



ESTADO DE MAL EPILEPTICO

División Neurología - Unidad de Terapia Intensiva

Junio 2018

INTRODUCCIÓN

Una convulsión es el resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas. La manifestación clínica consiste en un fenómeno anormal, súbito y transitorio, el cual puede incluir alteraciones de conciencia, motrices, sensoriales, autonómicas o psíquicas, las que son percibidas por el paciente o un observador.

El término transitorio se utiliza como marcador de tiempo, con un inicio y un final claros. Clásicamente, estatus epiléptico (SE) o estado de mal epiléptico, se define como una condición clínica caracterizada por actividad ictal continua eléctrica y/o clínica por 30 minutos o más, o por dos o más crisis sin recuperación completa de la conciencia entre las mismas provocando una condición epiléptica invariable y prolongada. La definición de 30 minutos se basa en la duración del estado epiléptico convulsivo que puede conducir a daño neuronal permanente por sí mismo.

En la práctica clínica, la duración de la crisis se disminuye a 5 minutos, resultando esta, una definición operativa. Además, en ciertas situaciones particulares, el tratamiento de la convulsión debe comenzar de inmediato, como ser en el post-operatorio de neurocirugía, el post-operatorio de cirugía cardiovascular, en pacientes con riesgo elevado de hipertensión endocraneana (traumatismo encefalocraneano, tumores cerebrales e infecciones de sistema nervioso central), en casos de hipertermia maligna y en pacientes con fallo múltiple de órganos.



EPIDEMIOLOGIA

Es la emergencia neurológica pediátrica más frecuente, con una incidencia del 18-23 por cada 100.000 niños por año. La incidencia es mayor en niños menores de 1 año (51/100000) y disminuye a medida que aumenta la edad (de 1 a 4 años 29/100000, de 5 a 9 años 9/100000 y mayores de 10 años 2/100000). Las secuelas neurológicas, principalmente los déficit cognitivos, se relacionan tanto con la duración de la crisis como con la etiología, pero la mortalidad (que puede estimarse del 3-8%) se relaciona más con la etiología que con la duración.

CLASIFICACION

El SE puede clasificarse de acuerdo a parámetros clínicos, eléctricos y duración de la crisis y etiología de las convulsiones.

En primer término se debe realizar una distinción entre estatus epiléptico convulsivo (CSE) donde existen síntomas motores prominentes focales o generalizados con deterioro de la conciencia y estatus epiléptico no convulsivo (NCSE) con evidencia de actividad eléctrica ictal sin clínica motora con compromiso de la conciencia. El diagnóstico puede resultar dificultoso, ya que hay muchas otras condiciones que pueden causar alteración del estado mental en los niños. **(Tabla 1)**

Según el tiempo de duración del SE se ha dividido en temprano SE (5 minutos), SE establecido (30 minutos), o SE refractario (60-120 minutos) y SE suprarrefractario (24 horas).



ETIOLOGIA

La etiología del SE depende de la edad del paciente y es de causa multifactorial incluyendo: causas genéticas, neurometabólicas, traumáticas, tóxicas, neuroinmunológicas entre otras.

En base a esto, los pacientes con SE pueden dividirse en los siguientes subgrupos:

1. Niños previamente sanos con un primer episodio prolongado de convulsión febril.
2. Niños previamente sanos con diagnóstico preexistente de convulsión febril prolongada.
3. Niños previamente sanos con una primera manifestación de una epilepsia idiopática.
4. Niños previamente sanos con diagnóstico previo de epilepsia idiopática.
5. Niños previamente sanos con un diagnóstico preexistente de epilepsia sintomática (ya sea generalizada o focal).
6. Niños con historia previa de trastorno neurológico en ausencia de convulsiones.
7. Niños previamente sanos con una agresión aguda en el SNC.
8. Niños con un primer episodio de Estatus convulsivo, no incluidos en los grupos anteriores.

Las etiologías más frecuentes son las convulsiones febriles y las agresiones agudas del SNC. La mortalidad también se relaciona con la etiología siendo mayor en los casos de anoxia, infecciones del SNC y Traumatismo craneano.



Se detallan etiologías según edad en la **Tabla 2**.

El FIRES es un síndrome epiléptico por infección febril que describe una encefalopatía epiléptica aguda refractaria potencialmente fatal, de aparición muy aguda, que se desarrolla en niños y adolescentes previamente sanos tras la aparición de una enfermedad febril no específica. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra hallazgos normales o una pleocitosis leve pero sin presencia de patógenos. Las pruebas para enfermedades metabólicas se realizan generalmente con resultados negativos. La RM no suele mostrar anomalías específicas.

CAMBIOS FISIOPATOLOGICOS

Los factores que regulan la excitabilidad y la inhibición neuronal, el umbral de la descarga y la propagación de dicho impulso, dependen de la anatomía de la corteza cerebral, del desarrollo de los sistemas excitatorios (glutamato, aspartato, acetilcolina) e inhibitorio (ácido gamma aminobutírico, bloqueo por magnesio de canales de N-metil-D aspartato) y de los niveles de los neurotransmisores que son dependientes de la edad. De hecho, el cerebro del niño inmaduro es más propenso al desarrollo de crisis debido al predominio de aminoácidos excitadores, el desarrollo incompleto de los mecanismos inhibidores y al menor número de conexiones sinápticas.

Los cambios fisiopatológicos acontecen en dos fases. La primera fase es la llamada de compensación, por debajo de los 30 minutos, se asocia con manifestaciones motoras e incremento de la actividad simpática; se produce un aumento de la presión sanguínea, de la frecuencia cardíaca, volumen cardíaco, flujo sanguíneo cerebral, glucemia y de los niveles de cortisol. El aumento del flujo cerebral y los niveles elevados de glucosa proporcionan, habitualmente, una



oxigenación y un sustrato suficiente para satisfacer los requerimientos metabólicos del cerebro.

Luego de unos 30 minutos, se inicia la fase de descompensación generado fallo en la homeostasis, se incrementa el lactato sanguíneo originado por la contracción muscular y disminuye el phproduciendo acidosis metabólica, la presión sanguínea y el flujo cerebral, así como la glucosa cerebral y la oxigenación del parénquima. Otros efectos sistémicos incluyen arritmias cardiacas, isquemia miocárdica, hipertensión y rabdomiólisis. Esta última puede originar mioglobinuria con el consiguiente fallo renal por necrosis tubular aguda, así como trastornos electrolíticos como hipo o hiperpotasemia. También puede producirse edema pulmonar neurogénico y aspiración de secreciones. Los cambios vegetativos incluyen aumento de las secreciones bronquiales y salivación; por otra parte, a nivel cerebral no se satisfacen las necesidades nutritivas de las células y se produce una isquemia, puede aparecer un aumento de la presión intracraneal como consecuencia del incremento del flujo sanguíneo intracerebral.

COMPLICACIONES DEL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Las complicaciones del estado de mal epiléptico son múltiples y dependen del tiempo de cese de las crisis, de las drogas antiepilépticas y patología de base. (Tabla 3).

DIAGNOSTICO INICIAL

El diagnóstico puede resultar dificultoso en algunos casos, ya que hay muchas otras condiciones que pueden causar alteración del estado mental en los niños, por lo que debe realizarse una historia clínica adecuada con posibles antecedentes de traumatismos, tóxicos, infecciones, tratamiento antiepiléptico actual, antecedentes personales y familiares; así como las características del inicio de las crisis.



Dentro de los exámenes complementarios deben realizarse: hemograma, perfil renal, estado ácido base, función hepática, electrolitos, calcio, magnesio, glucemia, hemograma, niveles de anticósmicos, tóxicos, punción lumbar, amonio y estudios de la coagulación. Valorar la realización de estudio por imagen: tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética cerebral y monitoreo electroencefalográfico.

MANEJO INICIAL DEL ESTATUS EPILEPTICO

Debe considerar medidas de soporte vital, como la administración de oxígeno suplementario, manteniendo permeable la vía aérea, tomando medidas para evitar la aspiración de secreciones. Se colocará un oxímetro de pulso y se asegurará un acceso endovenoso. Se realizará monitoreo con electrocardiograma. Si se constata hipoglucemia se deberá administrar 5 mg/kg de glucosa 10% o 10 mg/kg glucosa 5% en bolo y debemos considerar la administración de tiamina 100 mg de forma endovenosa.

Los fármacos de elección inicial en el estado de mal epiléptico son las benzodiazepinas. Estas drogas pueden administrarse de forma endovenosa, así como de forma intranasal, intrabucal, intrarrectal e intramuscular en caso de no contar con acceso venoso. Entre las opciones encontramos Lorazepam 0.1mg/kg/dosis (máximo de 4 mg) intravenoso, midazolam 0.1mg/kg/dosis (máximo 10 mg) intravenoso; o diazepam 0.3 mg/kg/dosis (máximo 20mg) intravenoso.

En caso de no contar con acceso venoso se podrá administrar midazolam intranasal (0.2 mg/kg), Midazolam intrabucal (0.2-0.5 mg/kg), midazolam intramuscular (0.2 mg/kg) o Diazepam intrarrectal (0.5 mg/kg).

Es importante remarcar que las benzodiazepinas pueden causar depresión respiratoria por lo que debe evitarse administrar más de dos dosis de las mismas.



En caso de no responder a la primera línea de tratamiento, puede continuarse con Fenobarbital a dosis de 20 mg/kg en al menos 20 minutos o Difenilhidantoina a 18-20 mg/k. Generalmente se prefiere la fenitoína (excepto en neonatos) debido a que esta tiene menos efectos adversos (menor riesgo de depresión cardiorespiratoria) en comparación con el fenobarbital. En el caso de utilizar las mismas en forma secuencial, la fenitoína será administrada de forma previa al fenobarbital por lo antes descripto. La fenitoína está contraindicada en pacientes con severa hipotensión y en pacientes con bloqueo auriculoventricular grado II. La dosis máxima es 1 gramo, y se debe recordar que la misma no se disuelve en soluciones dextrosadas por lo que debe diluirse en solución fisiológica hasta una concentración de 10 mg/ml. La velocidad de infusión no debe superar 1 mg/k/minuto por lo que debe ser administrada en al menos 20 minutos. En relación al fenobarbital, también debe diluirse hasta una concentración de 10 mg/ml, y su velocidad de infusión es similar a la de la fenitoína. Sus efectos adversos incluyen la hipotensión y la depresión respiratoria.

Si luego de 10 minutos de iniciada la infusión de fenobarbital o fenitoína no se evidencia mejoría clínica o electroencefalográfica de la crisis, debe continuarse con la administración de drogas anticonvulsivantes. Ante esta situación se sugiere la administración de Levetiracetam o ácido valproico. El ácido valproico se ha utilizado a dosis de 30-45 mg/k (dosis máxima 1,5 gramos) y se encuentra contraindicado en pacientes con patología hepática o ante la sospecha de enfermedad metabólica, por lo tanto no se recomienda en pacientes menores de 3 años en los cuales la etiología del estatus epiléptico no haya sido identificada. Se debe diluir en 50 ml de dextrosa al 5% o solución fisiológica. Puede administrarse en 15-60 minutos. El Levetiracetam es un fármaco que tiene un adecuado perfil de seguridad, ya que no produce alteraciones hemodinámicas ni efectos sedativos. Se han utilizado diferentes dosis de carga (entre 13 y 70 mg/k) pero se



recomienda una dosis inicial de 30 mg/k en 15 minutos. Su dilución estándar es en 100 ml de dextrosa 5% o solución fisiológica o 5 mg/ml pero puede diluirse hasta una concentración máxima de 50 mg/ml.

Actualmente se están llevando a cabo estudios para comparar los beneficios y efectos adversos entre el uso de la Difenilhidantoina y Levetiracetam como segunda línea de tratamiento. (**Tabla 4 y 5**)

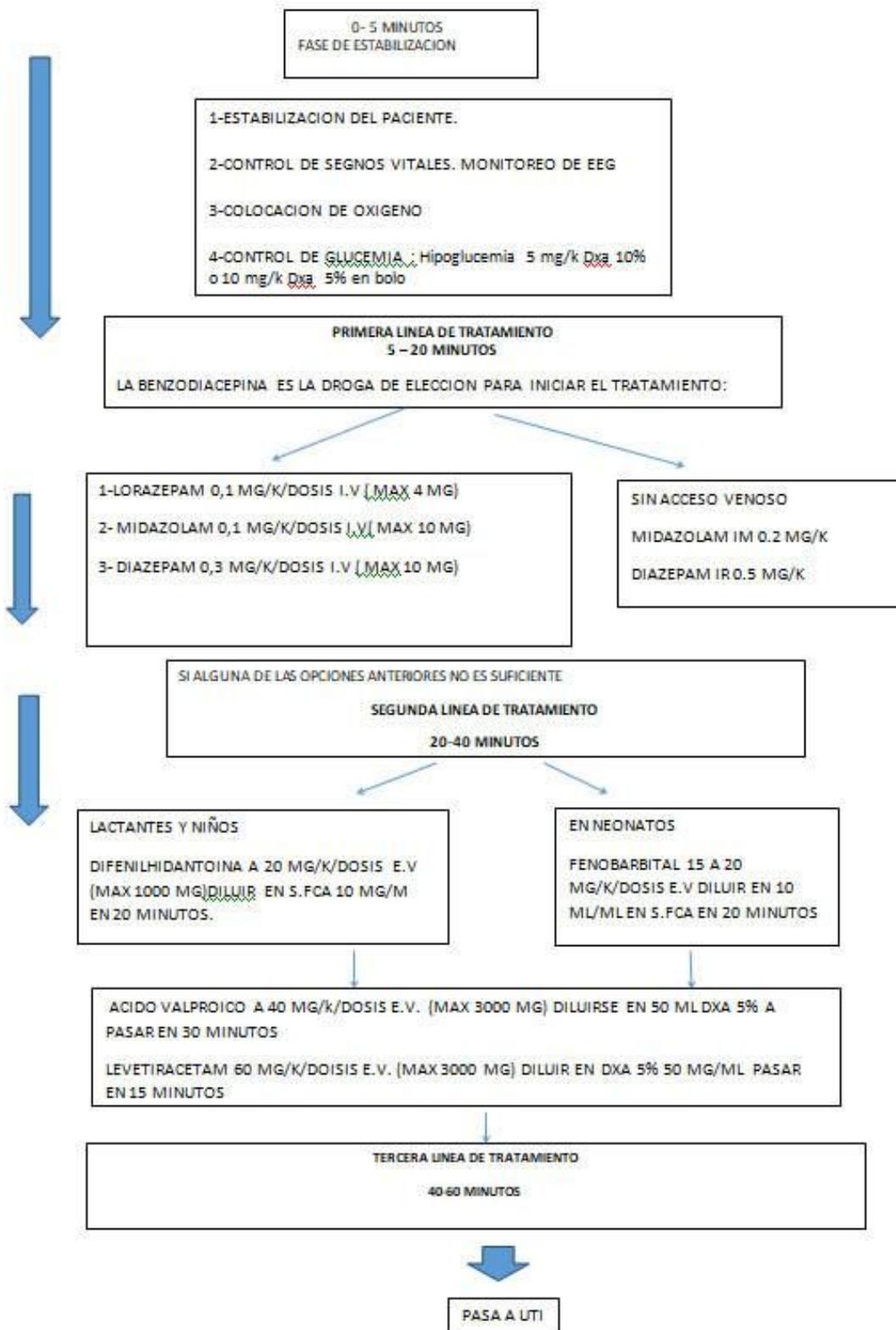
Si las convulsiones continúan, el paciente pasara a un esquema de tratamiento de estado de mal epiléptico refractario.

CONCLUSIÓN

El estado de mal epiléptico constituye una emergencia neurológica que debe ser tratada dentro de los 30 minutos para disminuir el riesgo de mortalidad y evitar secuelas neurológicas, siendo las más frecuentes las secuelas motoras, retraso mental, trastornos en la conducta o epilepsia crónica para lo cual se requiere contar con un protocolo de tratamiento basado en la literatura y adaptado a la realidad institucional de cada centro.

El estado de mal epiléptico refractario tiene indicación de coma farmacológico hasta las 24 horas posteriores al cese de las convulsiones y en caso de recurrencia del episodio comicial debe prolongarse por 24 horas más.

La mortalidad se estima en el 3% a 9% de los casos que se puede deber a enfermedad de base o complicaciones del SE. El porcentaje de mortalidad aumente en el 32% en SE refractario.





BIBLIOGRAFIA

- Trinka E, Kalvianinen R. 25 years of advances in definition, classification and treatment of status epilepticus. 2016 British Epilepsy association.
- Cheuk C. Au, Ricardo G. Branco, Roberto C. Tasker. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. 23 Julio 2017
- Bigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and Indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy and Behavior* 64(2016)110-115.
- Proposed Algorithm for Convulsive Status Epilepticus From "Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults," *Epilepsy Currents* 16.1 - Jan/Feb 2016
- Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand* 2007;115 (suppl 186):21:24.
- Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S y Vecchi M- Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: Recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 54(suppl.7):23-24, 2013. Doi:10.1111/epi.12307
- Abend N, Gutierrez-Colina A, Dlugos D. Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Seminars in Pediatric Neurology*. 17:169-175.