucionan a EE-SR, y que 20% recurre dentro de los 5 días de reducción de la anestesia^{3,8}.

En Chile, Aránguiz y cols, en 2008, publican una serie retrospectiva de 41 niños con EE, destacando que 56% se presentó en < 2 años, 58,5% eran epilépticos en tratamiento, la etiología más frecuente fue sintomática aguda. Dieciséis de los 20 EEC tenían < 4 años, 13 debutaron con crisis tónico clónicas generalizadas.

De los niños previamente sanos (n = 14), 96% evolucionó con alteraciones neurológicas (parálisis cerebral, epilepsia, discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje), sin diferencias entre EEC y estado epiléptico no convulsivo (EENC). El único fallecido tenía causa sintomática remota y presentó EENC²⁴.

Tratamiento

El objetivo es realizar una rápida estabilización de las funciones vitales y controlar las crisis en forma inmediata y agresiva (Tabla 2), ya que la tasa de mortalidad aumenta 10 veces si las crisis se prolongan. Por cada minuto de retraso en el inicio de la terapia hay 5% de riesgo acumulativo de que el EE tenga una duración > 60 min^{6,15}.

Nuestra revisión se abocará a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles.

Tratamiento según etapas del EE

Se describen 4 fases generales en el tratamiento del EEC: prehospitalaria, hospitalaria de 1º línea, hospitalaria de 2º línea (falta de respuesta a benzodiacepinas), en urgencia o unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria con anestesia general (en UCI)^{3,8,9}.

La elección del FAE está basada en 3 elementos principales: más efectivo en controlar crisis con menor tasa de recurrencia, vía de administración

más rápida y segura, y mejor perfil de seguridad y tolerancia²⁵.

Los principales sitios de acción de FAE utilizados se mencionan en la Tabla 3.

En los esquemas terapéuticos se consideran:

Benzodiacepinas (BDZ): Primera elección por su administración fácil y de rápida acción. El midazolam (MDZ) 0,3 mg/kg/dosis bucal es más efectivo y de más fácil aplicación que diazepam (DZP) 0,5 mg/ kg/dosis rectal, e igual de efectivo por vía nasal que DZP ev²⁶. El lorazepam (LRZ) 0,1 mg/kg/dosis y el DZP 0,3 mg/kg/dosis ev han mostrado igual eficacia, controlando como monoterapia hasta 65% de los EE. Se recomienda uso de LRZ ev antes de DZP ev por sus propiedades farmacocinéticas: más rápida acción y mayor vida media^{4,27-29}.

Fenobarbital (FNB): En dosis de carga de 20 mg/kg ev. Si bien tiene efectividad demostrada, se encuentra en desuso en algunos centros por sus efectos sobre el nivel de conciencia, pero tiene recomendación empírica en menores de 6 meses. Es de elección cuando no hay monitor cardíaco disponible, en usuarios crónicos de fenitoína o en patología cardiovascular⁴.

Fenitoína (FNT): Considerada de elección, logra control inmediato y evita recurrencias de crisis, debiendo utilizarse en dosis altas por vía ev. Se recomienda dosis de carga 10-20 mg/kg para lograr una concentración terapéutica a las 6-24 h. Administrar a velocidad no mayor a 1 mg/kg/min, por una vía venosa exclusiva (precipita fácilmente si se mezcla con otros líquidos endovenosos, pudiendo provocar flebitis). Otras complicaciones como hipotensión y arritmias cardíacas son raras en niños. Su metabolización es variable en niños, por lo que se requiere medición de niveles plasmáticos. La combinación FNT con BZD es más segura que la asociación de FNB con otros fármacos²⁸.

Ácido valproico (AVP): Efectivo en el EE resistente a DZP y FNT, con rápido control de crisis y mejor perfil de seguridad. Presenta menor depresión respiratoria e hipotensión. No recomendado en enfermedad hepática previa o mitocondriales, especialmente en niños < 3 años. No existen datos suficientes que justifiquen su uso antes que FNT. Se sugiere una dosis inicial de 20-30 mg/kg ev a pasar en 1 hora (en EE-R convulsivos generalizados se puede pasar en 5 min) y mantención de hasta 60 mg/kg/día^{28,30}.

Levetiracetam (LVT): Presenta un amplio espectro de acción y buen perfil farmacocinético, con un mecanismo de acción relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la liberación de los neurotransmisores presinápticos. Además inhibe canales de calcio activados por alto voltaje y revierte la inhibición de moduladores alostéricos negativos de GABA y glicina. La formulación ev es equivalente a la oral, bien tolerada, incluso a altas dosis o rápida velocidad de infusión. Reportes en niños y adultos en 707 pacientes muestran efectividad cercana a 70%, con dosis de carga 30-60 mg/kg a pasar en 15 min, dosis máxima 57 mg/kg (4 g en adulto de 70 kg), efectos adversos en < 10% leves y transitorios. Administrar con precaución en pacientes con psicosis y trastornos de conducta^{27,28,31,32}.

Lacosamida: Aminoácido que actúa optimizando la inactivación lenta de los canales de sodio, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables. Se reporta uso en EE en adultos desde 2009, en dosis de 200-400 mg ev, velocidad de infusión de 14-18 mg/min, sin efectos secundarios serios. En 126 tratados, se reporta una tasa de éxito de 67%, pero fueron series retrospectivas y sólo 21 casos fueron EEC^{27,33}.

Los flujogramas propuestos para las distintas fases se basan en el manejo de pacientes adultos (Figuras 1 y 2) no existiendo protocolos pediátricos validados. Carvajal y cols (2010) encuestaron a neuropediatras chilenos sobre terapia farmacológica; en EEC la mayoría optó por lorazepam ev, luego DZP, seguidos por MDZ, FNT y AVP ev, y finalmente, FNT y FNB ev, concluyendo que se requiere un consenso de tratamiento³⁴.

En la Tabla 2 presentamos una propuesta de manejo del EE en base a revisión de series pediátricas.

Para el EE-R y SR EE se proponen 3 líneas de tratamiento: (Figuras 1 y 2)³

1° línea: Anestésicos y fármacos antiepilépticos.

2° línea: Hipotermia, magnesio y piridoxina, inmunoterapia, dieta cetogénica y cirugía de emergencia.

3° línea: Terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulador de nervio vago y drenaje de LCR.

En niños no existen estudios con distribución aleatoria controlados que comparen eficacia de tratamiento de EE-R y SR, su uso habitualmente de define caso a caso.

Anestésicos: Centrales en el tratamiento del EE-R y EE-SR, efectivos en la mayoría de los casos. Se describe que en 2/3 de los pacientes permite control inmediato de EE-R, con la menor tasa de recurrencia; sin embargo, tiene alta incidencia de complicaciones (Figura 3). Shorvon recopila datos de 920 pacientes, de todas edades y variadas etiologías, se les administraron anestésicos divididos en 3 grupos: barbitúricos (tiopental/pentobarbital), midazolam y propofol (Tabla 4). El control de crisis se obtuvo en 64, 78 y 68% respectivamente, presentando mayor mortalidad los pacientes tratados con barbitúricos, sin embargo, esto se atribuye a que son los enfermos más graves³.

La terapia con propofol ha sido discutida en niños, por posibles complicaciones graves: el síndrome de infusión de propofol, caracterizado por acidosis metabólica, aumento de creatinina, rhabdomiolisis, bradiarritmia y falla miocárdica progresiva. Se presenta principalmente en infusiones prolongadas en niños y en pacientes co-medicados con esteroides y catecolaminas. Lye observó que 45% de pacientes con infusión prolongada mostró ≥ 1 signo y 1/3 presentó una arritmia maligna. Son factores de riesgo: altas dosis de propofol (> 83 ug/kg/min), terapia > 48 h y uso de vasopresores o dieta cetogénica concomitante. El pronóstico post-síndrome es variable, describiéndose hasta 30% de mortalidad.

Tanto MDZ y pentobarbital en niños muestran efectividad similar, con menores complicaciones en MDZ^{3,4,35,36,40}.

Otros anestésicos: Se han usado en etapas tardías del EE-SR.

- Ketamina: Antagonista no competitivo de receptores NMDA. Se encuentran sólo 17 casos reportados con alto control de crisis (82%). Dosis: 0,06-7,5 mg/kg/h. Por morbimortalidad cercana a 50%, y potencial efecto neurotóxico se evita su uso en niños³.
- Anestésicos inhalatorios: Isoflurano y desflurano. Usados en pocos pacientes, por un promedio de 11 días (2-26), se describen como complicaciones: leucoencefalitis hemorrágica, infarto mesentérico, encefalopatía tóxica, hipotensión, atelectasia, infecciones, íleo paralítico, TVP³.

Para disminuir complicaciones asociadas al uso de anestésicos se recomienda el ciclado anestésico por períodos entre 24 h y 5 días (mantener dosis

Tabla 2. Manejo antiepiléptico según etapas de EE

Paso	Tiempo	FAE	Manejo básico	Objetivos
1. Estado epiléptico precoz (5 min-30 min)	5 min-9 min 1° línea	5 min: Midazolam 0,3-0,5 mg/kg bucal o Diazepam 0,3 mg/kg ev o 0,5 mg/kg rectal o Lorazepam ev 0,1 mg/kg (puede ser administrado por los padres o en la ambulancia)	Determinación de EE.ABC: Asegurar vía aérea, oxígeno alto flujo, vía venosa periférica.Inicio precoz de monitoreo de t°, presión arterial, pulso, respiraciones, succión frecuente de secreciones. Exámenes: Hemograma, glucosa (o HGT), electrolitos plasmáticos, calcio, BUN, niveles de FAE (en usuario crónico) Antipiréticos	• Asegurar la función cardiorespiratoria y oxigenación cerebral adecuada • Controlar las crisis para prevenir excitotoxicidad • Neuroprotección para bloquear la progresión del daño iniciado • Evitar y tratar las complicaciones sistémicas de las crisis y del tratamiento • Tratar la causa • Identificar factores precipitantes
2. EE establecido (30 min-60 min)	10-45 min 2° línea	10-15 min: Lorazepam ev 0,1 mg/kg (máximo 8 mg) 20-25 min: Fenitoína 18-20 mg/kg ev sin exceder velocidad de 1 mg/kg/min (50 mg/min) con monitor ECG y PA. Se puede repetir 1 dosis de 10 mg/kg o Fenobarbital 20 mg/kg ev, pasar en 5 minutos (velocidad 2 mg/kg/min) Alternativas: Ácido Valproico 20-40 mg/kg (velocidad de 3-6 mg/kg/min) Levetiracetam 30-60 mg/kg ev o vo, a pasar en 15 min	Si persiste crisis trasladado a Unidad de Paciente Crítico Pediátrico para monitorización estricta y manejo con intensivista pediátrico que considere estabilización de funciones vitales afectadas y complicaciones sistémicas del estado epiléptico y de su tratamiento Si cede crisis clínica, se considera monitoreo electroencefalográfico continuo para detección de crisis electrográficas (subclínicas) para su oportuno tratamiento Con estabilización del paciente, realizar estudio para buscar la causa: Neuroimagen, punción lumbar (descartar infecciones, búsqueda de bandas oligoclonales-guardar muestra para estudio ac) Espectroscopia	
3	45 min-60 min	Si aún no se logra control considerar: Midazolam dosis de carga: 0,1-0,2 mg/kg, seguido de infusión continua de 0,1-0,4 mg/kg/h* (iniciar con 1-2 µg/kg/min titulando cada 15 min hasta controlar las crisis EEG). Duración habitual 12-48 h.Evitar en enfermedad renal o hepática, <i>miastenia gravis</i> o porfiria		

4	EE-R	61-80 min 3° línea	Anestésico* Tiopental/ Pentobarbital	Dosis <i>Tiopental</i> Dosis de carga: 2-3 mg/kg Dosis de mantención: 3-5 mg/kg/h <i>Pentobarbital</i> Dosis de carga: 5-15 mg/kg Dosis de mantención: 1-5 mg/kg/h Propofol Ketamina	Recomendación 1° línea en casos severos: Dosis adicionales hasta patrón EEG estallido supresión Cuidar interacciones farmacocinéticas. Evitar en enf. hepáticas, <i>miastenia gravis</i> , porfiria, hemorragia severa o quemaduras, ISSRR 1° línea en casos complejos en que interesa facilidad en el uso y propiedades farmacocinéticas Usar en casos de hipotensión problemática con otras drogas Evitar infusión por > 48 h especialmente en altas dosis y en niños. Precaución con uso concomitante de esteroides o catecolaminas 2° línea, especialmente cuando la depresión cardiorrespiratoria y la hipotensión son problemáticas	Con el uso de anestésicos se recomienda monitoreo EEG continuo	Objetivo de monitoreo EEG continuo: - Lograr control de crisis clínicas y electrográficas - Lograr patrón de estallido supresión mantener monitoreo EEG para controlar los períodos de supresión
---	------	-----------------------	--	--	--	---	--

*Las dosis reflejan la práctica clínica de los autores en adultos, en la literatura se citan en algunos dosis más altas, por ej: Midazolam: 0,2-0,6 mg/kg/h y Ketamina > 7,5 mg/kg/h 2011.

Adaptado de:

Rivello J. Jr, Ashwal S, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality and the Practice Committee of the Child Neurology Society Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 1542-50.

Mesa T, López I, et al. Consenso chileno de manejo de fármacos antiepilépticos en algunos síndromes electro-clínicos y otras epilepsias en niños y adolescentes. 2012.

NICE clinical guideline. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2012.

Goldstein J, et al. Status Epilepticus in the Pediatric Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9: 96-100.

Medical College of Virginia Status Epilepticus Treatment Protocol for Children (from Pellock JM, De Lorenzo RJ, SE in: Porter RJ, Chadwick D, eds: *The epilepsies* 2. Boston: Butterworth-Heinemann. 1997; 267).

Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314-28.

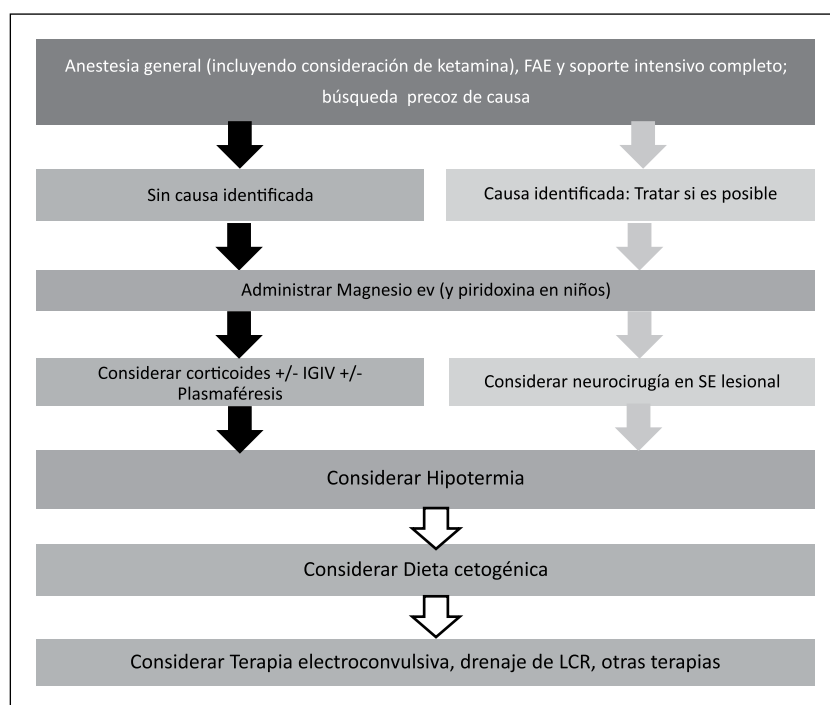


Figura 2. Flujograma para el tratamiento del EE-SR. Adaptado de Shorvon, et al. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain 2011; 134; 2802-18. Propuesto en base a protocolo de tratamiento de SE-SR. El orden y elección del tratamiento propuesto dependerá del contexto clínico y de los recursos locales.

Tabla 3. Cuadro resumen de los principales sitios de acción de los fármacos utilizados en EE

En la membrana presináptica

- Inhibición de canales de sodio voltaje dependientes: FNT, CBZ, AVP, LMT, TPM
- Inhibición de canales de calcio voltaje dependientes: CBZ, FNB, AVP, LMT, TPM
- Inhibición de acción de vesícula proteica presináptica (SV2A) relacionada con la exocitosis: Levetiracetam

En la membrana postsináptica

- Unión a receptor AMPA: TPM
- Unión a receptor NMDA: Felbamato.
- Unión a receptor GABA A: BZD, Barbitúricos, Felbamato, TPM

Adaptado de Caraballo R, Fejerman N. Tratamiento de las Epilepsias. 1° ed. Bs As, Ed. Médica Panamericana, 2009. págs. 173-196.

Tabla 4. Esquemas de tratamiento anestésico utilizados en estudios publicados de EE-R y SR en pacientes de todas las edades

	Tiopental/Pentobarbital	Midazolam	Propofol
Mediana de duración del tratamiento	53 h (11-1200)	16 h (10-240)	32 h (0,5-432)
Dosis	0,5-20 mg/kg/h	0,02-1,8 mg/kg/h	0,1-24 mg/kg/h
Mediana de duración del SE previo al inicio del fármaco	16 h (1-720)	4 h (0,7-48)	18 h (10-600)

Adaptado de Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain 2012; 135: 2314-28.

Tiopental/ Pentobarbital	Midazolam	Propofol	Ketamina
- FAE potente - Experiencia clínica - Baja t° central - Rol neuroprotector	- FAE - Infusión prolongada sin acumulación	- Fácil control (rápido inicio y recuperación, incluso postinfusión prolongada)	- No es cardiodepresor ni hipotensor
- Depresor cardiorrespiratorio. - Hipotensor - Toxicidad hepática/pancreática - Inmunosupresión - Menor motilidad GI - Interacciones - Acumulación	- Menor efectividad anestésica - Depresor cardiorrespiratorio. - Hipotensor - Daño hepatorenal - Riesgo de tolerancia y recurrencia de crisis	- Síndrome de infusión propofol - Dolor en sitio de inyección - Movimientos involuntarios	- Escasa experiencia - Hipertensión - Potencial neurotóxico

Figura 3. Ventajas y Desventajas de los anestésicos utilizados en EE-R y SR. Adaptado de Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain 2012; 135: 2314-28.

plena por 24 h iniciales, bajar progresivamente cada 24-48 h, reinstalando dosis inicial en caso de recurrencia de crisis). Si el EE se prolonga, dosis plena hasta 5 días, con monitoreo EEG continuo, hasta lograr patrón de estallido supresión³⁷.

Fármacos antiepilepticos: Se usan junto con los anestésicos. A pesar de su amplio uso sólo hay reportes de seguimiento en EE-R y EE-SR en adultos con: topiramato (60 casos), levetiracetam (35 casos), lacosamida (10 casos), pregabalina (2 casos), administrados por diferentes vías: gastrostomía, sonda naso-gástrica o rectal. Se reporta control de crisis en 62% con topiramato, 46% levetiracetam, 10% lacosamida y 0% pregabalina. Se recomienda elegir el fármaco de acuerdo al contexto clínico, politerapia con 2 FAE en altas dosis, evitando cambios frecuentes, privilegiando FAE con bajo nivel de interacciones, propiedades farmacocinéticas predecibles y menor toxicidad. Considerando la fisiopatología se recomienda evitar los GABAérgicos³.

Hipotermia: Existe poca evidencia para su uso en EE-SR, con 9 casos totales en 4 reportes de adultos, describiéndose uso en etapas tardías con T° 32-35 °C por periodos de 20-61 h. En muchos

centros se utiliza de rutina en EE-SR por su efecto neuroprotector, tiene alta tasa de complicaciones: hipotensión, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda-tromboembolismo pulmonar, infección, isquemia intestinal, arritmias en recalentamiento³.

Pirodoxina: Poca evidencia de eficacia, se recomienda uso de rutina en EE-SR en niños pequeños, por la probabilidad de déficit de piridoxina. Dosis recomendada 180-300 mg/día³.

Magnesio: Recomendación basada en la efectividad en crisis convulsivas de la eclampsia. Tiene poca evidencia de eficacia, bajo riesgo y fácil administración. Dosis: 2-6 g/h hasta un nivel plasmático de 3,5 mmol/l. Efectos secundarios: hipotensión, prolongación de intervalo PR, depresión respiratoria (en asociación con barbitúricos y BZD) y bloqueo neuromuscular (en asociación con antagonistas del calcio y digoxina)³.

Inmunoterapia: Con 21 casos totales en 8 reportes, su eficacia ha sido difícil de demostrar por introducirse junto con otras terapias y porque sus efectos podrían ser más tardíos. Se describe control de crisis sólo en 5%. Expertos recomiendan

usar en pacientes sin antecedente de epilepsia, sin etiología clara y alta sospecha clínica de patología disimmune. Se plantea uso escalonado desde los 20 min de metilprednisolona ev, 30 mg/kg/día por 3 días, en 2° lugar inmunoglobulina 0,4 g/kg/día en 5 días; y, finalmente, plasmaféresis. Si hay respuesta, está recomendado mantener con corticoide oral, o inmunomodulador (ciclofosfamida o rituximab)^{3,28}.

Neuroquirúrgico: Basado en que la resección de la lesión correspondería a la zona epileptogénica, permitiría control en 75% de los pacientes. Comprende resección focal, transección subpial múltiple, callosotomía, hemisferectomía o combinaciones³.

Dieta cetogénica (DC): La evidencia es escasa pero convincente. La más usada es el preparado KetoCal 4:1^{MR}. Nabhout et al presentan 9 pacientes con FIRES, en los que se usó KetoCal, en 7 fue eficaz a los 2-4 días post-inicio de cetonuria. En un caso, la interrupción de DC se asoció a una recaída de EE intratable y muerte. Se recomienda no usar junto a propofol o esteroides^{3,38}.

Evolución

La mortalidad a corto plazo de EEC se reporta en 2,7-5,2%, hasta 8% en UCI, directamente relacionada con la causa, siendo hasta 2% por el EE propiamente tal, y entre 12,5 y 16% en pacientes con causa sintomática aguda. En este grupo la cifra se eleva hasta 22,5% en menores de 2 años³⁹.

Morbilidad a largo plazo: Incluye discapacidad cognitiva, déficit neurológico, daño hipocampal, epilepsia (13-74%), principalmente de origen focal³⁹.

Para el EE-SR, Shorvon describe en 596 adultos 35% de mortalidad, 13% de daño neurológico leve y 13% severo, y recuperación a la condición de base en 35%. Cabe destacar que el grupo tratado originalmente correspondió a 1.168 pacientes, por lo tanto, no se logró seguimiento a largo plazo en casi 50% de la muestra³. No existen datos epidemiológicos en población infantil.

Referencias

1. Blume WT, Luders 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: 1212-8.
2. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40 (1): 120-2.
3. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314-28.
4. Mesa T, López I, Foerster J, Carvajal M, David P, Cuadra L. Consenso chileno de manejo de fármacos antiepilépticos en algunos síndromes electro-clínicos y otras epilepsias en niños y adolescentes. 2012. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2011; 22 (3).
5. Bell B. Seizure. En DeLuca J, Caplan B, Kreutzer J. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. Springer New York, 2011: 2379-82.
6. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46 (4): 1029-35.
7. Morton L, Pellock. Status Epilepticus. En Swaiman K. *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 5° ed. 2012; 1 (58): 798-810.
8. Shorvon S. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802-18.
9. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011; 52 (8): 53-6.
10. Jacob T, Moss S. GABAA Receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (5): 331-43.
11. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Why, what, and how. *J Postgrad Med* 2011; 57: 242-52.
12. Lamsa K, Taira T. Use-Dependent Shift From Inhibitory to Excitatory GABAA Receptor Action in SP-O Interneurons in the Rat Hippocampal CA3 Area. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1983-95.
13. Cock HR, Tong X, Hargreaves I, Heales SJR, Clark JP, Patsalos PN. Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res* 2002; 48: 157-68.
14. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: A Systematic Review. *Epilepsy Research* 2010; 91: 111-22.
15. Chin R, Neville B. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7 (8): 696-703.

16. Riviello J. Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality and the Practice Committee of the Child Neurology Society Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 1542-50.
17. Kramer U, Ching-Shiang Ch. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Does duration of anesthesia affect outcome? *Epilepsia* 2011; 52 (8): 28-30.
18. Kertvelyessy P. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia* 2012; 53 (7): 1275-9.
19. Ismail F, Kossoff E. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: Multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011; 52 (11): e185-9.
20. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
21. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
22. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 739-44.
23. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord* 2009; 11: 261-65.
24. Aránguiz J, Hernández M, Escobar RG, Mesa T. Estado epiléptico infantil en un hospital universitario: estudio descriptivo. *Rev Neurol* 2008; 47 (6): 286-90.
25. Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis N. Management of Prolonged Seizures and Status Epilepticus in Childhood: A Systematic Review. *Journal of Child Neurology* 2009; 24 (8): 918-26.
26. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-10.
27. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011; 52 (8): 35-8.
28. Caraballo R, Fejerman N. *Tratamiento de las Epilepsias*. 1° ed. Bs As: Médica Panamericana 2009; 5: 173-96.
29. NICE clinical guideline. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2012. <http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137/guidance>.
30. Ueberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000; 54: 2188-9.
31. Surges R, Volynski K, Walker M. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2008; 1 (1): 13-24.
32. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toubanc N, Troenaru M, Lu ZS, Stockis A. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1128-35.
33. 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.
34. Carvajal M, Cuadra L, David P, Förster J, Mesa T, López I. Encuesta chilena acerca de terapia farmacológica en epilepsias del niño y el adolescente. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2010; 21 (1): 32-42.
35. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009; 37 (12): 3024-30.
36. Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, Engelsen BA. Propofol treatment in adult refractory status epilepticus. Mortality risk and outcome. *Epilepsy Res* 2011 (1); 94: 53-60.
37. Smith M. Anesthetic agents and status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52 (8): 42-4.
38. Nababout R, Mazzuca M. 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.
39. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 769-79.
40. Holmes GL, Riviello JJ Jr. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999; 20 (4): 259-64.