

Hacia un manejo racional y personalizado del estatus epiléptico

Toward personalized treatment and evidence based of status epilepticus

Luis Carlos Mayor

RESUMEN

Los actuales protocolos de tratamiento del estado epiléptico, son en general rígidos, orientados únicamente al manejo de crisis generalizadas tónico clónicas, sin contemplar el resto de tipos de estado epilépticos. En estas guías no se consideran el síndrome epiléptico, edad del paciente, ni comorbilidad asociada. En este artículo se plantean basados en casos clínico; las opciones posibles en el manejo de estado epiléptico, considerando en forma individual cada paciente, en el tipo de crisis, edad, comorbilidad y disponibilidad de nuevos anticonvulsivantes para uso intravenoso. PALABRAS CLAVES. Estado epiléptico, Nuevos anticonvulsivantes, Estado epiléptico convulsivo, Estado epiléptico no convulsivo (DeCS).

(Luis Carlos Mayor. *Hacia un manejo racional y personalizado del estatus epiléptico. Acta Neurol Colomb 2011;27:75-80*).

SUMMARY

The actual protocols for status epilepticus treatment, in general are inflexible, and only oriented for the treatment of generalized tonic clonic seizures. They do not consider the kind of seizures, epileptic syndrome, patient age or another patient comorbidity. In this paper, base in status epilepticus cases; there is another treatment approach, having as reference seizures type, epileptic syndrome, patient age, comorbidities, and new intravenous antiepileptic drugs available.

KEY WORDS. Status epilepticus, New antiepileptic drugs, Convulsive status epilepticus, No convulsive status epilepticus (MeHS).

(Luis Carlos Mayor. *Toward personalized treatment and evidence based of status epilepticus. Acta Neurol Colomb 2011;27:75-80*).

INTRODUCCIÓN

Los protocolos actuales o guías de manejo del estado epiléptico (EE) continúan siendo esquemas muy tradicionales y rígidos; cuando el tratamiento en la actualidad debería estar enfocado a las características individuales del paciente, teniendo en cuenta que hay diferentes tipos de EE (1) y que cada paciente tiene características individuales que ameritan evaluación antes de utilizar siempre el mismo medicamento(s) para todos los casos.

El EE se considera en todas las guías de manejo como una entidad única y muy específica que agrupa para una única enfermedad y un solo tipo de crisis; generalizadas tónico clónicas con o sin inicio focal, cuando en realidad son muchos los síndromes epilépticos y tipos de crisis que pueden manifestarse como un “estado epiléptico”.

Con la aparición de nuevos anticonvulsivantes (AC) vale la pena preguntarse, cuanto más hay que esperar para que estos nuevos medicamentos

Recibido: 27/11/10. Revisado: 22/11/10. Aceptado: 27/12/10.

Luis Carlos Mayor, MD. Neurólogo Epileptólogo. Clínica de Epilepsia. Programa Epilepsia de Difícil control y cirugía de epilepsia. Sección de Neurología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Correspondencia: carlosmayor@hotmail.com

Revisión

puedan ser aceptados como de primera elección en el manejo del EE. Usualmente esperamos la aprobación de entidades que regulan estas medicaciones como la FDA, pero que como se ha visto tiene sus fallas y toman mucho tiempo en decidir, si medicamento empleado ampliamente en diferentes países, que ha demostrado ser útil, sea aprobado. Ejemplo de ello fue la demora en la aprobación del ácido valpróico (AV), específicamente útil en los casos de epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). Esta medicación a pesar de haber sido utilizado y demostrado su utilidad en Europa, tomó tiempo para ser aprobado por la FDA. Hoy sabemos que un paciente con epilepsia mioclónica juvenil que no responde a AV, está mal diagnosticado o va a ser posiblemente un caso de difícil control (más del 90% de los pacientes con EMJ responden muy bien a AV). Muy posiblemente lo mismo va a ocurrir cuando más adelante miremos en forma retrospectiva las guías de manejo en EE, que empleamos actualmente.

Con el propósito de orientar como debería ser un protocolo más apropiado, se presentan tres casos diferentes de la vida real y el manejo terapéutico realizado en ellos; posteriormente una discusión de lo que puede ser un enfoque más lógico o racional en el tratamiento del EE y por último una forma diferente de tratamiento en EE y como proceder en cada caso, considerando los nuevos AC para uso intravenoso que en una u otra forma han demostrado ser útiles en su control.

Caso 1

JF un paciente de 22 años quien ingresó al servicio de urgencias por crisis convulsivas generalizadas tónicas clónicas que habían repetido en tres ocasiones y sin recuperación del estado de conciencia. Al ingreso JF estaba estuporoso y hemodinámicamente inestable.

El paciente tenía diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil desde los 17 años y estaba recibiendo divalproato sódico 1 gramo día, el cual suspendió por decisión propia 3 días antes de su ingreso.

Siguiendo los protocolos de estado epiléptico (EE), el paciente recibió 10 mg IV de diazepam y fenitoina 1 gramo IV. Posteriormente se siguió fenitoina 125 mg IV cada 8 horas.

Las crisis cedieron, pero el paciente estaba posteriormente somnoliento, con náuseas, nistagmos y presentaba ocasionales brincos de los miembros superiores. La madre del paciente refería igualmente episodios de mirada fija y parpadeo de corta duración, con breve pérdida de contacto con el medio.

Caso 2

MA una paciente de 6 años con posible diagnóstico de síndrome de Dravet en politerapia con 4 anticonvulsivantes, con severo retardo psicomotor, mioclonías, crisis focales motoras y ocasionales crisis tónicas clónicas generalizadas. La paciente ingresó al servicio de urgencias por crisis de mioclonías repetitivas y varias crisis tónicas clónicas en el mismo día. Este fue el tercer ingreso a urgencias por EE en el último año.

Siguiendo el protocolo de EE la paciente recibió diazepam IV y fenitoina 18 mg/Kg de peso.

Como es habitual en la paciente, luego del diazepam hizo depresión respiratoria y requirió ventilación asistida por varios días, continuando con ocasionales mioclonías.

Caso 3

AS un adulto mayor de 79 años con leve hemiparesia izquierda secundaria a metástasis cerebral de cáncer de pulmón, con anticoagulación por tromboembolismo pulmonar reciente, estaba recibiendo quimioterapia. El paciente fue admitido en el servicio de urgencias por crisis focales motoras continuas que comprometían la hemicara izquierda y el miembro superior izquierdo. El paciente era hipertenso en tratamiento y recibía medicación por arritmia cardíaca.

Al ingresar al servicio de urgencia se le administró diazepam 10 mg IV y fenitoina 1 gramo IV. Durante la administración de la fenitoina el EKG mostro un bloqueo auriculo-ventricular, por lo que requirió marcapasos externo y traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Debido a que las crisis persistían se administraron 10 mg IV de diazepam. En la UCI el paciente persistió

estuporoso y con ocasionales crisis focales de la mano izquierda. En este momento se planteo el uso de midazolam IV.

Siguiendo el protocolo habitual de “tratamiento” del EE estos tres pacientes recibieron la misma medicación AC, independiente de las diferencias de edad, tipo de crisis (síndrome epiléptico) comorbilidad. Lo único similar en los tres pacientes, es tener diagnóstico de EE y el hecho de que el protocolo de EE es siempre el mismo manejo médico.

Discusión de los casos

A pesar de que existen diferente tipos de EE, tanto como de crisis convulsiva (1), de que existen síndromes epilépticos claramente establecidos (2), y de contar con diferentes medicaciones AC para uso intravenoso (3); los protocolos de EE en la actualidad, continúan con poca variación o ninguna a los ya establecidos hace más de una década. Estos protocolos siguen siendo iguales, nada flexibles y sin discriminación de las condiciones especiales de cada paciente.

El caso uno corresponde a un paciente joven con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) que al parecer está controlado de sus crisis y presenta EE por suspensión de la medicación tres días antes; algo frecuente en pacientes con EMJ, una epilepsia fácil de tratar pero con alta recurrencia al suspenderse la medicación (2).

Algo racional en un protocolo de EE sería: considerar aplicar IV el anticonvulsivante que el paciente venía recibiendo, si el medicamento está disponible para uso intravenoso y si el paciente estaba controlado y sin efectos secundarios importantes con la medicación. En este paciente es más lógico aplicar divalproato sódico (DV) IV, la medicación con la cual estaba controlado, sin efectos secundarios y que cubre los tres tipos de crisis que estos pacientes pueden tener (mioclonias, ausencias y tónico clónicas generalizadas).

Es posible que el anticonvulsivante empleado empeore otro tipo de crisis y que eventualmente lleve a otro tipo de EE como puede ser el EE de mioclonias o de ausencias. Esto fue lo que ocurrió en el paciente. Otra explicación a las mioclonias podría ser la manifestación de una encefalopatía hipóxica, que no es lo más probable en este paciente.

El divalproato sódico ha demostrado ser tan eficaz como la fenitoina en manejo del EE (3-5).

El caso 2 es el de una niña quien tiene una epilepsia sintomática de difícil control, lo cual la predispone a tener EE; no en vano a tenido varios ingresos al servicio de urgencias.

En esta niña el empleo de diazepam debe evitarse porque anteriormente le ha producido depresión respiratoria. La omisión de la benzodiacepinas puede ser una opción para el paciente o el empleo de una que cause menos depresión respiratoria como lorazepam o clonazepam. El empleo de fenitoina en este niño posiblemente no es la mejor elección y si puede tener ventajas el uso de levetiracetam o divalproato sódico IV, dependiendo de cuál de estos medicamentos ha mostrado mayor efectividad en el niño (3, 6).

En esta niña debería buscarse un mecanismo o medicación que le ayude a evitar los continuos episodios de EE y admisiones al servicio de urgencias. En algunos pacientes las benzodiacepinas orales como lorazepam sublingual o como el diazepamrectal (no indicado en este paciente por los antecedentes), puede evitar que las crisis se hagan continuas frenando la progresión a EE.

Sin embargo a pesar de las medidas que se tomen algunos pacientes con síndrome de Lennox Gastaut y síndrome de Dravet entre otros, presentan episodios de EE que son de difícil control.

El caso 3 es un adulto mayor con varias patologías como son hipertensión arterial, arritmia cardíaca, anticoagulación por TEP, Ca de pulmón, metástasis cerebral y quimioterapia. Un paciente frecuentemente visto en un servicio de neurología general.

El uso de fenitoina en EE en este paciente debe ser cuidadoso y lo mejor evitarlo. Este paciente tiene varias razones para no administrarlo: tiene arritmia es posible que se facilite un bloqueo auriculo-ventricular durante la administración de la medicación, aun así se haga en forma lenta, la medicación puede producir flebitis en especial en adultos mayores y ocasionalmente producir lo que se conocía como el síndrome de “purple glove syndrome” con sus complicaciones (7). Igualmente está con anticoagulación que con la administración de la fenitoina hace que pierda efectividad y por último está en quimioterapia con las respectivas interacciones que esto implica (el mezclar fenitoina). En este caso la mejor medicación para EE

posiblemente sean el levetiracetam o la lacosamida IV (3,8,9).

Si se requiere aplicar fenitoina IV en especial en el adulto mayor, debe tenerse especial cuidado para evitar hipotensión severa o bloqueo del ritmo cardíaco con monitoreo continuo supervisado y aplicación muy lenta de la medicación.

Lo ideal en el adulto mayor y en el paciente hemodinámicamente inestable es emplear un AC IV diferente a la fenitoina (8). El levetiracetam y la lacosamida han demostrado ser útiles en EE (8, 10).

En el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) es cada día más frecuente el uso de divalproato sódico IV en EE y menor el de la fenitoina por varias razones como son:

- La fenitoina IV se coloca en forma indiscriminada porque así aparece en todos los textos y protocolos, sin el conocimiento de las contraindicaciones que tiene como son el bloqueo aurículo-ventricular o el que la administración rápida puede favorecer el bloqueo o las arritmias e hipotensión arterial.
- Algunas crisis no se controlan o empeoran con fenitoina como es el caso de las ausencias, las crisis atónicas y las mioclonías.
- En pacientes inestables hemodinámicamente las condiciones generales pueden empeorar con la fenitoina (2).
- El divalproato sódico es igualmente eficaz en el manejo de SE, no produce inestabilidad hemodinámica, ni hipotensión (2-5).

En la actualidad aparte de la fenitoina y la fosfenitoina se cuenta con varios anticonvulsivantes para uso IV que en una u otra manera han mostrado utilidad en pacientes con SE como son: divalproato sódico, levetiracetam, lacosamida y benzodiazepinas como diazepam, lorazepam y clonazepam (2,3,8,9). Otros anticonvulsivantes y/o alguna de sus modificaciones están en proceso de investigación como es el caso de carbamazepina IV.

Propuesta de un protocolo flexible en EE

Un protocolo de EE debe considerar que un paciente está en EE o puede estar en alto riesgo de

tener frecuentes episodios de EE por su condición médica; como ocurre con pacientes con epilepsias clásicamente de difícil control (Ej. Síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de West). Estos últimos pacientes habitualmente tienen comorbilidad asociada como retardo psicomotor o algún déficit neurológico importante. En ellos con frecuencia las crisis epilépticas se hacen frecuentes o como mucho de los padres de los pacientes lo saben reconocer, la aparición de estas “crisis” desencadena EE. No se debería esperar a que se presente el EE, sino que debe existir un paso anterior que pueda prevenirlo. De esto el uso de benzodiazepinas por vía oral, rectal o intramuscular son una opción. En (FSFB) se siguió el protocolo en clínica de epilepsia del uso sublingual de lorazepam 1 mg con buenos resultados en adultos.

El manejo de EE implica también el educar a los médicos generales, neurólogos, médicos de los servicios de urgencias y de servicios de ambulancias al igual que personal paramédico en el reconocimiento de los diversos tipos de crisis epilépticas y algo también muy importante, el de paciente con eventos no epilépticos o pseudocrisis, algo que no es fácil en muchas ocasiones, pero que ha llevado a que pacientes con eventos no epilépticos sean admitidos por varios días y con sedación en las UCI. En estos pacientes ha sido de gran ayuda el video y en especial el video/EEG, siempre que esté en manos expertas para su interpretación (3). Algo fácil de realizar y que puede convertirse en una rutina es filmar al paciente con la cámara de un teléfono celular, Ipad, etc., lo que posteriormente permite al médico con experiencia ver y hacerse una mejor idea de las crisis del paciente.

Estado epiléptico enfoque y tratamiento

Paso 1. Comprobar que el paciente realmente tiene crisis epilépticas y que es un estado epiléptico.

Si son crisis generalizadas tónico clónicas evidentes o focales motoras, aplicar una benzodiazepina intravenosa, idealmente lorazepam (3) o clonazepam (2,11,12).

Tomar los laboratorios necesarios: CH, glicemia, electrolitos, pruebas hepáticas, gases arteriales, tóxicos en sangre-orina y niveles de anticonvulsivantes (sí aplica).

Si son crisis focales motoras, revisar la glucemia del paciente (algunos estados hiperosmolares se manifiestan como crisis focales).

En otro tipo de EE no es tan indispensable el uso de la benzodiacepina hasta tener claro el diagnóstico; es posible que se requiera de EEG continuo o idealmente de videotelemetría para hacer diagnóstico como ocurre en la mayoría de EE noconvulsivo (3).

Paso 2. Antecedente de crisis epilépticas:

- Si – No
- Tipo de crisis y síndrome epiléptico (si clasifica).
- Medicaciones que el paciente viene recibiendo. Esta controlado? Si- No.
- Edad y comorbilidad del paciente.
- Posible desencadenantes del EE.

Paso 3. Crisis de inicio generalizado vs crisis inicio focal.

- Epilepsia primaria vs epilepsia sintomática.

Paso 4.Cuál es el medicamento de uso intravenoso más conveniente para el tipo de crisis o síndrome epiléptico del paciente.

El medicamento que el paciente recibe habitualmente está disponible para uso intravenoso? Ha controlado las crisis del paciente adecuadamente? (si aplica).

Paso 5. Clasificar el AC a emplear según los resultados obtenidos en los pasos anteriores:

- Fenitoina
- Divalproato sódico
- Levetiracetam
- Lacosamida
- (Es posible que más de un anticonvulsivante aplique para el paciente).

Paso 6. Proceder con el anticonvulsivante elegido a la dosis adecuada. Considere una segunda dosis en caso necesario (si es posible) o emplear

otro anticonvulsivante dentro de la lista del paso 4. Ejemplos:

- EE de ausencias: divalproato sódico.
- EE de EMJ, mioclonias: divalproato sódico, levetiracetam.
- Paciente sano sin comorbilidad y en EE focal motor: cualquier AC de uso IV.

Paso 7. Hay control de EE? : Si – No.

Si el EE ha sido controlado, continuar con el anticonvulsivante escogido y considerar si es el medicamento con el cual el paciente va a continuar en forma indefinida. De no ser así, una vez sea posible inicie el anticonvulsivante que quiere utilizar en el paciente para el manejo de la epilepsia que tiene y continúe temporalmente con el AC IV que fue usado para el control del EE y que fue útil.

Si no hay control de las crisis tónico-clónicas o si estos pacientes progresan a un estado epiléptico no convulsivo, proceda según las indicaciones de los protocolos de EE como es el traslado a UCI y uso de midazolam, propofol, tiopental, pentotal sódico, etc (2,3). En estos pacientes los anticonvulsivantes tradicionales pierden efectividad. En estos paciente se requiere EEG continuo o video-EEGtratando de llevar el registro a patrón de supresión y como seguimiento del EE.(3,13).

En caso de EE no convulsivo, salvo el que es continuación de un EE convulsivo generalizado tónico clónico (con o sin inicio focal), usualmente no se requiere manejo agresivo, es mejor considerar el beneficio o no de emplear dosis altas de benzodiacepinas y/o barbitúricos, lo que conlleva a la necesidad de intubación endotraqueal, ventilación asistida y manejo UCI, con las complicaciones que pueden presentarse.

Si se cuenta con la posibilidad de video-EEG (video-telemetría) monitoree el paciente tan pronto sea posible, esto permite apreciar si el paciente esta aun en EE, si las crisis han sido controladas o si como ocurre ocasionalmente el paciente tiene son crisis no epilépticas, lo cual implica un tratamiento diferente. Es importante anotar que los EE focales motores muy localizados o EE de aura pueden no producir cambios en el EEG.

Una pregunta final es si el EE es prevenible, la respuesta es sí en algunos casos. Cuando se revisan las causas más frecuentes de EE la disminución o suspensión del AC es la causa más frecuente (14). En esto el médico juega un papel muy importante en la educación del paciente y sus familiares, si se insiste en la necesidad de la toma continua de la medicación, se advierte sobre las consecuencias y riesgos del EE, se ha dado un paso grande. Aquí es importante anotar que en ocasiones el mismo médico puede en parte ser responsable al retirar un AC en pacientes con síndromes epilépticos o condiciones medicas que implican la toma de la medicación en forma indefinida. Nuevamente un ejemplo es la EMJ, el paciente se controla fácilmente, pero la suspensión de la medicación permite que las crisis reaparezcan y algunas veces manifestadas como un EE (2).

REFERENCIAS.

1. RONA S, ROSENOW F, ARNOLD S, CARREÑO M, DIEHL B, EBNER A, FRITSCH B, HAMER HM, HOLTHAUSEN H, KNAKE S, KRUSE B, NOACHTAR S, PIEPER T, TUXHORN I, LUDERS HO. A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic disorder* 2005; 7:5-12
2. MAYOR LC, GODOY J, GONZÁLEZ W. Epilepsia y Síndromes convulsivos. En Toro J, Yepes Palacios E. eds. Neurología. Segunda edición. Bogotá: Manual Moderno (Colombia), 2010: 201-253.
3. RABINSTEIN AA. Management of status epilepticus in adults. *Neuroclin.* 2010; 28: 853-862.
4. GILAD R, IZKOVITZ N, DABBY R, ET AL. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with I.V. valproic acid vs phenytoin. *Acta-Neuroscand* 2008; 118:296-300.
5. LIMDI NA, SHIMPI AV, FAUGHT E, ET AL. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005;64: 353-355.
6. BERNING S, BOESEBECK F, VAN BAALEN A, ET AL. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol* 2009;256: 1634-1642.
7. CHOKSHI R, OPENSHAW J, MEHTA NN, MOHLER E. Purple glove syndrome following intravenous phenytoin administration. *Vascular Medicine.* 2007; 12: 29-31
8. FATTOUCH J, DI BONAVENTURA C, CASCIATO S, BONINI F, PETRUCCI S, LAPENTA L, MANFREDI M, PRENCIPE M, GIALONARDO AT. Intravenous Levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *ActaNeuroScand* 2010: 121: 418-421
9. AIGUABELLA-MERCE F, VILLANUEVA V, DE LA PEÑA P, MOLINS A, GARCIA-MORALES I, SAIZ R, PARDO J, TORTOSA D, SANSÀ G, MIRÓ J. Efficacy of intravenous Levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: A multicentric observational Study. *Seizures* 2011: 20: 60-64.
10. KUBEISSI MZ, MAYOR CL, ESTEPHAN B, RASHID S, AZAR NJ. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011: 123: 142-146.
11. KELLINGHAUS C, BERNING S, IMMISCH I, LARCH J, ROSENOW F, ROSSETTI AO, TILZ C, TRINKA E. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2011: 123: 137-141.
12. TILZ C, RESCH R, HOFER T, EGGERS C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia* 2010; 51(2):316-317.
13. GASTAUT H, ET AL. Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia* 1971; 12: 197-214.
14. CONGDON, ET AL. Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia* 1980; 21: 97-102.
15. CLAASEN J, HIRSCH LJ, EMERSON RG, ET AL. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001; 57: 1036-1042.
16. NELIGAN A, SHORVON SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes. *Arch Neurol.* 2010; 67: 931-940.