

Estado epiléptico en niños

Oscar Mauricio Espitia Segura, MD*

Mario Fernando Buch, MD**

Angélica María Uscátegui Daccarett, MD***

Resumen

El estado epiléptico es una condición frecuente en la población general, siendo los extremos de la vida los más susceptibles de presentarlo y dado que es una condición que amenaza la vida del paciente, requiere de medidas organizadas pero agresivas para atacarlo y de este modo prevenir daño neurológico, complicaciones sistémicas y la muerte. Se requiere difundir el conocimiento al respecto de esta patología para mejorar la atención y el pronóstico de los niños que se presentan al servicio de urgencias, por lo cual es importante conocer la fisiopatología subyacente para enfilar adecuadamente los esfuerzos en la práctica diaria. Tradicionalmente se ha usado medicamentos de primera línea como benzodiacepinas y fenitoina pero actualmente en nuestro medio se cuenta con un mayor arsenal terapéutico que permite al clínico escoger la mejor opción para cada paciente en particular, incluso en casos de estado epiléptico refractario. [Espitia OM, Buch MF, Uscátegui AM. Estado epiléptico en niños. MedUNAB 2010; 13:22-30]

Palabras clave: Estado epiléptico, Convulsiones, Epilepsia.

Introducción

El estado epiléptico es una urgencia frecuente, que en la población pediátrica se hace más importante por las diferencias en cuanto al enfoque diagnóstico y al tratamiento, así como por la necesidad de manejo temprano para evitar secuelas en el neurodesarrollo. La siguiente es una revisión de la literatura enfocada en comprender la complejidad de esta complicación en niños, así como dar una orientación acerca del enfoque diagnóstico y de

Summary

Status epilepticus is a frequent emergency in general population, being the extreme ages the most susceptible, and since it is a potentially life threatening condition, requires an organized plan and aggressive measures to attack it and then prevent neuronal damage, systemic complications and even death. It is required to spread the knowledge about this pathology to improve attention and prognosis in emergency room settings, thus it is important to know the underlying physiopathology to line up the efforts in daily practice. Traditionally it has been used first line drugs as benzodiazepines and phenytoin however actually there are some other options that let the physician to choose the better one for each particular patient, even in the refractory status epilepticus. [Espitia OM, Buch MF, Uscátegui AM. Status epilepticus in children. MedUNAB 2010; 13:22-30]

Key words: Status epilepticus, Seizures, Epilepsy, Child.

tratamiento, teniendo en cuenta las diferencias que pueden existir con el enfoque diagnóstico y de tratamiento del estado epiléptico en adultos.

Aún en la actualidad se encuentra estigmatizado aquel que presente un mal tan marginado como es la epilepsia, sin embargo esta situación no es nueva. Es así como en la era neobabilónica (718-612 a de C) en los escritos de la corte de Sakikku catalogaban el estado epiléptico como “Bazire's”, que traducido al latín sería “Etat de mal”, y que al español

* Estudiante, Programa de Especialización en Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

** Médico cirujano, Bogotá, Colombia.

*** Docente ocasional, Programa de Especialización en Neuropediatría; Coordinadora Línea de Profundización en Epilepsia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Espitia, Cra 70a #64 i - 22 Bogotá, Colombia. Email: omespitias@unal.edu.co.

Artículo recibido: 13 de octubre de 2009; artículo aceptado: 26 de enero de 2010.

actual significa “el gran mal”, un término que adoptaron Bicetre y Salpetrière. En 1824 se introduce por primera vez el término de estado epiléptico por Calmeil como parte de su tesis doctoral en París;¹ posteriormente, hacia 1876, Bourneville definió el estado epiléptico como la peor de las fallas incesantes que pudiera ocurrir en los seres humanos, ya sin catalogar dicha enfermedad como algo místico o como un pecado divino. En el siglo XX, Gastaut planteó la existencia de diferentes tipos de estado epiléptico, así como las diferencias en sus manifestaciones clínicas.²

Definición

El estado epiléptico es definido actualmente con base en el Simposio Internacional de Santa Mónica (California) como aquella crisis epiléptica que dure más de 30 minutos o como la falta de recuperación del estado de conciencia entre varias crisis.

Gastaut (1983) lo había definido como un evento epiléptico tan frecuente o prolongado como para convertirse en una condición permanente. Más recientemente, Shorvon (2001, 2005) lo definió como un evento en el cual la actividad electroencefalográfica ictal se prolonga por 30 minutos o más y resulta en síntomas no convulsivos como crisis sutiles, alteración del nivel de conciencia o de su contenido, configurando el estado epiléptico no convulsivo.^{3,4}

Inicialmente el consenso definía que la duración de la crisis debería ser un tiempo que oscila entre 25 y 30 minutos; sin embargo, publicaciones y estudios recientes demuestran que el daño neuronal y sistémico puede ocurrir más temprano. Estudios han mostrado cómo la duración de una crisis epiléptica focal en niños es en promedio de 97 segundos y que si la crisis pasa de 5 minutos es poco probable que ceda espontáneamente,⁵ lo cual en la práctica nos obliga a tomar decisiones más tempranas y a aceptar que si un paciente cursa con crisis que dure más de 5 minutos debe manejarse de forma agresiva para evitar complicaciones, las que aumentan en forma proporcional al tiempo transcurrido hasta el control de las crisis.⁶⁻⁹

El estado de mal epiléptico refractario se define como crisis con duración mayor de 1 hora o crisis recurrentes a razón de dos o más por hora sin recuperación del estado de conciencia a pesar del tratamiento con medicación antiepiléptica convencional. Sin embargo, desde el punto de vista clínico es preferible considerar refractario el estado epiléptico en el cual el paciente no responde a la terapia de primera línea.¹⁰

Clasificación

Teniendo en cuenta la definición operativa de 5 minutos y las diferentes manifestaciones del estado epiléptico, este puede clasificarse como se describe en la tabla 1.^{6,11}

El estado epiléptico no convulsivo puede manifestarse con movimientos simétricos o no y de forma sutil, cuando se evidencia mínima actividad motora que puede involucrar ojos, párpados, rostro, mandíbula o extremidades, que se correlaciona con actividad eléctrica epileptogénica en electroencefalograma (EEG).¹²

En la práctica existen dificultades para clasificar e identificar el estado no convulsivo dado que existe gran sobreposición semiológica entre el de ausencia y el focal complejo, ya que en los dos se puede encontrar mutismo, automatismos, cambios de conducta y alucinaciones, aunque estas últimas se presentan con mayor frecuencia en el focal complejo.^{4,12} Igualmente es difícil por su compleja semiología, lo que genera que el estado no convulsivo tiende a ser subdiagnosticado y a confundirse con patología psiquiátrica. Sin el correlato electroencefalográfico, el diagnóstico y clasificación se considera como probable;⁴ sin embargo, clínicamente, por su rápida respuesta al tratamiento, se podría diferenciar de otras formas de encefalopatía. En general, de la clasificación mencionada, el estado epiléptico convulsivo generalizado es el más frecuente y asociado a morbilidad y mortalidad.¹²

Existen otros síndromes de estado epiléptico contemplados en el reporte del grupo de clasificación de la ILAE,¹¹ entre los que se encuentran las diferentes formas de epilepsia parcial continua, sea en el marco del síndrome de

Tabla 1. Clasificación del estado epiléptico

ESTADO EPILÉPTICO CONVULSIVO	FOCAL	Simple Complejo
	GENERALIZADO	Tónico clónico Mioclónico Tónico Clónico
ESTADO EPILÉPTICO NO CONVULSIVO	FOCAL	Simple Complejo
	GENERALIZADO	Ausencias típicas Ausencias atípicas (síndrome de Lennox Gastaut)

Rasmussen o por otra causa como errores innatos del metabolismo o trastornos del desarrollo cortical, situaciones que ameritan manejos especiales.

Epidemiología

En nuestro país no existen datos concretos acerca de la frecuencia o morbimortalidad del status epiléptico. En el mundo, Estados Unidos (EU), Inglaterra, Suiza y Alemania lideran las estadísticas en cuanto a publicaciones sobre estado epiléptico; es así como estudios de carácter prospectivo realizados en EU muestran que la incidencia de esta condición en la población general es de 41 por 100.000 habitantes/año. Se estima que la incidencia en la población pediátrica está entre 18-41 por 100.000 habitantes/año. En los diferentes grupos pediátricos se ha encontrado que las causas varían: el estado epiléptico febril se presenta con mayor frecuencia en niños entre 1 y 2 años, mientras que entre los 5 y 10 años la etiología predominante es sintomática remota,¹³ más aún en las poblaciones de bajos recursos. La mortalidad del estado epiléptico en la población pediátrica está entre el 1 al 8%.¹⁴ En un estudio realizado en Francia y Suiza (EPISTAR),¹⁵ en el cual se evaluaron 172 pacientes, la incidencia de estado epiléptico fue de 9.9 por 100,000 habitantes/año (IC 95%, 8.4-11.4); la incidencia más alta ocurrió en la población menor de un año, indicando la importancia de esta alteración en este grupo pediátrico.

El factor de riesgo más importante es tener diagnóstico previo de epilepsia; sin embargo, la corta edad, la predisposición genética y las lesiones cerebrales adquiridas son otros importantes factores de riesgo. Entre 15 y 20% de personas con epilepsia han sufrido al menos un episodio de estado epiléptico.

Etiología

En una revisión hecha en 2007¹⁶ se compararon los diferentes estudios de etiología y sus resultados por frecuencia, como se muestran en la tabla 2.

Las causas del estado epiléptico son muchas y variadas. Se puede clasificar en:

- Sintomático agudo: alteración que ocurre concomitante con la presencia del estado epiléptico. Por ejemplo meningitis, trauma craneoencefálico, ataque cerebro vascular, etc.
- Sintomático remoto: alteración que ocurrió previo a la presentación del estado epiléptico, como historia de encefalopatía hipóxica, antecedente de neuroinfección o de malformación del sistema nervioso, etc.
- Idiopático: cuando se relaciona con formas de epilepsia de origen primario (epilepsia de ausencias, epilepsia mioclónica juvenil, etc.)
- Febril: cuando se relaciona con cuadro febril diferente de neuroinfección.

La fiebre, que en algunas series alcanza una frecuencia del 52%, fue el factor concomitante más común, seguido por lesiones remotas, bajos niveles séricos de medicamentos y casos de neuroinfección. De los niños observados, aproximadamente 40% eran menores de 2 años. A esta edad la epilepsia usualmente no estaba diagnosticada y un evento febril fue el desencadenante.

La recurrencia es mayor (40-60%) en niños con lesiones crónicas y es baja (5%) en causas idiopáticas o febriles.

Fisiopatología

Las alteraciones que ocurren relacionadas con la presencia del estado epiléptico no solo se relacionan con disfunción del microambiente neuronal, también afectan todo el organismo, por lo que se convierte en una amenaza clara para la vida.

El desarrollo de un estado epiléptico se podría explicar por la alteración del equilibrio existente entre la excitación y la inhibición neuronal, siendo la primera excesiva y la segunda deficiente, lo que da lugar a una actividad epiléptica sostenida.¹²

Tras la aparición de un estímulo, los canales iónicos neuronales se modifican para permitir la despolarización

Tabla 2. Causas de estado epiléptico en niños¹⁶

Etiología	Lugar			
	Richmond (EU)	Rochester (EU)	Suiza	Londres
Febril	a	23%	b	32%
Sintomático agudo	52%	46%	66%	17%
Sintomático remoto	39%	18%	25%	16%
Idiopático-desconocido	5%	13%	9%	19%
Agudo en lesión remota	-	-	-	16%

^a Febril incluido en agudo sintomático; ^b datos no separados

neuronal; sin embargo, y dependiendo del tipo de estímulo, los mecanismos reguladores como fenómenos de hiperpolarización o activación de potenciales inhibitorios se alteran, llevando a una despolarización sostenida neuronal. En la medida que este fenómeno persiste se generarán otros cambios bioquímicos como disminución en el número y función de los receptores de GABA A y un incremento en la expresión de receptores de glutamato en la membrana neuronal, lo cual explica al menos en parte la falla en inhibición de GABA A y la resistencia a benzodiazepinas que ocurre a medida que persiste la actividad epiléptica en algunos casos.¹⁶⁻¹⁹

El proceso de excitación sostenida mediada por glutamato, principalmente por la activación de receptores AMPA y NMDA, lleva a un aumento en el calcio citoplasmático, produciendo más despolarización y perpetuando la crisis. La activación de la calmodulina ejerce un proceso de necrosis por mecanismos de lisis mitocondrial y lisis de la membrana neuronal por su efecto sostenido al activar proteasas y lipasas.¹²

Existen otros mecanismos descritos que favorecen los cambios que ya se describieron. Se ha reportado que sustancias como la adenosina, acetilcolina y óxido nítrico también están relacionados con el inicio y/o mantenimiento del estado epiléptico haciendo que el ion magnesio, que bloquea el receptor de glutamato NMDA, salga hacia el espacio extracelular y se intercambie por cationes excitadores como el sodio y el calcio, que ingresan al axoplasma produciendo también activación de la calmodulina con los efectos ya descritos.²⁰ Así, se puede desencadenar necrosis por los mecanismos descritos previamente y apoptosis por activación de genes que codifican endonucleasas, las cuales degradan el ADN. Este mecanismo se observa principalmente en regiones en las que el receptor NMDA está en mayor concentración como el hipocampo.¹²

La actividad metabólica aumentada durante el estado epiléptico, conduce a alteraciones sistémicas como:^{2,12}

- Hipoxia e hipoglicemia por aumento de los requerimientos metabólicos en los órganos y sistemas afectados, produciendo lesiones neuronales ya que el sistema nervioso central depende exclusivamente de la glucosa para su funcionamiento.

- La hipertermia por actividad muscular excesiva, se presenta hasta en 83% de los pacientes en estado epiléptico convulsivo y asociada con otras alteraciones, es la responsable por la pérdida neuronal difusa y gliosis reactiva en el neocórtex, amígdala-hipocampo, núcleo dorsomedial del tálamo y menos frecuentemente en la capa de células de Purkinje del cerebelo.
- El aumento marcado en la actividad sistémica, la hipoxia e hipoglicemia conducen a su vez a acidosis láctica que empeora el cuadro con hipotensión y generando más actividad epiléptica y alteración de mecanismos compensadores.
- Se puede producir falla renal por mioglobinuria secundaria a rhabdomiolisis.
- A nivel hemodinámico, hay arritmias y alteraciones en la regulación de la presión arterial por facilitados por las alteraciones electrolíticas y del sistema nervioso autónomo, lo cual se traduce en la aparición de falla cardíaca. Finalmente puede sobrevenir la muerte por una o varias de las complicaciones mencionadas.

En cuanto al daño neuronal, este puede aparecer aun a pesar de la corrección de alteraciones sistémicas.

Tratamiento

El estado epiléptico es una urgencia médica y su tratamiento debe realizarse de forma oportuna y eficaz teniendo en cuenta no solo la presencia de crisis epilépticas sino mantener las funciones vitales del paciente para prevenir complicaciones sistémicas y posibles secuelas,² además de identificar y tratar si es el caso, los posibles desencadenantes del cuadro para finalmente prevenir las recurrencias del mismo.

Es de gran importancia la duración de la actividad convulsiva pues cuanto más prolongada sea, mayor será la probabilidad de refractariedad y de tener complicaciones o secuelas.

Debe observarse que la mayoría de casos inician en el ámbito ambulatorio por lo que es crucial la educación a la familia del paciente con epilepsia y a la población en general para que siga algunas recomendaciones básicas (tabla 3), pues con frecuencia se cometen errores en el cuidado inicial.¹³

Tabla 3. Recomendaciones generales de primeros auxilios en caso de crisis epiléptica

Proteger al paciente de riesgos cercanos
Aflojar collares o corbatas
Ubicar al paciente de lado
Si la crisis se repite o dura más de 5 minutos llamar una ambulancia
Si la persona está herida o es madre gestante consultar de inmediato
No poner nada en la cavidad oral ni intentar sostener la lengua
No dar líquidos durante o inmediatamente después de la crisis
No sujetar a la persona

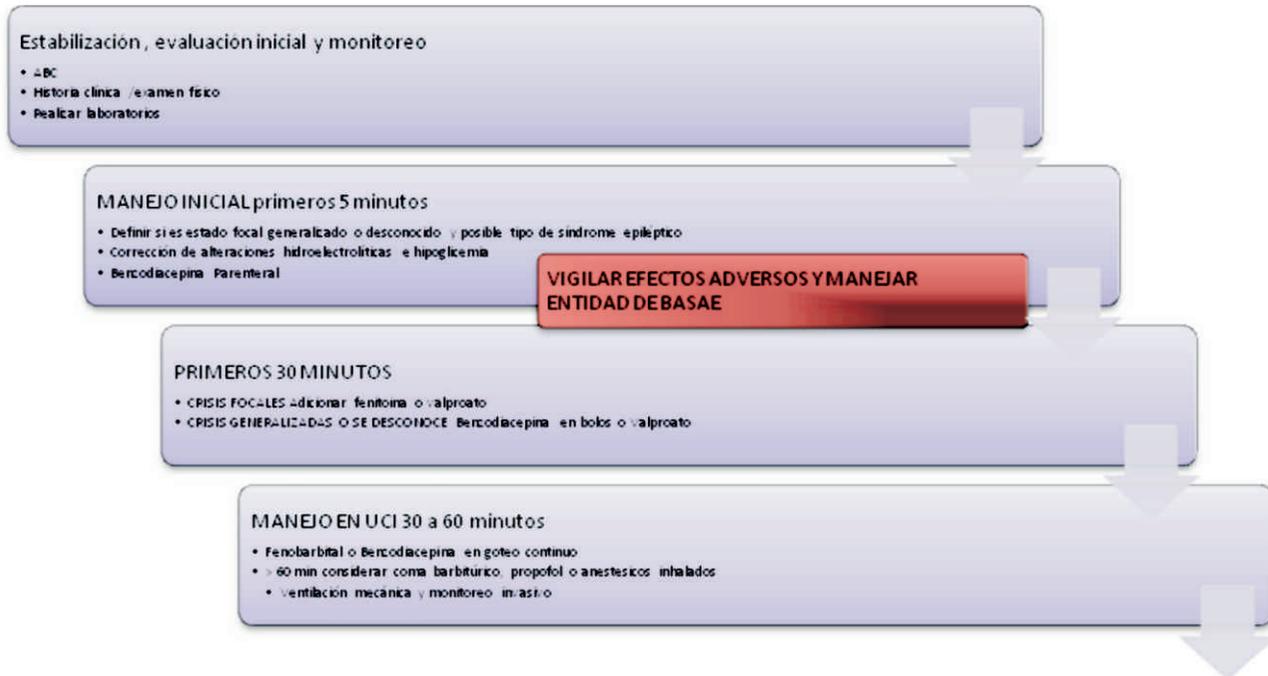


Figura 1. Esquema de manejo del estado epiléptico en niños

Una vez el paciente llega al servicio de urgencias se debe tener en cuenta que para tratar con éxito el estado epiléptico se requiere organización y agilidad, para lo cual se han descrito cuatro etapas de manejo (figura 1):^{2,21}

1. Estabilización y monitorización. En los primeros cinco minutos es prioritario mantener las funciones vitales del paciente asegurando la vía aérea, ventilación y circulación del mismo, además de obtener muestras e iniciar monitorización que permitirá identificar si existe una causa desencadenante corregible. Se recomienda obtener inicialmente glicemia, electrolitos (especialmente si el paciente presenta diarrea o vómito previamente), hemograma, función renal, función hepática, niveles séricos de fármacos antiepilépticos (si es el caso), y según el escenario exámenes toxicológicos, pruebas de coagulación. El EEG deberá usarse para monitorizar el tipo de actividad eléctrica epileptogénica y su control, pero por las limitaciones técnicas de algunos centros, se considera indispensable su uso en pacientes que después de presentar crisis motoras no muestran recuperación del estado de conciencia o en casos en que el diagnóstico es dudoso, como en la sospecha de pseudocrisis.

2. Valoración inicial. De forma paralela al punto anterior en los primeros cinco minutos se debe realizar una historia clínica pertinente y enfocada buscando factores de riesgo, antecedentes y de forma muy importante la semiología de las crisis que nos permitan enfocar el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado. Una vez esto se ha realizado, se determinará si el paciente tenía diagnóstico previo de epilepsia o si es el primer episodio, caso en el cual cabe la posibilidad del debut de la epilepsia o un desorden sistémico con crisis secundarias. La clasificación es esencial, pues

permite orientar con mayor facilidad la clasificación por síndrome epiléptico, lo que facilita el enfoque terapéutico. Una vez se ha iniciado el manejo se debe ampliar la historia para hacer ajustes de ser necesario.

3. Manejo de la entidad de base. En esta etapa y una vez establecido el diagnóstico, se inicia el manejo de la causa subyacente que facilite la persistencia de crisis como en el caso de la hipoglicemia, de lo contrario se iniciará el manejo farmacológico pertinente según la clasificación que se ha hecho previamente como observamos en el algoritmo en la figura 1 y con las recomendaciones que señalamos en el apartado correspondiente más adelante. Posteriormente se determinará si requiere cambios en el tratamiento a largo plazo (si es conocido previo con epilepsia) o si se trata del primer episodio y requiere estudios para determinar si presenta una epilepsia que requiera manejo futuro.² En cuanto al manejo farmacológico inicial se sugiere el uso de una medicación de amplio espectro como las benzodicepinas, pues tienen efecto rápido, se pueden administrar en corto tiempo, por múltiples vías y están indicadas en todos los tipos de crisis. Si luego de 10 minutos de la aplicación de la benzodicepina no se logra control de crisis debe considerarse el uso de medicamento de segunda línea. En este punto es esencial la clasificación del paciente, así en pacientes con epilepsia generalizada previamente diagnosticada o con claras crisis mioclónicas, atónicas o de ausencias, o en el caso de epilepsias de tipo desconocido, se recomienda evitar medicamentos como la fenitoína por el riesgo de generar crisis paradójicas (empeoramiento o aparición de otros tipos de crisis como mioclonías o ausencias), siendo recomendable continuar el manejo con benzodicepinas, ya sea en bolos o en goteo continuo o considerar una segunda opción como fenobarbital o

valproato endovenoso.²¹ En la presencia de epilepsia focal diagnosticada o crisis focales clínicamente se recomienda el uso de fenitoína y como alternativa ácido valpróico.²¹ En caso de no lograr el control de crisis en los primeros 30 minutos con el tratamiento descrito debe administrarse fenobarbital o benzodiacepinas teniendo precaución por el riesgo de depresión respiratoria. Si no se logra controlar la crisis en 60 minutos se considera estado epiléptico refractario. En cuanto se logre el control de crisis y dependiendo de la historia, se realizarán estudios imagenológicos y electroencefalográficos completos.²¹

4. Diagnóstico final. Una vez se ha completado la historia clínica y con los resultados de los paraclínicos a que haya lugar, se deberá determinar la necesidad de tratamiento a largo plazo y la identificación y manejo de las posibles complicaciones que hayan sucedido y proporcionar al paciente y su familia la información pertinente.

Tratamiento farmacológico

El estado epiléptico requiere de manejo rápido y eficaz de las crisis clínicas y eléctricas, para lo cual se necesita un fármaco que presente unas propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas que cumplan con este requisito; desafortunadamente el fármaco antiepileptico ideal no existe pero se cuenta con un gran arsenal farmacológico que permite obtener resultados bastante cercanos a este ideal. Ellos son:

Benzodiacepinas. Son los fármacos de primera elección para el manejo inicial del estado epiléptico; su penetración al cerebro es inmediata;²² poseen diversos sitios de acción pre sináptica, pos sináptica y no sináptica que aumentan la inhibición GABAérgica; el efecto final es una rápida inhibición de las descargas epileptogénicas y de la actividad clínica epiléptica.

Según un metaanálisis de 2005,²³ se encontró que el uso de diazepam es útil para evitar crisis que no ceden (RR 0.73, IC95% 0.57 a 0.92), la necesidad de apoyo ventilatorio (RR 0.39, IC95% 0.16 a 0.94) y para controlar el estado epiléptico evitando el uso de medicamentos como anestesia general (RR 0.73, IC95% 0.57 a 0.92). Igual efectividad presentó el lorazepam para evitar crisis que no ceden (RR 0.52, IC95% 0.38 a 0.71) y en la continuación de la crisis hasta requerir otros medicamentos o anestesia general (RR 0.52, IC95% 0.38 a 0.71). El lorazepam fue mejor que el diazepam para evitar crisis que no ceden (RR 0.64, IC95% 0.45 a 0.90) y tiene menor riesgo en la continuación de la crisis hasta requerir otros medicamentos o anestesia general (RR 0.63, IC95% 0.45 a 0.88), igualmente, lorazepam fue mejor que fenitoína para evitar crisis que no ceden (RR 0.62, IC95% 0.45 a 0.86).

Dentro de las benzodiacepinas, las más usadas en clínica son las siguientes:

Clonazepam. Está indicado en el estado epiléptico temprano. Su dosis es de bolos de 20-50 mcg/kg, en bolo endovenoso directo y lentamente, hasta una dosis total de 5 bolos con intervalo de 10 minutos entre cada uno. Tiene una latencia de efecto mayor y menor riesgo de depresión respiratoria. Hay que tener en cuenta que su presentación incluye una ampolla ámbar con el fármaco y una transparente con disolvente, siempre hay que disolverlo previamente con dicho solvente y verter este en la ampolla ámbar.

Diazepam. Está indicado en el estado prodrómico y en el estado epiléptico temprano, su dosis es de 0.2-0.4 mg/kg que se puede repetir cada 15 minutos en tres ocasiones. Este fármaco presenta liposolubilidad alta, su inicio de acción es rápido pero con una duración de efecto corta, presenta metabolismo hepático, causa depresión respiratoria, hipotensión y sedación más evidente que la anterior.²²

Midazolam. Está indicado en el estado epiléptico establecido. Su dosis es de 0.15-0.3 mg/kg, se puede administrar en bolos que se repiten cada 15 minutos, o en goteo continuo con la misma dosis para una hora. Es un fármaco que es hidrosoluble, su tiempo de acción es rápido pero con efecto muy corto, produce más efecto de depresión respiratoria, sedación e hipotensión que los dos anteriores.

Lorazepam. Está indicado en el estado epiléptico temprano, su presentación es de ampolla 4 mg/mL. Su forma de administración es de 0.1 mg/kg, máximo 4 mg, para repetir cada 20 minutos se es del caso. Este fármaco posee características como ser lipofílico, de acción rápida (más o menos 30 segundos a nivel central), su vida de redistribución es de 2 a 3 horas, tiene poco riesgo de acumulación, ni posee tantos efectos hipotensores ni de sedación. No está disponible actualmente en Colombia.

Fenobarbital. Tiene un amplio espectro de actividad anticonvulsiva, principalmente por sus efectos sobre el GABA al potenciar sus efectos inhibitorios al aumentar el tiempo de apertura del canal de cloro sin cambiar su frecuencia de despolarización.²⁴ Es un fármaco indicado tanto para crisis focales y generalizadas; sin embargo, el fenobarbital presenta una eficacia menor que las benzodiacepinas, alcanza sus concentraciones máximas en sistema nervioso central 20-60 minutos de su aplicación endovenosa.²⁵ La dosis es de 10-20 mg/kg. Se presentan como efectos adversos sedación, depresión respiratoria, hipotensión y rash cutáneo.

Fenitoína. Limita la activación repetitiva de los potenciales de acción, efecto mediado por los canales de sodio voltaje dependientes; su espectro de acción está únicamente en crisis focales y epilepsias focales sintomáticas.²⁴ Este fármaco no es útil en el tratamiento de las crisis generalizadas. Su infusión requiere un manejo lento debido a su potencial riesgo de desencadenar arritmias cardíacas, secundarias a su composición con etanol y propilenglicol; sin embargo, no produce sedación ni depresión respiratoria. Su dosis de impregnación es de 15-20 mg/kg y debe diluirse

en 20-100 mL de SSN 0.9%, pues en otra solución se cristaliza y pierde efectividad. La velocidad máxima de infusión es de 1 mg/kg-min, con monitorización cardiaca y evitando su extravasación, pues puede causar necrosis de tejidos blandos. Pueden darse uno o dos bolos más de 5 mg/kg hasta completar 1 gr o 30 mg/kg.

Ácido valproico. Es el tratamiento de elección en el estado epiléptico generalizado, principalmente el primario; sin embargo, Misra demostró su eficacia en epilepsias sintomáticas por encima de la fenitoina,²⁶ ya fuera como primera opción o como segunda línea de tratamiento. Mehta comparó ácido valproico con diazepam, encontrando que tienen efectividad similar con menos efectos adversos en el grupo de valproico.²⁷ Agarwal compara valproico con fenitoina en 100 pacientes con estado epiléptico refractario a benzodiazepinas, con resultados similares en efectividad y efectos adversos.^{16,28} Se logran concentraciones terapéuticas cuando se repiten las dosis cada 6 u 8 horas. La dosis es de 60 mg/kg/día; lo que es más comúnmente utilizado es iniciar con bolo de 15-45 mg/kg-dosis, a una velocidad de infusión de 1.5-3 mg/kg-min,²⁹ aunque se ha reportado hasta 6 mg/kg/min.³⁰ En caso de no contar con la presentación endovenosa, puede utilizarse también el jarabe de uso oral en las mismas dosis para aplicación intrarrectal, aplicando previamente glicerina perianal para proteger la mucosa y la piel.

Levetiracetam. Es un medicamento de reciente aparición, con un muy buen perfil en cuanto a menos interacciones y efectos adversos. Es efectivo en los modelos experimentales de estado epiléptico desencadenado por ácido kaínico o pilocarpina; así mismo, fue efectivo en crisis desencadenadas eléctricamente cuando se administró antes que el estado epiléptico se estableciera. En particular es efectivo en combinación con benzodiazepinas.^{16,28,30} Dado que su metabolismo no se encuentra asociado al hígado, podría ser el medicamento de elección en episodios asociados a trastornos metabólicos como la porfiria.

Manejo del estado epiléptico refractario

Se considera refractario cuando el estado epiléptico persiste por encima de 60 a 90 minutos. En estas condiciones se hace

necesario el uso de medidas de soporte más avanzadas que deben realizarse en la unidad de cuidados intensivos y con un equipo multidisciplinario. Esta condición es de alta morbimortalidad, relacionada con la duración prolongada del evento, sumada a las complicaciones del manejo farmacológico. Entre las ayudas farmacológicas tenemos:

Tiopental. Su mecanismo de acción es en el receptor de GABA. Su dosis es de 100 a 250 mg en 20 minutos, se puede adicionar 50 mg mas cada 3 minutos hasta el control de las crisis, siempre diluido en SSN; posteriormente se puede continuar cada 12 horas hasta cuando termine la actividad eléctrica, por lo que su uso requiere monitoria electroencefalográfica. Deben tenerse presente la necesidad de monitorización de presión arterial, presión venosa central y de realizar intubación orotraqueal y soporte ventilatorio.

Propofol. Es un medicamento que potencia el receptor GABA; además, ejerce una acción inhibitoria en los receptores NMDA. Su dosis inicial es de 1-2 mg/kg, seguido por goteo de 1-2 mg/kg-h. Su presentación es de ampollas de 20 ml con 10 mg/mL.

Midazolam. En esta etapa se usa en goteo de 1-10 mcg/kg-min, teniendo en cuenta las recomendaciones y efectos adversos descritos.

Lidocaína. Ha demostrado ser un medicamento útil en el tratamiento del estado epiléptico refractario, con un porcentaje de respuesta hasta del 75%, utilizando dosis de 2 mg/kg/dosis. Su utilización es restringida no porque su utilidad sea menor, sino porque la lidocaína también puede causar crisis epilépticas. Requiere monitoreo electrocardiográfico durante su aplicación.

Con frecuencia el estado convulsivo se convierte en no convulsivo, por lo que el coma barbitúrico o el uso de anestésicos deben evaluarse con EEG, donde la presencia de patrones como estallido supresión o lentificación difusa se consideran patrones eléctricos compatibles con control del estado epiléptico.¹⁰

En la tabla 4 se resumen las dosis, presentación y recomendaciones para administración de medicamentos de primera línea.

Tabla 4. Medicamentos de primera línea en el manejo del estado epiléptico

Fármaco	Dosis	Presentación	Administración
Diazepam	0.25 -0.4 mg/kg	Amp 10 mg/2 mL	Hasta 3 bolos, lento
Clonazepam	20-50 mcg/kg	Amp 1 mg/mL	Hasta 5 bolos, lento
Midazolam	0.15-0.3 mg/kg	Amp 5 mg/5mL	Para usar en goteo (ver texto)
Ac. Valproico	30-60 mg/kg/día	Amp 500 mg/5mL	Dosis inicial 30, resto durante el día
Fenitoina	20 mg/kg inicial, seguir 5 mg/kg/día en 2 dosis	Amp 250 mg/5mL	Infusión lenta en SSN 0.9% siempre
Fenobarbital	20 mg/kg inicial, seguir 5 mg/kg/día en 2 dosis	Amp 40 y 200 mg/mL	Infusión 10 min, en SSN, DAD o lactato

Pronóstico

En la actualidad se dice que la mortalidad del estado epiléptico alcanza cifras entre el 3 y el 35 %, con una morbilidad del 9 al 28%; sin embargo, factores como la edad (extremos de la vida), los factores desencadenantes, la duración del evento y su etiología, son los que determinan mayor riesgo de mortalidad.⁸

En cuanto al estado febril,³² se ha encontrado mejor pronóstico, en el estudio de Shinnar y cols, no tuvo mortalidad ni morbilidad significativa, pero aquellos con crisis febriles prolongadas que resultaron en estado epiléptico fueron más frecuentemente pacientes con epilepsias sintomáticas. Las secuelas neurológicas en niños en general no superan el 15% pero en lactantes se ha reportado tasas tan altas como 50%.³³

Se ha comparado también la diferencia en cuanto al pronóstico en pacientes con estado epiléptico establecido mayor de 30 minutos comparado con pacientes con estado epiléptico de menor duración,⁷ encontrando que la mortalidad en pacientes con estado epiléptico prolongado fue 19% contra 2.6% en el otro grupo, lo cual resalta la importancia de controlar con prontitud las crisis para evitar desenlaces potencialmente fatales.

Conclusión

Es esencial recordar la importancia que tiene la adecuada evaluación y clasificación de las crisis en el paciente para enfocar el tratamiento, así como comprender la fisiopatología de estado epiléptico, que establece las bases para su abordaje. De esto depende que se modifique el pronóstico neurológico en estos pacientes que presentan esta verdadera urgencia médica. Esta entidad debe ser manejada por el personal que esté en el servicio de urgencias, por lo que todos deben estar capacitados para manejarla, recordando el trabajo en equipo, las etapas que deben seguirse y la evaluación de la respuesta al manejo en cada fase.

Referencias

- Neligan A, Shorvon S. The history of status epilepticus and its treatment. *Epilepsia*, 2009; 50 (3 Supl): 56-68.
- Álvarez A, Medina-Malo C. Estatus epiléptico. En: Medina-Malo C. *Epilepsia: aspectos clínicos y psicosociales*, Bogotá, Editorial Médica Panamericana, 2004:342-67.
- Kaplan P. The EEG of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:221-9.
- Kaplan P. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *Neurologist* 2005; 11:348-61.
- Riviello J, Holmes G. The treatment of status epilepticus. *Sem Pediatr Neurol* 2004; 11:129-38.
- Lowenstein D, Alldredge B. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338:970-6.
- DeLorenzo R, Garnett L, Towne A, Waterhouse E, Boggs J. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40:164-9.
- Towne A, Pellock J, Ko P, DeLorenzo R. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35:27-34.
- Drislane F, Blum A, López M, Gautam S, Schomer D. Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia* 2009; 50:1566-71.
- Marik P, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004; 126:582-91.
- Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47:1558-68.
- Tatum W, French A, Benbadis R, Kaplan W. The etiology and diagnosis of status epilepticus. *Epilepsy Beh* 2001; 2:311-7.
- Leszczyszyn D, Pellock J. Status epilepticus and acute seizures. In: Pellock J, Blaise F, Bourgeois W. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York; Demos; 2008:461-76.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-35.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in french-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55:693-7.
- Wasterlain C, Chen J. Mechanistic and pharmacological aspects of status epilepticus and its treatment with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2008; 49(9 suppl):63-73.
- Goodkin H, Sun C, Yeh J, Mangan P, Kapur P. GABA A receptor internalization during seizures. *Epilepsia* 2007; 48(5 Supl):109-13.
- Naylor D, Liu H, Wasterlain C. Trafficking of GABAA Receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25:7724-33.
- Goodkin H, Joshi S, Mtchedlishvili Z, Brar J, Kapur J. Subunit-specific trafficking of GABAA receptors during status epilepticus. *J Neurosci* 2008; 28:2527-38.
- Fountain N. Status epilepticus: Risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41(2 Supl):S23-S30.
- Álvarez A, Medina-Malo C. Guía de manejo del estado de mal epiléptico en niños. EN: *Guía neurológica No. 6*. Bogotá, Asociación Colombiana de Neurología, 1004:275-89.
- Farrel K, Michoulas A. Benzodiazepines. In: Pellock J, Blaise F, Bourgeois W. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York, Demos, 2008:557-66.
- Prasad K, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
- McNamara J. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En: Hardman J, Limbird L. Goodman y Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires; McGraw Hill, 2001.
- Rust R. Barbiturates and primidone. In: Pellock J, Blaise F, Bourgeois W. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York; Demos, 2008:621-37.

26. Misra U, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006; 67:340-2.
27. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22:1191-7.
28. Wheless J, Treiman D. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49(9 Suppl):74-8.
29. Ramsay R, Cantrell C, Collins S, Walch J, Naritoku D. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 52:189-201.
30. Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48(8 Supl):49-51.
31. Hattori H, Yamano T, Hayashi K, Osawa M. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood: A retrospective multi-institutional study in Japan. *Brain Dev* 2008; 30:504-12.
32. Shinnar S, Pellock J, Berg A, O'Dell C. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:47-53.
33. Arzimanoglou A. Outcome of status epilepticus in children. *Epilepsia* 2007; 48(8 Supl):91-3.