

STATUS EPILEPTICUS

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Alejandro Gutiérrez y María Taboada, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DEFINICIONES

Para la correcta comprensión del presente capítulo es necesario conocer una serie de términos de distinto significado que se utilizan en forma habitual, y que tienen implicancias diagnósticas y terapéuticas diferentes para cada caso en particular.

La epilepsia se define como “las manifestaciones clínicas paroxísticas y recurrentes producidas por una descarga o sucesión de descargas sincrónicas neuronales, que pueden originarse en múltiples estructuras encefálicas y responden a situaciones condicionantes y causales muy diversas”. La epilepsia es un desorden o grupo de desordenes crónicos, caracterizada por convulsiones que habitualmente se repiten en forma impredecible en ausencia de factores provocadores definidos.

La crisis convulsiva, por su parte, se debe considerar como un episodio aislado en la vida de un individuo, resultante de una respuesta inespecífica del SNC ante diversos tipos de agresiones. Esto la diferencia de la crisis epiléptica, que ocurre como un hecho paroxístico en un paciente epiléptico. Una convulsión puede ser el resultado de un proceso agudo, en cuyo caso se refiere como una “convulsión sintomática aguda”; o puede ser el resultado de un insulto intracraneal antiguo tal como un accidente cerebrovascular, un trauma o anoxia, en cuyo caso se define como una “convulsión sintomática remota”. La crisis convulsiva, como fenómeno inespecífico, es frecuente en terapia intensiva, mientras que la crisis epiléptica no lo es tanto.

Datos epidemiológicos actuales muestran una prevalencia de epilepsia activa en la población de 0,5-1%, mientras que una convulsión aislada ocurre hasta en el 5% de los individuos. El riesgo estimado de recurrencia de convulsiones, luego de una primera crisis no provocada, varía entre 27 y 78%, produciéndose la mayoría de las recurrencias en los primeros seis meses posteriores al primer episodio.

Crisis en serie o en *clusters* son aquéllas que recurren a intervalos frecuentes con recuperación completa de la conciencia entre los ataques. En algunos pacientes ocurren como forma de presentación habitual, tal es el caso de las crisis perimenstruales.

El Estado de mal o *status epilepticus* es definido por la OMS como “la situación en que la crisis epiléptica es tan prolongada o repetida en intervalos de tiempo suficientemente breves como para ocasionar un disturbio epiléptico fijo y duradero”. Esta definición es poco concreta y precisa en cuanto a duración de las crisis e intervalo intercrítico, habiendo sufrido cambios en el tiempo de acuerdo al criterio y experiencia médica. Una definición aceptada establece que se está ante la

presencia de un *status epilepticus* cuando las crisis duran desde 10 a 30 minutos, o cuando la repetición de las mismas es tan frecuente que no permite la recuperación de la conciencia entre ellas.

La duración de una crisis convulsiva generalizada es habitualmente de alrededor de un minuto. Si se asiste a un paciente con una crisis que a los treinta segundos tiene una segunda que vuelve a durar un minuto, y luego de treinta segundos tiene una tercera y así sucesivamente, desde un punto de vista práctico se trata de un *status epilepticus*, debiendo actuarse en consecuencia aunque sólo hayan transcurrido cinco minutos. Este concepto es importante ya que está demostrado que el pronóstico del *status epilepticus* depende en gran parte del intervalo transcurrido hasta el inicio de la terapia y de la eficacia del tratamiento. La definición operacional del *status epilepticus* propuesta por Lowenstein, Bleck y Macdonald es un estado convulsivo continuo, generalizado, que dura más de cinco minutos (en un adulto o en un niño mayor de cinco años) o dos o más convulsiones durante las cuales el paciente no retorna a su estado de conciencia habitual. En los niños se puede aceptar un tiempo de hasta 12 minutos. La racionalidad de esta definición revisada se basa en el hecho que una típica convulsión generalizada tónico-clónica, rara vez dura más de cinco minutos, que la terminación espontánea es menos probable en convulsiones que duran más de cinco minutos, y que cuando más tiempo continúa la crisis, más difícil será su control con drogas antiepilépticas y mayor el grado de daño neuronal. Esta definición es consistente con la práctica clínica habitual en la cual es poco razonable esperar 30 minutos para iniciar el tratamiento con drogas antiepilépticas.

El *status epilepticus* refractario se define como una convulsión que persiste más de dos horas, o convulsiones que recurren a una frecuencia de dos o más episodios por hora sin recuperación entre las crisis, a pesar del tratamiento con drogas atiepilépticas convencionales. Desde una perspectiva clínica, es preferible considerar como en *status epilepticus* refractario a todo paciente que no responde a una terapéutica de primera línea. Se admite que entre el 30 y el 50% de todos los casos de *status* son refractarios a una primera línea de anticonvulsivantes. Holtkamp y col. comprobaron, en una serie de 131 pacientes que presentaron 140 episodios de *status epilepticus*, que el 43% de los mismos fueron refractarios a una primera línea de anticonvulsivantes; que la encefalitis es el mayor factor de riesgo para un *status epilepticus* refractario; que el *status epilepticus* dependiente de un nivel insuficiente de anticonvulsivantes habitualmente no es refractario; y que más frecuentemente se desarrolla una epilepsia sintomática luego de un *status epilepticus* refractario.

CLASIFICACIÓN

Se han descripto múltiples tipos de convulsiones epilépticas, y por lo tanto, múltiples tipos de *status epilepticus*. Esto ha llevado a una compleja clasificación del *status epilepticus*. Sin embargo, utilizando los hallazgos electroclínicos, el *status epilepticus* puede ser clasificado en forma simple por la presencia de convulsiones motoras (*status epilepticus convulsivo*) o por su ausencia (*status epilepticus no convulsivo*). Existe una ulterior división en *status epilepticus* que afecta el cerebro total (*status epilepticus generalizado*) o sólo parte del cerebro (*status epilepticus*

parcial). En este capítulo se analizará en forma predominante el *status epilepticus convulsivo*, que es la forma habitual observada en las Unidades de Terapia Intensiva.

El *status epilepticus* ha sido clasificado de acuerdo al tipo de crisis, tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del *status epilepticus* (SE) (Bleck T., 2005)

Tipo de <i>status epilepticus</i> (SE)	Abreviación	Características clínicas	Características EEG
SE convulsivo generalizado	GCSE	Convulsiones continuas, o convulsiones que recurren sin recuperación de la conciencia	Convulsiones generalizadas recurrentes, en ocasiones continuas, bajando y subiendo en frecuencia, y eventualmente con pérdidas periódicas de amplitud
SE parcial continuo	SPSE	Fenómeno persistente motor o sensitivo que persiste confinado a un área del cuerpo	Actividad epileptiforme localizada que persiste confinada; algunos focos pueden no ser visibles en el EEG de superficie
SE mioclónicas		Sacudidas mioclónicas repetitivas, focalizadas o generalizadas	Descargas periódicas
SE parcial complejo	CPSE	Ataques parciales complejos prolongados sin convulsiones	Actividad rítmica involucrando las cortezas temporal u órbitofrontal con subidas y bajadas
SE con ausencias		Periodos de ausencia, en ocasiones con respuestas parciales	Patente de onda y espiga de 2,5-3 Hz
SE no convulsivo	NCSE	Respuesta disminuida o ausente, en general en asociación con otras enfermedades	Cualquiera de las anteriores

Convulsiones generalizadas. Una convulsión generalizada se produce cuando el EEG muestra el compromiso simultáneo de ambos hemisferios cerebrales. El término convulsión generalizada implica que la misma no tiene un inicio focal; sin embargo, algunos tipos son multifocales o tienen un inicio parcial y ulteriormente se generalizan. Este grupo se ha dividido en dos categorías mayores: 1) convulsión generalizada inhibitoria, que produce predominantemente fenómenos negativos e incluye el estado de petit mal y las convulsiones atónicas; y 2) convulsión generalizada excitatoria, que produce fenómenos positivos e incluye convulsiones mioclónicas, clónicas y tónicas.

Convulsiones parciales. Una convulsión parcial es aquella que tiene un inicio local o focal dentro del cerebro. El primer tipo de convulsión parcial clínicamente relevante es la convulsión parcial simple. El término simple implica que no existen alteraciones detectables de la conciencia durante el ataque. Desde el punto de vista electroencefalográfico, estas convulsiones tienen una

distribución limitada en el cerebro, consistente con la noción de que se requiere un compromiso cortical bilateral o del sistema reticular activador ascendente para comprometer la conciencia. Las convulsiones parciales simples frecuentemente se denominan auras. Cuando las convulsiones se inician en múltiples áreas del cerebro y alteran la conciencia, se clasifican como convulsiones parciales complejas, también denominadas convulsiones psicomotoras o del lóbulo temporal. Las mismas incluyen la presencia de automatismos, diferentes grados de falta de respuesta, y son seguidas de amnesia. El último tipo de convulsiones en esta categoría son las convulsiones de inicio parcial con ulterior generalización.

Pseudoconvulsiones. Las pseudoconvulsiones pueden simular cualquiera de las formas anteriormente descritas. La diferenciación con los estados anteriores es importante, por cuanto el tratamiento es totalmente distinto. Se admite que hasta el 17 % de los pacientes que son admitidos a una unidad de epilepsia presentan pseudoconvulsiones.

Convulsiones no epilépticas. Las convulsiones no epilépticas pueden ser causadas por la supresión del alcohol o por otros tóxicos exógenas, y habitualmente se caracterizan por aparecer como convulsiones generalizadas tónicas o clónicas. Puede ocurrir un *status epilepticus* de variadas características en individuos que no tienen epilepsia.

INCIDENCIA

De acuerdo con estudios previos el *status epilepticus* afecta anualmente entre 50.000 y 60.000 personas en EE.UU., incidencia que se calcula más elevada en las nuevas estadísticas, y aún más en los países subdesarrollados.

La incidencia del *status epilepticus* es mucho mayor en los niños y en los casos en que se asocia una patología cerebral estructural.

Alrededor del 50% o más de los casos de *status epilepticus* constituyen la primera crisis del paciente.

El 5% de los adultos con epilepsia tienen al menos un episodio de *status epilepticus*, elevándose este porcentaje al 10-25% en los niños. Se admite que hasta el 28% de los pacientes epilépticos requieren tratamiento en los departamentos de emergencia anualmente.

ETIOLOGÍA Y FACTORES PRECIPITANTES

Las causas varían en frecuencia según los centros, la edad del paciente y el hecho de que se trate de un paciente epiléptico o no. Como ya se adelantó, a UTI ingresan dos tipos de pacientes con convulsiones: los epilépticos con sus crisis, y aquéllos que presentan crisis sobreimpuestas a un proceso agudo, inicialmente neurológico o no.

El epiléptico ingresa en la UTI con crisis convulsivas repetitivas, en estado de mal epiléptico o en coma posictal. En este último caso lo hará en forma transitoria y por un tiempo breve. Los factores precipitantes del estado de mal epiléptico se indican en la Tabla 2.

Tabla 2.- Factores precipitantes de crisis convulsivas.

- Disminución o supresión de la medicación
- Intoxicación o supresión alcohólica
- Trastornos metabólicos: anormalidades electrolíticas, sepsis, uremia, hipoglucemia, hiperglucemia, falla hepática
- Traumatismo encéfalo craneano
- Accidentes cerebrovasculares
- Infecciones del SNC: encefalitis, meningitis
- Tumores: primarios o secundarios, meningitis carcinomatosa, síndromes paraneoplásicos
- Drogas proconvulsivantes: cefalosporinas, penicilinas, ciprofloxacina, tacrolimus, ciclosporina, cisplatino, teofilina, imipenem, cocaína, rodenticidas
- Anoxia/hipoxia cerebral
- Paro cardíaco
- Idiopática
- Febril del adulto

En general en los epilépticos adultos los factores precipitantes más comunes son la disminución o supresión de la medicación y el empleo de alcohol, mientras que en los niños este último es substituido por la presencia de una enfermedad febril. En el *status de novo* son más frecuentes las causas sintomáticas, como ser tumores, traumatismos o infecciones.

El *status epilepticus* puede ocurrir en un paciente no epiléptico, y en estos casos prácticamente siempre se trata de una respuesta cerebral ante una grave enfermedad infecciosa, tóxica, metabólica, etc., y al tratamiento sintomático deberá asociarse con premura el de la causa productora.

Aunque alrededor del 2% de todas las convulsiones parecen ser desencadenadas por drogas, es difícil determinar en una situación particular cual es la contribución de la o las drogas en la inducción de convulsiones en pacientes que por otra parte presentan otras causas posibles productoras de las mismas.

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que el reclutamiento inefectivo de las neuronas inhibitorias, en conjunto con una excesiva excitación neuronal, desempeñe un rol en la iniciación y propagación del disturbio eléctrico que ocurre en el *status epilepticus*. El ácido γ -aminobútyrico (GABA) es el mayor

neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Es liberado por la neuronas GABAérgicas, y se une a varios tipos de receptores GABA. Los receptores GABA son proteínas macromoleculares que forman un complejo canal de ion cloruro y contienen sitios específicos de unión para el GABA y una serie de reguladores alostéricos, incluyendo los barbitúricos, las benzodiazepinas y una serie de agentes anestésicos. La inhibición mediada por el receptor GABA puede ser responsable de la terminación normal de una convulsión. En adición, se requiere la activación del receptor de N-metil-D aspartato (NMDA) por el neurotransmisor excitatorio glutamato para la propagación de la actividad convulsiva. La activación del receptor NMDA resulta en un aumento de los niveles de calcio intracelular, que puede ser responsable de la injuria neuronal observada en pacientes en *status epilepticus*. Un grupo creciente de observaciones experimentales y clínicas soportan el concepto que el *status epilepticus* es más difícil de controlar a medida que su duración se prolonga. Se ha propuesto que esto ocurre debido a una desviación de una transmisión inhibitoria mediada por el receptor GABAérgico a una excesiva transmisión excitatoria mediada por el receptor NMDA.

En humanos y en animales de experimentación, las convulsiones sostenidas producen una pérdida neuronal selectiva en regiones vulnerables tales como el hipocampo, amígdalas, corteza y tálamo. El grado de lesión neuronal está estrechamente relacionado con la duración de la convulsión, destacando la importancia del rápido control del *status epilepticus*. Se ha demostrado que aun sin la presencia de hipoxia, acidosis, hipertermia o hipoglucemia, las convulsiones sostenidas en animales de experimentación producen muerte neuronal. La enolasa, un marcador no específico de lesión neuronal, se encuentra aumentado en pacientes con *status epilepticus* no convulsivo que no presentan una lesión coexistente del SNC.

El *status epilepticus* puede producir secuelas neurológicas adversas. Los factores que contribuyen a la producción de estas secuelas incluyen la edad juvenil, la duración del ataque y las enfermedades neurológicas condicionantes. Las secuelas descritas incluyen retardo mental en niños, alteración de la función intelectual en jóvenes y convulsiones recurrentes. En algunos individuos se constata atrofia cerebral.

Los tipos de *status epilepticus* que presentan menor riesgo neuropatológico son los tónicos o clónicos relacionados con los estados febriles en la niñez y los no convulsivos.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL *STATUS EPILEPTICUS*

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el *status epilepticus* son consecuencia de la excesiva actividad motora y de la descarga neuronal anormal (Tabla 3). Estos cambios pueden ser divididos en dos fases temporales, precoz y tardía.

Tabla 3.- Efectos fisiológicos del *status epilepticus*.

Parámetro	Período precoz (0 a 30 minutos)	Período tardío (más de 30 minutos)	Complicaciones
Presión arterial	Aumenta	Disminuye	Shock
Flujo sanguíneo cerebral	Aumenta	Aumenta	Hemorragia
VO ₂ cerebral	Aumenta	Aumenta	Muerte neuronal
Pa O ₂	Disminuye	Disminuye	Hipoxia
Pa CO ₂	Disminuye	Variable	Aumento PIC
pH sérico	Disminuye	Variable	Acidosis
Potasio sérico	Aumenta	Aumenta	Arritmias
Temperatura	Aumenta	Aumenta	Daño neuronal
Actividad autonómica	Aumenta	Aumenta	Arritmias
Fluido pulmonar	Aumenta	Aumenta	Hipoxia
CPK-mioglobina	-----	Aumenta	Insuficiencia renal
Glucosa	Aumenta	Normal	-----

Período precoz (0 a 30 minutos). Al comienzo del *Status epilepticus* el metabolismo cerebral aumenta marcadamente, lo cual se compensa inicialmente por los cambios en los mecanismos fisiológicos. Hay un aumento marcado del flujo sanguíneo cerebral y de la liberación de glucosa, lo cual mantiene la actividad del tejido cerebral. Los niveles de lactato cerebral y sistémico aumentan, pudiendo desarrollarse una profunda acidosis láctica, con valores de pH por debajo de 7,00. Estudios recientes en ratas han sugerido que la acidosis es un factor de protección neuronal durante las crisis convulsivas.

Los cambios endocrinos se caracterizan por la presencia de una hiperglucemia inicial. Hay un aumento de la presión arterial y una elevación de la frecuencia cardíaca atribuibles al aumento de la actividad simpática. La actividad autonómica incrementada produce sudoración, hiperpirexia, secreciones bronquiales, salivación, vómitos y liberación de adrenalina y noradrenalina.

Período tardío (más de 30 minutos). Los 30 minutos son el tiempo en el cual los mecanismos de autoregulación central comienzan a claudicar como consecuencia de la actividad crítica continua. Las demandas fisiológicas superan la capacidad de los mecanismos cerebrales de compensación, resultando en hipoxia, fallo metabólico celular e injuria neuronal, agravados por la pérdida de la autorregulación cerebral. El *status epilepticus* incontrolado puede conducir al desarrollo de focos adicionales de convulsiones en el cerebro.

La hipotensión, que en etapas terminales puede ser muy severa, se desarrolla como consecuencia de los cambios autonómicos y cardiorespiratorios. Esto produce un descenso del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cerebral. La alta demanda metabólica del tejido cerebral epiléptico no puede ser satisfecha, resultando en una isquemia o daño metabólico.

Otros problemas comunes son la hipoxia y las arritmias cardíacas. La presión intracraneana puede aumentar dramáticamente en etapas tardías. Los efectos combinados de la hipoxia sistémica y la hipertensión intracraneana pueden producir un compromiso de la circulación cerebral con el consecuente edema cerebral.

También pueden ocurrir hipertensión y edema pulmonar, provocando alteraciones en los capilares pulmonares, con el consiguiente aumento en el flujo transcapilar del pulmón, pudiendo presentar el paciente desde imágenes radiológicas sin expresión clínica hasta un edema pulmonar florido.

Entre los disturbios metabólicos y endocrinos más comunes e importantes cabe mencionar la acidosis, la hipoglucemia, la hipo o hipercalcemia y la hiponatremia. Otras complicaciones metabólicas potencialmente fatales incluyen la necrosis tubular aguda, la falla renal y hepática y la coagulación intravascular diseminada. La rabdomiolisis resultante de los movimientos convulsivos persistentes puede precipitar la falla renal. Esto puede ser prevenido utilizando ventilación artificial y parálisis muscular.

La mayoría de los cambios fisiológicos citados no aumentan la magnitud de la lesión neuronal inducida por las convulsiones, con la probable excepción de la hipertermia. La elevación de la temperatura es de regla en el estado epiléptico, o aún luego de una convulsión aislada. La hipertermia marcada puede lesionar al sistema nervioso en forma directa, y por tanto, debe ser reconocida y apropiadamente tratada. La mayoría de los pacientes persisten febriles por 12 a 24 horas luego de las convulsiones.

CUADRO CLÍNICO

A pesar de la heterogeneidad de los distintos tipos de *status epilepticus*, cada uno de ellos con sus rasgos característicos, se pueden identificar principios comunes de iniciación y curso del proceso.

En la evolución clínica del *status* en general existe una etapa premonitoria de varias horas de duración en las cuales la actividad epiléptica se incrementa en frecuencia y severidad en relación a su forma habitual, luego los ataques se hacen intermitentes, después continuos hasta que se tornan menos pronunciados y finalmente cesan gradualmente permaneciendo el paciente en estado de inconsciencia superficial.

También se producen cambios eléctricos progresivos reconocibles en el EEG, primero con iguales características a las halladas en las crisis aisladas, para luego hacerse las descargas más frecuentes e irregulares. Todo ello se acompaña de cambios autonómicos que incluyen: aumento de la temperatura, taquicardia, arritmias cardíacas, cambios de la presión arterial, apnea, sudoración, hipersecreción y liberación masiva de adrenalina y noradrenalina.

Status epilepticus convulsivos

En el *status epilepticus* parcial continuo, existen crisis focales repetidas, siendo ello característico de las epilepsias parciales sintomáticas.

Un aspecto que debe tenerse en cuenta es que pueden aparecer déficits focales transitorios (parálisis postictal de Todd) como resultado de lesiones focales antiguas o de una enfermedad evolutiva presente, con implicancias diagnósticas muy distintas.

Es importante destacar que las crisis parciales pierden en gran parte su valor localizador de patología cerebral cuando aparecen en un paciente que está sufriendo crisis repetidas o cuando una crisis es secundaria a alteraciones metabólicas. En ambas circunstancias es posible observar crisis parciales, lateralizadas, aún alternando a uno y otro lado, sin existir una lesión focal circunscripta responsable. Lo que sigue teniendo valor localizador, incluso tras crisis sucesivas, son los déficits postictales antes mencionados.

El *status epilepticus* generalizado es la forma más común y lesionante. Se caracteriza por la presencia de una actividad motora paroxística o continua tónica y/o clónica, simétrica o asimétrica, que puede comenzar siendo focal y generalizarse en forma secundaria.

El *status epilepticus* convulsivo sutil puede ser una forma de comienzo del *status* o la continuación de un *status epilepticus* que no responde satisfactoriamente al tratamiento instituido. En este caso las crisis tónico-clónicas cesan siendo reemplazadas por convulsiones motoras leves y/o descargas ictales sólo identificables en el electroencefalograma (EEG). Los movimientos motores continuos y sutiles pueden estar limitados a los párpados, músculos faciales o mandíbula, movimientos nistagmoides de los ojos o sacudidas leves del tronco o extremidades. Los pacientes se presentan profundamente estuporosos o en coma.

Status epilepticus no convulsivos

El *status epilepticus* puede no ser considerado en pacientes que han progresado a una fase no convulsiva del *status* y se presentan en coma. Todos los pacientes comatosos deben ser examinados detenidamente para evidenciar pequeños temblores, que pueden involucrar la cara, manos o pies, o que pueden presentarse como movimientos nistagmoideos de los ojos. Towne y col. evaluaron 236 pacientes en coma sin actividad convulsiva evidente. El 8% de los pacientes en este estudio presentaban un *status epilepticus* no convulsivo, determinado por el monitoreo EEG. Por lo tanto, es esencial que se realice un EEG urgente en pacientes con coma no explicable.

Las crisis continuas o repetidas pueden no tener una manifestación clínica clara y por lo tanto es indispensable realizar monitoreos electroencefalográficos continuos o registros seriados para poder determinar si están ocurriendo crisis o no. Existen estados confusionales prolongados que pueden ser confundidos con un estado epiléptico parcial complejo (SEPC), y a la inversa interpretar como confusión postictal lo que en realidad es un SEPC.

El *status epilepticus* no convulsivo (NCSE) es definido como una condición de actividad epiléptica clínica continua o intermitente sin convulsiones, por al menos 30 minutos, con evidencia electroencefalográfica de descargas. Sin el correlato EEG, el diagnóstico es probable, mientras que cuando existe el correlato EEG el mismo debe ser considerado como definitivo. El NCSE se ha reconocido recientemente como una emergencia neurológica, y el análisis de este fenómeno se complica por diferencias en la terminología. La secuencia de eventos fisiopatológicos en el NCSE no es bien conocida, pero la morbilidad y la mortalidad son elevadas.

El *status epilepticus* no convulsivo puede ser clasificado en dos formas clínicas; el SE no convulsivo parcial complejo, focal o lateralizado (SEPC) y el *status epilepticus* de ausencias (ASE) o *status epilepticus* no convulsivo generalizado (GNSE).

La presentación más típica del *status epilepticus* no convulsivo parcial complejo es alternando en forma cíclica episodios recurrentes de mirada fija, automatismos, irritabilidad, agresión, imposibilidad de hablar por afasia, con períodos en los que el paciente dirige la mirada y responde, pero presenta amnesia con respecto al momento en que no responde, y luego se reinstala la crisis con fijeza de la mirada, imposibilidad de hablar, etc. En otras oportunidades se presenta como una crisis prolongada de fijeza de la mirada, automatismos, trastorno del lenguaje, que puede durar horas, días, semanas o incluso meses.

El *status epilepticus* no convulsivo generalizado (GNSE) incluye varios grupos clínicos distinguibles: 1) pacientes con una historia previa de ausencias en la infancia caracterizada por descargas de ondas/espigas a una frecuencia de tres por segundo (SEA); 2) pacientes con inicio en la infancia de una epilepsia generalizada secundaria, en general con retardo mental, obnubilación profunda, y mioclonos que también presentan periodos de ausencia; y 3) pacientes adultos que se presentan de novo en un estado estupefacto con actividad epiléptica generalizada en el EEG, generalmente en el contexto de una atrofia cerebral, una disfunción metabólica como la insuficiencia renal, una infección intercurrente, o una medicación neuroléptica. Algunos pacientes entran en un estado no convulsivo luego de una convulsión tónico-clónica o en forma súbita luego de suspender la ingesta crónica de benzodiazepinas. El cuarto tipo consiste en un estado de GNSE observado en el EEG en el contexto de una epilepsia focal previa.

Las clásicas “fugas” descritas en epilépticos muy probablemente representen SEA. El paciente se halla desorientado, en ocasiones letárgico, pero nunca en coma. Con el lenguaje y la espontaneidad reducidos, pero capaz de comer, beber, caminar y con un comportamiento automático que hasta puede presentar cierta respuesta al medio. En forma característica existe amnesia del episodio. Dura de 30 minutos a varios días si no es tratado, pudiendo recurrir. Ocasionalmente puede existir como factor desencadenante la administración de carbamazepina a un paciente que tiene ausencias típicas, pero muchas veces el SEA se presenta en sujetos que están tomando bien la medicación, con buen control de sus crisis hasta el momento en que se desencadena el *status epilepticus*.

Complicaciones médicas del *status epilepticus*

En la asistencia del paciente con *status epilepticus*, no solamente se deben reconocer las características propias del padecimiento, sino estar atento a la aparición de diversas complicaciones (Tabla 4) que pueden signar el pronóstico definitivo de la enfermedad.

Tabla 4.- Complicaciones médicas del *status epilepticus*.

Coma intercrítico con disturbios autonómicos

Anoxia acumulativa, sistémica y cerebral

Complicaciones cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipotensión, hipertensión

Complicaciones respiratorias: apnea, trastornos del ritmo, edema pulmonar neurogénico, neumonía por aspiración, episodios de hipoxemia severa (Fig. 1)

Complicaciones renales: oliguria, insuficiencia renal aguda, rabdomiolisis, mioglobinuria

Complicaciones metabólicas: acidosis, hiperazoemia, aumento del potasio, hiponatremia, hipoglucemia, insuficiencia hepática.

Complicaciones infecciosas: pulmonares, renales, epidérmicas

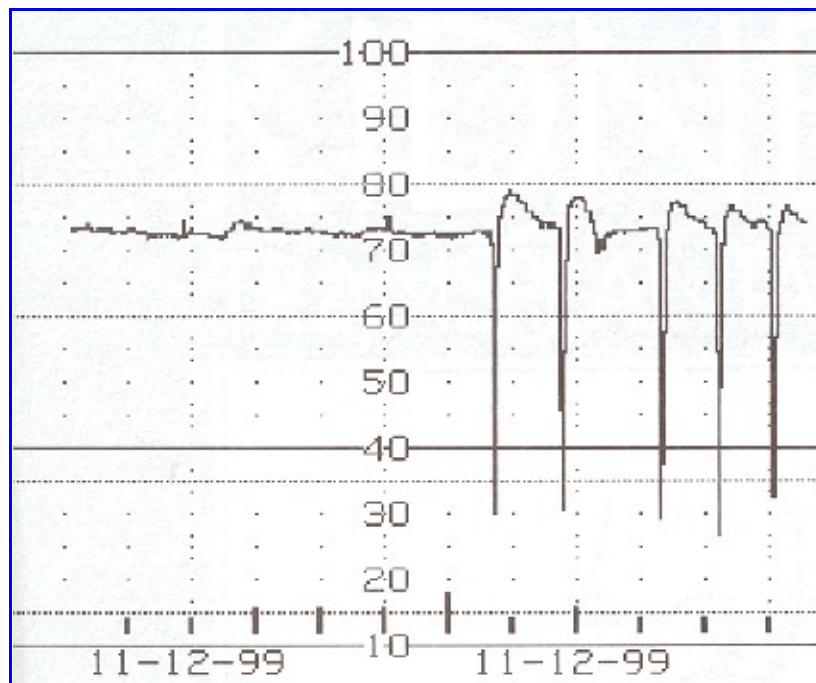


Fig. 1.- Saturación venosa de oxígeno en arteria pulmonar. Se observan varios episodios de severa desaturación coincidiendo con crisis convulsivas generalizadas.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Simultáneamente con las medidas de cuidados generales iniciales, uno de los miembros del equipo tratante deberá realizar una cuidadosa anamnesis en lo referente al manejo agudo del caso. La historia, sin ser detallada, deberá efectuarse con el tiempo y la tranquilidad suficientes como para recabar todos los datos necesarios.

Se debe destacar que muchas veces la etiología es múltiple o bien que, existiendo una causa principal, otros factores actúan como desencadenantes o coadyuvantes. Es por lo tanto esencial que todos los pacientes sean estudiados, aún cuando la causa probable sea obvia.

Exámenes de laboratorio. La historia y el examen físico pueden predecir la mayoría de los pacientes que presentarán anormalidades de laboratorio. Los pacientes con alteración del estado mental, fiebre o un nuevo foco deficitario neurológico requieren una evaluación más completa. La cuestión más controvertida es que exámenes de laboratorio están indicados en un sujeto adulto, por otra parte sano, que se presenta al departamento de emergencia con una primera convulsión y se encuentra alerta, orientado y no presenta hallazgos clínicos neurológicos. Es común la presencia de leucocitosis luego de una convulsión o de un estado epiléptico, pudiendo alcanzar valores de hasta 30.000 leucocitos/mm³. Es importante tener en cuenta que estas reacciones leucemoides no se acompañan de una desviación a la izquierda de la fórmula, lo cual permite diferenciarlas de la respuesta a la infección. Las anormalidades de la glucosa y la hiponatremia son las alteraciones más frecuentes, y habitualmente pueden ser predecibles por la historia y el examen físico.

La misma muestra se utiliza también para efectuar el dosaje de anticonvulsivantes en sangre en los pacientes en que este dato pueda ser de utilidad para el manejo inicial. El mismo interesa principalmente en el epiléptico conocido, para tener un dato objetivo en relación con la supresión o mala toma de la medicación; o lo que se definió como supresión interna, determinada por interacciones farmacológicas o alteraciones en la absorción de la droga.

El empleo de drogas con efectos proconvulsivantes es una causa creciente de convulsiones sintomáticas, debiendo evaluarse muestras de sangre y orina en la búsqueda sistemática de drogas recetadas o ilícitas.

Una vez instituida la medicación de carga inicial, el dosaje permite saber si se tiene un nivel terapéutico útil en sangre, aunque en estos casos la guía fundamental es la respuesta clínica y electroencefalográfica del paciente.

Punción lumbar. El estudio del LCR se deberá realizar en los pacientes con convulsiones de origen desconocido y particularmente en niños, ancianos e inmunodeprimidos, en quienes las enfermedades infecciosas del SNC cursan con cuadros atípicos o poco sintomáticos. No existen estudios prospectivos que soporten la realización de una punción lumbar como parte de la evaluación diagnóstica en pacientes que están alertas, orientados, afebriles y no son inmunocomprometidos.

Se deberá tener precaución ante la posible existencia de hipertensión endocraneana, caso en el cual una punción intempestiva puede provocar una hernia cerebral. Ante la duda, se postergará la punción hasta tanto se proceda a un estudio neuroradiológico que descarte un proceso expansivo.

Es necesario determinar la glucemia simultáneamente con la extracción de LCR en aquellos pacientes a los que se administró suero glucosado.

Electroencefalograma. El EEG continúa desempeñando un rol central en el diagnóstico y manejo de los pacientes con desordenes convulsivos, debido a su conveniente, fácil y no costosa capacidad de demostrar las manifestaciones fisiológicas de la excitabilidad cortical anormal que subyace a la epilepsia (Fig. 2 a 6).

En el tratamiento de los *status epilepticus* convulsivos es de fundamental importancia el monitoreo EEG continuo para verificar la respuesta al tratamiento instituido, especialmente si persisten manifestaciones clínicas “sutiles”.

Se debe insistir en que en los *status epilepticus* no convulsivos el EEG tiene una indicación primaria, “de urgencia”, para establecer si se está en presencia de un *status epilepticus* en un paciente que tiene un cuadro clínico no muy específico, como es habitualmente el caso.

La segunda utilidad que brinda es la de distinguir entre SEPC y SEA. Este último presenta un patrón de descargas generalizadas en forma de punta onda a tres ciclos por segundo en las formas típicas. En el SEPC se observan descargas focales recurrentes coincidentemente con el período de fijeza de la mirada y trastorno del lenguaje. Estas crisis secundariamente se pueden generalizar, siendo en este momento difícil la distinción entre ambas formas de *status epilepticus* no convulsivo en base únicamente al EEG. Como la implicancia terapéutica es importante, ya que en un caso se está ante una epilepsia esencial y en el otro ante una manifestación de una lesión evolutiva, en la duda se deberán efectuar los estudios de punción lumbar, neuroimágenes u otros que se consideren necesarios.

Estudios neuroradiológicos. La tomografía de cráneo y la resonancia magnética por imágenes tienen un lugar importante en el estudio de estos pacientes, ya que si se admite que las convulsiones son respuestas inespecíficas a una noxa cerebral, será de fundamental importancia establecer el sustrato anatómico de aquélla, y en consecuencia si el tratamiento además del sintomático realizado, deberá ser el de la causa (tumor, hematoma, malformación vascular, etcétera).

Si se trata de una epilepsia focal el SPECT durante la crisis puede ser de gran utilidad. Es frecuente que estos *status epilepticus* sean prolongados como para dar tiempo a la realización del

SPECT intracrítico, especialmente indicado en aquellos pacientes cuyos antecedentes, clínica y EEG no permitan distinguir entre SEPC y SEA.

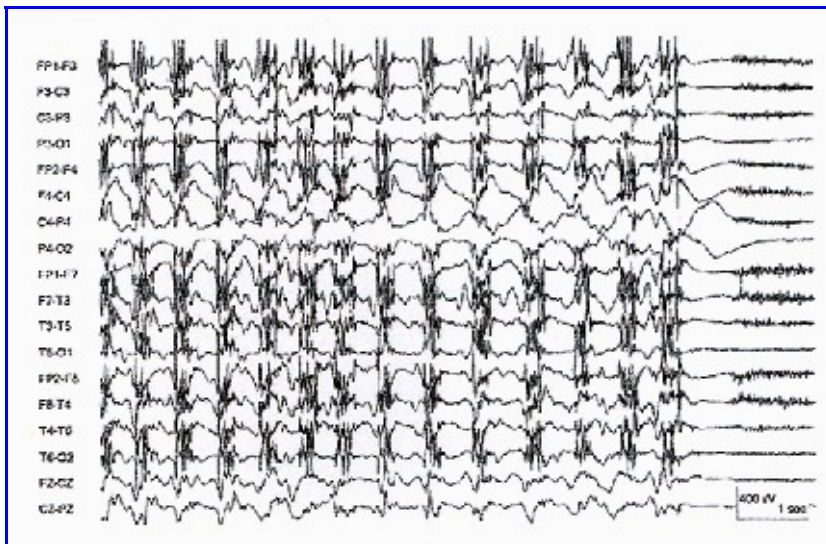


Fig. 2.- Crisis generalizada de espiga y onda, con artefacto por actividad muscular durante la fase clónica, seguida por una supresión postictal.



Fig. 3.- Status epilepticus mioclónico en paciente con un episodio anóxico 48 horas antes. Se observan poliespigas aproximadamente cada segundo.

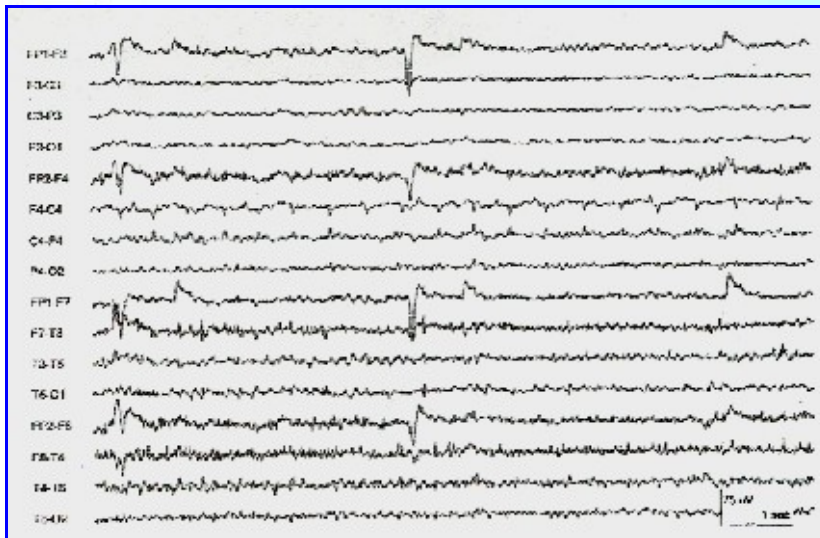


Fig. 4.- Status epilepticus parcial simple en una paciente que presentó un hematoma subdural derecho evacuado tres días antes del EEG.

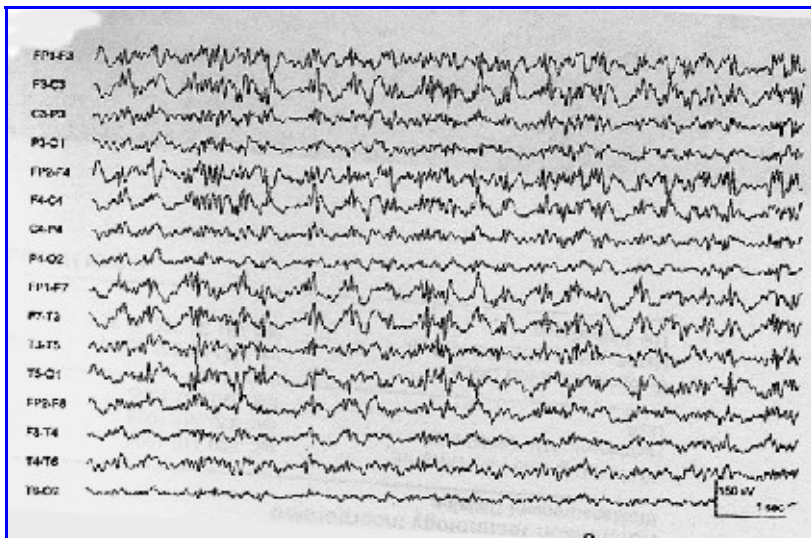


Fig. 5.- EEG de un paciente confuso con una historia de ausencias desde la infancia.

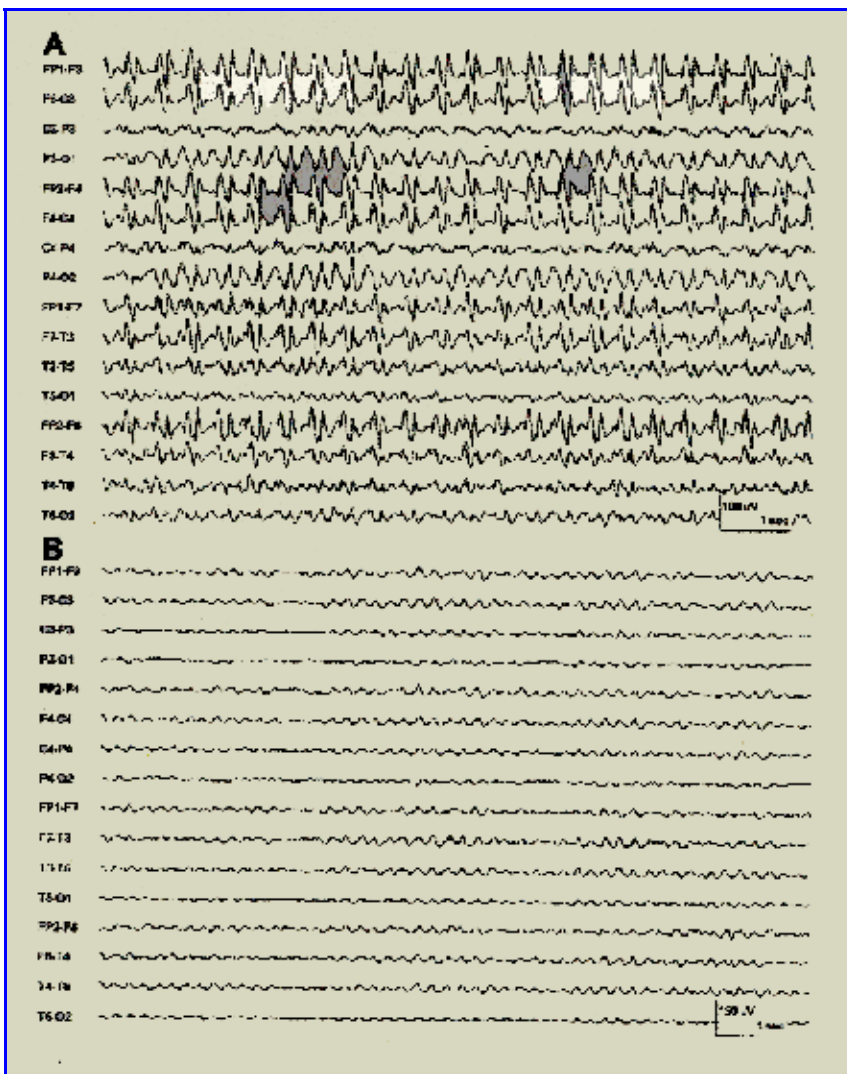


Fig. 6.- Status epilepticus no convulsivo generalizado en un paciente luego de un episodio anóxico (A), y luego del tratamiento con lorazepam IV (B).

MORBIMORTALIDAD

Los factores más importantes que determinan la evolución final del *status epilepticus* son la edad del paciente, la etiología del episodio, y la duración del estado convulsivo. De estos tres factores, la duración del episodio convulsivo es el único que puede ser influenciado por las intervenciones terapéuticas.

La morbilidad luego del *status epilepticus* puede resultar de déficits neurológicos causados por las convulsiones por sí (resultando en hipoxia cerebral); la enfermedad cerebral de base (el ACV o el tumor que produce las convulsiones) o de las complicaciones médicas secundarias (Tabla 4) y la hospitalización prolongada.

Está correctamente establecido que las crisis convulsivas repetidas determinan: a) daño neuronal selectivo (hipocampo, tálamo); b) epileptogénesis (presencia del antecedente de *status epilepticus* durante convulsiones febriles en pacientes con epilepsia temporal); y c) alteraciones de la memoria.

La mortalidad global del *status epilepticus* es de alrededor del 8% en los niños y del 30% en los adultos, calculándose que la mortalidad asociada con el propio *status* es del 3% y 10% respectivamente. La mortalidad del *status epilepticus* refractario, por su parte, es extremadamente elevada, alcanzando al 50%, y sólo un tercio de los pacientes retornan a su estado funcional premórbido. La morbilidad, incluyendo déficits focales neurológicos severos, deterioro cognitivo y desarrollo de epilepsia, se observa en el 3 al 13% de los casos. La morbimortalidad está relacionada con la presencia de complicaciones sistémicas (hipoxia, hipoglucemia, acidosis láctica e hiperpirexia) y con el daño neuronal progresivo que ocurre durante el episodio.

Desde antiguo se reconoció que los *status epilepticus* parciales eran benignos y no dejaban secuelas aunque fueran prolongados y/o repetidos. Sin embargo, Delgado Escueta y otros han alertado sobre estados amnésicos crónicos, en ocasiones permanentes, como secuela de SEPC prolongados.

Algunos han sugerido que el *status epilepticus* no convulsivo es una condición benigna que no requiere una terapéutica agresiva. Sin embargo, el pronóstico del *status epilepticus* no convulsivo depende de la etiología y del nivel de conciencia. Shneker y Fountain revisaron la experiencia en 100 casos de *status epilepticus* no convulsivo, observando que el mismo se asocia con una elevada mortalidad (18%) y significativa morbilidad (39%), estando la mortalidad correlacionada con la etiología de base, el grado de deterioro de conciencia, y el desarrollo de complicaciones agudas. La incidencia de mortalidad del 18% en pacientes con *status epilepticus* no convulsivo criptogénico evidencia las graves secuelas de las convulsiones no reconocidas.

Un área de reciente interés es la injuria celular inducida por excitotoxicidad, una causa importante de daño neuronal. El daño a las neuronas se basa en una compleja interacción de múltiples factores. Significativos para este proceso son la inhibición del ácido γ -aminobutírico (un neurotransmisor inhibitorio), y la excesiva acción del glutamato (un neurotransmisor excitatorio). Adicionalmente, la apoptosis es probable que desempeñe un rol en la muerte celular durante el *status epilepticus*. Dada la probabilidad de injuria cerebral, es imperativo reconocer y tratar en forma expeditiva el *status epilepticus*.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico en los pacientes con *status epilepticus* es detener la despolarización celular repetitiva del cerebro antes de que se produzcan cambios estructurales irreversibles. La irreversibilidad de los cambios estructurales en los animales de experimentación se produce luego de 1,5-2 horas de actividad epiléptica. La extrapolación al humano sugiere un tiempo de tolerancia similar. Si el estado convulsivo continúa por más de 60 minutos a pesar del tratamiento anticonvulsivante, el paciente debe ser sometido a anestesia general. Se debe asegurar una adecuada

función cardiorrespiratoria y oxigenación cerebral. Cuando estén presentes, las complicaciones metabólicas secundarias, tales como hipoglucemia, desbalance electrolítico, acidosis láctica, deshidratación e hiperpirexia, deben ser corregidas.

Cuidados generales

1. Asegurar una buena ventilación pulmonar, para lo cual se deberá prevenir la broncoaspiración con una correcta posición del paciente en decúbito lateral y se le aspirarán secreciones o vómitos, si los hubiera. Cuando se está frente a un verdadero estado de mal en el que el intercambio respiratorio se encuentra alterado en forma permanente, se deberá recurrir a la asistencia respiratoria mecánica mediante la intubación endotraqueal. No existen datos definitivos sobre los agentes farmacológicos de preferencia para realizar la intubación endotraqueal. Como estos pacientes están en general en coma y han recibido terapéutica con lorazepan, habitualmente no se requiere un agente hipnótico. Sin embargo, una dosis de inducción anestésica de propofol o midazolam puede terminar la actividad convulsiva y facilitar la intubación. Si se requiere un agente bloqueante neuromuscular, la droga preferida es el rocuronio (1 mg/kg) agente relajante no depolarizante de corta acción, que no presenta efectos hemodinámicos significativos y no aumenta la presión intracraneal. Se debe evitar en lo posible la succinilcolina, debido al riesgo de hiperpotasemia.
2. Establecer una vía adecuada para la administración de líquidos intravenosos y drogas.
3. Extraer sangre para exámenes de rutina y dosaje de anticonvulsivantes, cuando se lo considere necesario.
4. Corrección de alteraciones metabólicas y de medio interno.
 - a) Administración de tiamina endovenosa cuando no se conoce la historia o cuando ésta sugiera alcoholismo, ya que de otro modo la administración de glucosa puede generar un Wernicke agudo.
 - b) Inyección endovenosa rápida de suero glucosado hipertónico si no se dispone de una historia clara o ésta sugiera que pueda tratarse de una hipogluicemia.
 - c) Administración de cloruro de sodio. Existen datos clínicos y experimentales que demuestran las propiedades proconvulsivantes de la hiponatremia. En pacientes con convulsiones secundarias a hiponatremia (habitualmente con niveles inferiores a 120 mEq/l) se deberá administrar cloruro de sodio hipertónico por goteo endovenoso lento. De otra manera estos pacientes presentarán resistencia a la medicación anticonvulsivante convencional. En todos los casos se debe balancear el riesgo implícito de la hiponatremia con el riesgo de las secuelas neurológicas secundarias a la reposición rápida de sodio.

- d) Administración de calcio. Como en los casos anteriores, en pacientes con etiología desconocida y en los que exista una fuerte presunción de que pueda tratarse de una hipocalcemia (QT prolongado en el ECG o antecedentes de cirugía tiroidea o paratiroidea), se deberá administrar cloruro de calcio, aún antes de contar con los resultados de laboratorio.
- e) La actividad convulsiva continua puede producir destrucción muscular, con la liberación de mioglobina, sustancia capaz de inducir insuficiencia renal. Se debe considerar la administración de solución salina y alcalinizar la orina en presencia de mioglobinuria o de una elevación significativa de la CPK en sangre.
- f) En pacientes que se presentan con convulsiones por primera vez, se debe considerar la realización de una TAC o RMI de cráneo así como una punción lumbar, una vez que se ha controlado la actividad convulsiva. Es importante enfatizar que la primera prioridad es controlar las convulsiones. Los estudios por imágenes deben ser realizados sólo luego de que la actividad convulsiva ha sido controlada. No se debe someter al paciente a una intubación endotraqueal y parálisis neuromuscular con el único objeto de realizar un estudio por imágenes, ya que ello aumenta la morbilidad.

Administración de anticonvulsivantes

Una vez instituidas las medidas generales descriptas se comenzará la administración de anticonvulsivantes. De acuerdo con la evidencia obtenida de múltiples estudios, el lorazepam es la droga de primera elección para el tratamiento del *status epilepticus*, con una incidencia de éxito del 65%. Si bien la terapéutica de segunda línea no ha sido evaluada en forma prospectiva, la fenitoína y la fosfenoína son las drogas más frecuentemente recomendadas. Si el paciente no responde a dos drogas anticonvulsivantes, la actividad convulsiva será extremadamente difícil de controlar. En el estudio de Treiman y col., 38% de pacientes con *status epilepticus* evidente y 82% de los pacientes con un *status epilepticus* sutil continuaron convulsando luego de recibir dos drogas anticonvulsivantes, y sólo el 2 al 5%, respectivamente, detuvieron sus convulsiones con una tercera droga. Cuanto más pronto se administren los anticonvulsivantes, más fácil será el control del *status epilepticus*.

La razón para la escasa actividad de drogas empleadas como de segunda o tercera línea cuando las mismas son útiles cuando se utilizan como agentes de primera línea sólo empieza a conocerse. Una observación importante es el cambio rápido en la afinidad de los receptores para las benzodiazepinas. En forma coincidente, los antagonistas de los aminoácidos excitatorios se han demostrado útiles en estos casos. Para superar este problema, se recomienda la combinación de drogas con diferentes mecanismos de acción.

Lorazepam. Es la droga de elección en las etapas tempranas del *status epilepticus* en forma de bolo intravenoso. Una sola inyección es ampliamente efectiva y tiene una duración de acción más larga y menor riesgo de depresión cardiorespiratoria que el diazepam. Tiene también un bajo riesgo de acumulación y de hipotensión. La desventaja del lorazepam es su mayor tendencia a

desarrollar tolerancia, siendo usualmente efectivo alrededor de 12 horas solamente. Esto la hace útil en las etapas iniciales y a largo término sólo como terapia adyuvante. Existe una amplia experiencia clínica en adultos, niños y recién nacidos y ha sido probada su eficacia en *status epilepticus* tónico clónico y parcial. Es un compuesto estable, con pocas probabilidades de precipitar en solución. La dosis usual en adultos es de 0,1 mg/kg, repetida después de 10 minutos si es necesario. En niños se recomiendan bolos de 0,1 mg/kg.

El Veterans Affairs Cooperative Trial (Treiman y col., 1998) randomizó 384 pacientes con *status epilepticus* en cuatro ramas de tratamiento: lorazepam, 0,1 mg/kg; diazepam, 0,15 mg/kg, seguido por 18 mg/kg de fenitoina; fenitoina 18 mg/kg; y fenobarbital, 15 mg/kg. El *status epilepticus* terminó en el 64,9% de los pacientes asignados a lorazepam, 58,2% de los pacientes asignados a fenobarbital, 55,8% de los pacientes asignados a diazepam y fenitoina, y 43,6% de los pacientes asignados a fenitoina.

El San Francisco Emergency Medical Services Study (Alldredge y col.) fue un estudio destinado a evaluar la administración de benzodiazepinas en el tratamiento de pacientes con *status epilepticus* fuera del hospital. Los pacientes asignados a lorazepam habían concluido su convulsión al arribo al hospital en el 59,1% de los casos, los pacientes asignados a diazepam en el 42,6%, y los pacientes tratados con placebo en el 21,1%. La duración del *status epilepticus* fue menor en el grupo asignado a lorazepam.

Basado en los datos precedentes, el lorazepam en una dosis de 0,1 mg/kg es recomendado como primera línea de terapéutica para el control del *status epilepticus*.

Fenitoina o hidantoína. Su indicación más precisa no es en el momento inicial, sino en el periodo de estabilización. Con la administración endovenosa se pretende conseguir un buen nivel en sangre en forma más o menos rápida, y mantener al mismo tiempo un efecto prolongado. Ello hará posible a su vez un pasaje más rápido a la vía oral cuando las condiciones del paciente lo permitan.

La otra indicación de la hidantoína son aquellos pacientes que no responden al lorazepam. Tiene la ventaja sobre éste de no producir depresión respiratoria y de facilitar el mejor control del nivel de conciencia, lo cual en ciertos casos puede ser muy importante.

Se debe usar una dosis de carga de 15 a 18 mg/kg en solución de cloruro de sodio, pasando no más de 50 mg/min. Como alguna vez se ha observado cristalización, se recomienda colocar un filtro en la línea de administración. La dosis de mantenimiento se comienza con 4 a 7 mg/kg/día, ajustandola luego de acuerdo con las mediciones del nivel de anticonvulsivante en sangre, y en función de la respuesta clínica. La droga deberá administrarse bajo monitoreo cardiovascular, sobre todo en ancianos o en portadores de cardiopatía.

En la Tabla 5 se indican los distintos métodos de hidantoinización.

Tabla 5. Métodos de hidantoinización.

Tiempo	Velocidad de administración	Vía
20 minutos	Niños: 10 a 15 mg/kg/min	EV
	Adultos: 50 mg/min hasta un total de 1000 mg	EV
4-6 horas	Niños: 15 mg/kg, luego 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 1000 mg luego 300 mg/día	Oral
24-30 horas	Niños: 5 mg/kg/8horas (3 dosis) luego 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 300 mg/8 hs (3 dosis) luego 300 mg/día	Oral
5-15 días	Niños: 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 300 mg/día	Oral

La mayoría de los laboratorios informan como “niveles terapéuticos” en suero de fenitoina valores entre 10 y 20 mg/L. El término nivel sérico terapéutico de fenitoina es inadecuado debido a que muchos pacientes permanecen libres de convulsiones con niveles por debajo de 10 mg/L, mientras que otros requieren niveles por encima de 20 mg/L para controlar sus convulsiones.

Independientemente de la ruta de administración, los efectos adversos relacionados con la dosis asociados con la fenitoina y la fosfofenitoina incluyen ataxia, nistagmus, temblor y somnolencia. Otros efectos adversos locales y sistémicos relacionados con la fenitoina incluyen flebitis, necrosis tisular, deterioro de la contractilidad miocárdica, disritmias, hipotensión y paro cardíaco.

Midazolam. Es una benzodiazepina alternativa del lorazepam, la cual puede ser usada en etapas premonitorias o tempranas del *status epilepticus*. Tiene una vida media de cuatro a seis horas. La dosis de carga es de 0,2 mg/kg seguida por 0,1 a 2,9 mg/kg/h en infusión continua, hasta detener la actividad convulsiva en el EEG. Tiene una ventaja sobre el diazepam que es su rápida absorción por vía intramuscular, siendo de este modo útil en situaciones en las cuales la administración intravenosa es dificultosa. La administración bucal o intranasal de midazolam (0,3 mg/kg) ha surgido como una forma útil y bien tolerada de tratamiento prehospitalario.

Ocasionalmente puede ocurrir severa depresión cardiorespiratoria después de la administración intramuscular, incluyéndose entre otros efectos adversos hipotensión, apnea, sedación y tromboflebitis. En forma semejante al diazepam, esta droga es de corta acción, existiendo una tendencia a la repetición de las crisis después del control inicial. Aunque la mayoría de los pacientes con un *status* no convulsivo refractario responden inicialmente al midazolam, la mitad desarrollan subsecuentemente convulsiones, lo que puede predecir un fracaso del tratamiento sólo detectable mediante el control electroencefalográfico. Una de las mayores desventajas del midazolam es la taquifilaxia, ya que luego de 24 a 48 horas la dosis de la droga generalmente debe ser aumentada significativamente para mantener el control de las convulsiones.

Propofol. Es un anestésico de acción ultracorta con excelentes propiedades farmacocinéticas. En el *status epilepticus* tiene un rápido comienzo de acción y se asocia con una

rápida recuperación. Posee pocos efectos adversos hemodinámicos y ha sido útil en todas las edades. Sin embargo existe muy poca experiencia publicada en *status epilepticus* así como en infusiones prolongadas. Es metabolizado en el hígado, estando afectada su degradación en la insuficiencia hepática severa. Puede causar movimientos involuntarios sin cambios en el EEG, lo cual no debe ser confundido con actividad epiléptica. La dosis usual es de 2 a 5 mg/kg en bolo, repetida si es necesario, seguida luego por una infusión continua de 5 a 10 mg/kg/hora inicialmente, reduciéndola luego a 1-3 mg/kg/hora. La droga debe ser utilizada con extremo cuidado en niños, por el riesgo potencial de desarrollar el “síndrome por infusión de propofol“, caracterizado por acidosis metabólica severa, rabdomiolisis y colapso cardiovascular que con frecuencia lleva a la muerte. En caso de ser requerido su empleo en niños con *status epilepticus* refractario, se deberá hacer por un corto periodo de tiempo, y la infusión no debe exceder de 67 µg/kg/min.

Barbitúricos. El fenobarbital por vía endovenosa o intramuscular tiene su indicación de elección en los pacientes que entran en estado de mal epiléptico por supresión de barbitúricos. En otros casos es la droga que se utiliza después de la hidantoína, y algunos la prefieren a ésta en los niños. En ellos se utilizará por vía intravenosa en dosis inicial de 5 a 10 mg/kg, y a razón de 100 mg/min en los adultos. La dosis puede ser repetida cada 15 minutos, hasta un máximo de 20 mg/kg y de 1000-1200 mg, respectivamente. La droga debe administrarse en forma lenta, en varios minutos, y solamente cuando se disponga de los medios para realizar una intubación de urgencia si el caso lo requiere.

Los barbitúricos de acción corta son excelentes para detener el *status epilepticus* cuando fracasan otras medidas. En general se inicia el tratamiento con una dosis inicial de carga de un barbitúrico de acción corta, seguido por la infusión continua hasta que se detiene la actividad convulsiva. El pentobarbital es el preferido debido a su vida media relativamente corta. Debido al riesgo de depresión respiratoria e hipotensión, el coma inducido por barbitúricos debe ser realizado en terapia intensiva, con el paciente intubado, en asistencia respiratoria, y con monitoreo continuo de presión arterial y de EEG.

Acido valproico. Limdi y col. han informado recientemente sobre la utilidad del ácido valproico intravenoso en pacientes con *status epilepticus*. Los autores administraron una dosis de carga de hasta 45 mg/kg (6 mg/kg/min hasta 500 mg/min) en pacientes con *status epilepticus* refractario, constatando una eficacia del 66 al 100%, aun en pacientes que no habían respondido a varias drogas anticonvulsivantes. Atribuyen esta mejoría al efecto sinérgico entre el ácido valproico y los anticonvulsivantes a los cuales los pacientes se habían mostrado refractarios. La droga parece particularmente útil en pacientes con *status epilepticus* con mioclonus.

Topiramato. Towne y col. reportaron la eficacia del topiramato por vía digestiva, administrado por sonda nasogástrica, en seis pacientes con *status epilepticus* refractario que no respondieron a otras drogas, incluso coma barbitúrico. La dosis fue de 300 a 1.600 mg/día. El único efecto colateral descrito fue la presencia de somnolencia en el periodo de recuperación.

Una vez que las crisis han sido detenidas y el paciente ha recuperado la conciencia plena, se comenzará la transición hacia la medicación oral, la que puede adelantarse, sobre todo si se está

frente a un período postictal prolongado, mediante la administración de anticonvulsivantes orales por sonda nasogástrica.

Tratamiento del status epilepticus refractario

El *status epilepticus* refractario se define como la persistencia de convulsiones a pesar del empleo de dos agentes de primera línea, habitualmente una benzodiacepina más fenitoina o fenobarbital. La terapéutica definitiva generalmente requiere dosis de medicamentos que causan supresión respiratoria o hipotensión, de modo que los pacientes deben ser intubados y asistidos en una UTI. Treiman y col. demostraron que la supresión respiratoria que requiere asistencia respiratoria mecánica se produce en el 18,9% de los casos, y se requiere soporte hemodinámico en el 32,5% de los pacientes tratados por un *status epilepticus*. Los pacientes en esta situación requieren un monitoreo EEG continuo, puesto que el examen físico queda anulado por los agentes paralizantes utilizados para la intubación y la potencial disociación electromecánica existente.

El objetivo tradicional de la terapéutica es la supresión de la patente de descarga en el EEG por 12 a 24 horas antes de intentar suspender la medicación. Se han recomendado una variedad de agentes para el tratamiento del *status epilepticus* refractario, incluyendo el midazolam, propofol, altas dosis de pentobarbital, valproato intravenoso, topiramato, isoflurane y lidocaina intravenosa. Es difícil formular guías de tratamiento debido a que no existen estudios clínicos prospectivos. La Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus recomienda, sobre la base de un consenso, que se administren hasta 30 mg/kg de fenitoina antes de utilizar otra droga antiepiléptica. Habitualmente se utiliza una infusión intravenosa de midazolam o propofol con monitoreo EEG continuo. En caso de requerirse el empleo de barbitúricos, se debe tener en cuenta que su uso se asocia con inestabilidad hemodinámica y parálisis inmunológica. Se recomienda en estos casos utilizar pentobarbital en una dosis de 10 a 15 mg/kg/h seguida por una dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/h.

BIBLIOGRAFIA

- Abarbanell N.: Prehospital seizure management. Am J Emerg Med 11:210-1993
- ACEP Clinical Policies Committee and Clinical Policies Subcommittee on Seizures: Clinical Policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. Ann Emerg Med 43:605-2004
- Aldredge B., Gelb A., Isaacs S.: A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-hof-hospital status epilepticus. N Engl J Med 345:631-2001
- Bassin S., Smith T, Bleck T.: Clinical review: status epilepticus. Critical Care 6:137-2002
- Bauer J., Elger Ch.: Management of status epilepticus in adults. CNS Drugs 1:26-1994
- Bebin M., Bleck T.: New anticonvulsant drugs. Drugs 48:153-1994



Bleck T.: Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 40(Suppl 1):S49-1999

Bleck T.: Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 11:117-2005

Brenner R.: EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 21:319-2004

Chang B., Lowenstein D.: Mechanisms of disease: Epilepsy. *N Engl J Med* 349:1257-2003

Claassen J., Hirsch L., Emerson R.: Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 57:1036-2001

Claassen J., Hirsch L., Mayer S.: Critical care management of refractory status epilepticus. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2002

Cloy J.: Status epilepticus. The role of intravenous phenytoin. *JAMA* 244:1479-1980

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-1989

Delgado Escueta A., Westerlain C.: Management of status epilepticus. *N Engl J Med* 306:1336-1982

Elwes R., Johnson A.: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 311:944-1984

Fisher R.: Emergency treatment of status epilepticus. *J Crit Illness* 2:27, April 1987

Glaser G.: Medical complications of status epilepticus. *Adv Neurol* 34:395-1983

Hauser W., Anderson V.: Seizure recurrence after a first improvoked seizure. *N Engl J Med* 307:522-1982

Holtkamp M., Othman J., Buchheim K.: Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:534-2005

Kaplan P.: The clinical features, diagnosis and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *The Neurologist* 11:348-2005

Limdi N., Shimpi A., Faught E.: Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 64:353-2005

Lowenstein D., Alldredge B.: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970-1998

Lowenstein D., Bleck T., Macdonald R.: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-1999

Marik P., Varon J.: The management of status epilepticus. *Chest* 126:582-2004





- Messing R., Closson R.: Drug induced seizures: a 10 year experience. *Neurology* 34:1582-1984
- Miller J., Hallemebeck J.: Pharmacologic approach to acute seizures. En Chernow B.: *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. III Edit. Williams and Wilkins. Baltimore 1993
- Mirski M., Varelas P.: Status epilepticus. *Critical Care Neurology* 12:70-2006
- Moore P.: Acute care management of seizure. En *Critical Care State of the Art Vol 14*. SCCM 1993
- Nadkarni S., LaJoie J., Devinsky O.: Current treatments of epilepsy. *Neurology* 64:(Suppl 3):S2-2005
- Parent J., Lowenstein D.: Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 44:1837-1994
- Pitt-Miller P., Elcock B., Maharaj M.: The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg* 78:1193-1994
- Prasad A., Worrall B., Bertram E.: Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-2001
- Rawal K., De Souza B.: Status epilepticus. *Crit Care Clin* 1:339, 1985
- Scheuer M., Pedley T.: The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 323:1468-1990
- Schor N., Riviello J.: Treatment with propofol. The new status quo for status epilepticus? *Neurology* 65:506-2005
- Shneker B., Fountain N.: Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 61:1066-2003
- Simon R.: Seizures, Cerebrovascular accidents and other neurologic ICU emergencies. *Combined Critical Care Course, ACCP-SCCM, Orlando, 1999*
- Smith S.: EEG in the diagnosis, classification and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:(Suppl II): ii2-2005
- Tassinari C., Daniele O.: Benzodiazepines. Efficacy in status epilepticus. *Adv Neurol* 34:465-1983
- Towne A., Garnett L., Waterhouse E.: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 60:332-2003
- Treiman D., Meyers P., Walton N.: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792-1998
- Van Gestel J., van Oud-Alblas H., Malingre M.: Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591-2005
- Walker M.: Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 331:673-2005





LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Wieser H.: PET and SPECT in epilepsy. *Europ Neurol* 34 (Suppl1):58-1994

Wijdicks E.: Seizures in the intensive care unit. En Wijdicks E. (Edit.) *Neurology of critical illness*. F.A.Davis Co., Philadelphia, 1994

Young C., Prielipp R.: Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:843-2001



ROEMMERS