

**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

## **ESTADO EPILÉPTICO**

Francisco Fernández Carrión. Pedro Gómez de Quero Masía. UCIP Hospital Universitario de Salamanca.

Actualización: Marzo 2013.

### **INTRODUCCIÓN**

El estado epiléptico (EE) es la urgencia neurológica más frecuente en la infancia. Presenta una alta mortalidad y probabilidad de secuelas posteriores, por lo que es prioritario iniciar un tratamiento agresivo precoz. La mortalidad se encuentra en el 3-9%, y las secuelas neurológicas se estiman hasta en un tercio de los pacientes al alta de UCIP.

La incidencia de EE varía entre 17-73/100.000 niños y año, siendo mayor en el primer año de vida. En pacientes epilépticos, entre el 2 y 20% tendrá al menos un EE a lo largo de su vida. Y entre el 12-30% de los casos según series, el EE es la forma de inicio de una epilepsia. De los niños que tienen un EE, hasta el 32% presentan al menos otro episodio en los siguientes años.

A pesar de su alta incidencia, todavía no hay suficiente evidencia científica en Pediatría para disponer de un protocolo de actuación "gold standard". Existen multitud de guías clínicas y protocolos basados en la práctica clínica, consensos de opinión y disponibilidad de fármacos a nivel local, aunque ya en los últimos años se han publicado diferentes estudios, incluso randomizados, sobre el manejo del EE en niños. La importancia de disponer de un protocolo sobre EE radica en que nos permitirá ahorrar tiempo y evitar retrasos en el tratamiento, prevenir errores y mejorar la asistencia al paciente. En esta patología es fundamental, ya que diferentes estudios han demostrado que el inicio precoz del tratamiento con los fármacos de primera línea, generalmente benzodiazepinas, favorece la resolución de la crisis, con lo que mejora el pronóstico. Hay trabajos que relacionan un mal manejo prehospitalario o un retraso en el inicio del tratamiento del EE con un peor pronóstico y un aumento de la morbilidad y mortalidad.



## CONCEPTOS

Una **crisis comicial** es un episodio de disfunción cerebral causado por una alteración de la actividad eléctrica neuronal. El EE se ha definido clásicamente como una crisis comicial que persiste por un tiempo prolongado (30 minutos), o distintas crisis que se repiten, de modo que no existe recuperación completa de la conciencia entre las mismas. En los últimos años, la mayoría de autores consideran que se debería considerar como EE una crisis que dure más de 5-10 minutos, dado que la mayoría de crisis aisladas duran menos tiempo, y que cualquier guía de tratamiento aconseja iniciar la terapia farmacológica a los 5-10 minutos. Por ello la definición actual más aceptada de **estado epiléptico** es: aquella condición caracterizada por crisis convulsivas generalizadas durante más de 5 minutos, o por crisis continuas no convulsivas, o por convulsiones focales durante más de 15 minutos, o dos o más crisis sin recuperación completa del nivel de conciencia entre ellas. Se habla de **EE establecido** cuando las crisis convulsivas duran más de 30 minutos, o bien si hay crisis intermitentes durante 30 minutos sin recuperación del nivel de conciencia entre ellas. Y aunque no hay un claro consenso, se considera un **EE refractario** si dura más de 60 minutos, o bien cuando persiste a pesar de un adecuado tratamiento con dos o tres tipos de medicaciones distintas de primera y segunda línea.

## FISIOPATOLOGÍA

Una convulsión es una descarga eléctrica brusca, paroxística y autolimitada de un grupo de neuronas. Dicha descarga es el resultado de la despolarización intensa y mantenida de un grupo neuronal, que no es controlada por los sistemas inhibidores que las rodean. De ese modo la descarga se expande hacia áreas adyacentes y hacia el tronco cerebral, dando lugar a una crisis generalizada. Los factores que regulan la excitabilidad y la inhibición neuronal, el umbral de descarga y la propagación de dicho impulso, dependen de la anatomía de la corteza cerebral, del desarrollo de los sistemas excitador (glutamato, aspartato, acetilcolina) e inhibitorio (ácido gamma-aminobutírico (GABA), bloqueo por magnesio de canales de N-metil-D-aspartato (NMDA)), y de los niveles de



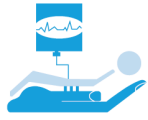
neurotransmisores, siendo a su vez todos ellos dependientes de la edad del paciente. De hecho, el cerebro inmaduro del niño es más propenso que el del adulto al desarrollo de crisis, debido al predominio de aminoácidos excitadores, desarrollo todavía incompleto de sistemas inhibitorios y menor número de conexiones sinápticas. Se ha visto que a nivel del hipocampo existen receptores para algunas isoformas del GABA tipo A que serían resistentes a su acción inhibitoria, y que además, el estímulo de receptores GABA<sub>A</sub> en el niño pequeño puede producir despolarización neuronal, en lugar de hiperpolarización como en adultos.

Diversos estudios experimentales han evidenciado la existencia de dos fases dentro del EE. En la primera, durante los primeros 30 minutos aproximadamente, hay un aumento de la actividad simpática, con aumento de presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, aumento del lactato, glucemia y cortisol, y disminución del pH por acidosis metabólica. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral y secundariamente la presión intracraneal (PIC), y el consumo cerebral de oxígeno. En la segunda fase hay disminución del gasto cardíaco y de la presión de perfusión cerebral, con lo que aumenta el daño neuronal producido ya por la hipoxia, acidosis láctica y metabolismo anaerobio. Suele haber hipoglucemia e hiperpotasemia, leucocitosis en sangre (60%) e incluso en líquido cefalorraquídeo (LCR), viendo esta pleocitosis postictal benigna hasta en el 20% de los casos. También suele haber hipertermia por la actividad motora mantenida; y puede haber arritmias, aumento de creatin-fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria e insuficiencia renal secundarias a rhabdomiólisis. Se pierde la capacidad de autorregulación de los vasos cerebrales, favoreciendo el edema cerebral y la hipertensión intracraneal (HIC).

## **ETIOLOGÍA**

La mayoría de los EE en niños se pueden encuadrar en 4 grandes grupos:

- convulsiones febriles atípicas
- lesión cerebral aguda
- epiléptico conocido



- enfermedades degenerativas

Por grupos de edad, las causas más frecuentes son:

### Lactantes y niños

- convulsiones febriles
- infecciones
- alteración de electrolitos
- intoxicaciones
- malformaciones
- epilepsia

### Adolescentes

- incumplimiento tratamiento anticomercial
- traumatismos
- tumores
- epilepsia
- tóxicos

## **CLASIFICACIÓN**

### ***Según la etiología***

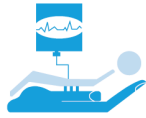
1. Convulsión febril prolongada
2. Secundario o sintomático, por lesiones agudas (infecciones, alteraciones metabólicas, traumatismos, accidentes cerebrovasculares, etc) o por enfermedades neurodegenerativas o encefalopatías progresivas de base
3. Idiopático o criptogenético, sin causa conocida
4. Epilepsia conocida

### ***Según el tipo de crisis***

#### **A. CONVULSIVO**

##### **A.1. Parcial (descarga focal en corteza cerebral):**

- Parcial simple. Conciencia mantenida, con síntomas motores, sensoriales, autonómicos o psíquicos.



- Parcial complejo. Conciencia alterada, actividad motora involuntaria, síntomas sensitivos o cognitivos, automatismos. Suele haber aura previa y postcrisis.

- Parcial con generalización secundaria.

A.2. Generalizado (descarga bilateral, pérdida de conciencia inicial y manifestaciones bilaterales)

- clónico, muchas veces secundarias a meningitis o encefalitis
- tónico, generalmente flexión de MMSS y extensión de MMII
- tónico-clónico
- mioclónico, sacudidas musculares sutiles, bruscas, breves

A.3. EE ausencias (generalizado, alteración del nivel de conciencia, no necesariamente inconsciencia)

## B. NO CONVULSIVO

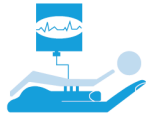
Actividad epiléptica sólo reconocible en el electroencefalograma (EEG). Cursa con depresión de la conciencia y, a veces, sutiles manifestaciones motoras. El EE no convulsivo se puede ver tras un EE convulsivo que aparentemente ha cedido con la medicación anticonvulsiva, o en pacientes en coma por diferentes causas. Hasta un 8% de los comas inexplicados pueden deberse a una epilepsia no convulsiva.

## DIAGNÓSTICO

### A. HISTORIA CLÍNICA

Completa, con especial atención a posibles antecedentes de traumatismos, infecciones o ingestión de tóxicos. Descripción del inicio de la crisis, características, evolución y duración. Historia de su epilepsia, fármacos, cumplimiento terapéutico. Desarrollo psicomotor. Historia perinatal. Antecedentes familiares.

### B. EXPLORACIÓN FÍSICA



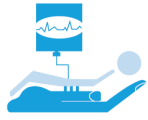
Se debe realizar exploración neurológica completa, con atención especial a pupilas, escala de coma de Glasgow, alteraciones focales y signos externos de traumatismos. La existencia de focalidad neurológica o un retraso importante en la recuperación del nivel de conciencia nos hará valorar la realización de una prueba de imagen.

## C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma
- Perfil hepático y renal, electrolitos, calcio, magnesio y glucemia
- Gasometría
- Amonio
- Niveles de anticomiciales
- Tóxicos en caso de sospecha
- Valorar punción lumbar y cultivo de LCR: si sospecha de infección o hemorragia aguda, lactantes, y en casos de no recuperación del nivel de conciencia
- Valorar TC cerebral si crisis focales, traumatismo previo, enfermedad neoplásica de base, sospecha de infección o hemorragia y lactantes
- Valorar resonancia magnética en caso de EE refractario de mala evolución, y en el seguimiento posterior del paciente. Se han descrito, en el momento agudo, edema cerebral y pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y gris. En el seguimiento posterior, el riesgo de encontrar lesiones aumenta en caso de EE afebril, en niños con exploración neurológica patológica persistente tras el EE, y en los que la crisis fue continua en lugar de varias intermitentes.

## D. ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral, de los potenciales postsinápticos de las neuronas corticales, a través de unos electrodos situados en la cabeza. Estos electrodos se colocan de forma convencional (Sistema Internacional 10-20), identificándolos por un número y una

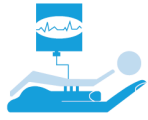


letra. Los números impares corresponden al lado izquierdo y los pares al derecho. Las letras varían según la posición (Fp frontopolar, F frontal, C central, T temporal, P parietal, O occipital y A oreja). Los de la línea media van seguidos de una Z. También existe un electrodo tierra que se coloca en mitad de la frente, para proteger al paciente. La señal que se recoge es la diferencia de potencial entre dos electrodos. La utilidad en el EE es de dos tipos:

- Diagnóstico. La actividad comicial se caracteriza por descargas paroxísticas en el EEG, puntas y ondas agudas a 2,5-3 Hz, generalmente asimétricas, de aparición y finalización bruscas. Se suelen seguir de ondas lentas y con una actividad de fondo lenta. La presencia de puntas y ondas agudas entre crisis sugiere epilepsia. En caso de crisis convulsivas o EE no convulsivo, podemos encontrar EEG con ondas agudas de 3-10 Hz, descargas epileptiformes periódicas generalizadas, polipuntas o actividad theta-delta rítmica.
- Monitorización. El coma barbitúrico se caracteriza por un patrón de brote-supresión, que consiste en brotes bilaterales sincrónicos de actividad delta de alto voltaje, u ondas theta con o sin puntas, con o sin ondas agudas, de unos segundos de duración, alternando con periodos de supresión eléctrica de mayor duración.

#### E. ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)

Parámetro obtenido al procesar un EEG continuo, expresado como un número de 0 a 100, que mide el grado de hipnosis, y que permite también registrar la tasa de supresión y la matriz espectral, equivalente a la frecuencia (Hz) media de la actividad cerebral. Utilizado inicialmente para medir el nivel de sedación en quirófano y en procedimientos en UCIP, recientes estudios avalan su utilidad para monitorizar al paciente crítico, de modo que podría sustituir el registro EEG continuo en la monitorización del coma barbitúrico, siendo los objetivos un BIS menor de 15 y una tasa de supresión mayor del 70%. En ocasiones, incluso sería capaz de diagnosticar crisis eléctricas caracterizadas en la matriz espectral como ondas rápidas (aumentaría el límite espectral (LE)) de potencia aumentada.



## COMPLICACIONES

- Cardiovasculares: taquicardia e HTA inicialmente, arritmias, insuficiencia cardiaca, hipotensión, parada cardiorespiratoria.
- Respiratorias: hipoxemia, acidosis respiratoria, neumonía aspirativa, edema pulmonar neurogénico.
- Neurológicas: edema cerebral, HIC
- Metabólicas: acidosis metabólica, hiperlactacidemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hiperpotasemia,
- Hipertermia
- Renales: insuficiencia renal, rabdomiolisis con mioglobinuria y necrosis tubular
- Del tratamiento: arritmias, hipotensión, depresión respiratoria, coma

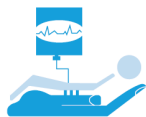
Las secuelas neurológicas más habituales son déficits motores, retraso mental, trastorno de la conducta o epilepsia crónica. La mortalidad, que se estima según series entre el 3-9% en niños, se puede deber a la enfermedad de base o a las complicaciones propias del EE detalladas anteriormente, siendo el factor que más influye la enfermedad de base. Aumenta el porcentaje de mortalidad conforme la edad del niño es menor, y en casos de EE refractario, donde puede llegar al 32%.

## TRATAMIENTO

### A. OBJETIVOS

- Mantener funciones vitales
- Finalizar la crisis
- Evitar recurrencias
- Minimizar complicaciones derivadas del tratamiento
- Evaluar y tratar causas subyacentes





## B. MEDIDAS GENERALES

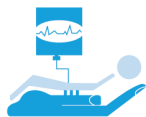
- Control vía aérea, colocar en decúbito lateral izquierdo o lateralización de cabeza salvo antecedentes de TCE.
- Oxigenoterapia con gafas o mascarilla con O<sub>2</sub> a alta concentración.
- Canalización vía venosa (administración de suero salino fisiológico 0,9% a necesidades basales).
- Monitorización de constantes.
- Intubación si no se puede asegurar oxigenación y ventilación adecuadas o signos de HIC, con pauta rápida de intubación (etomidato o pentotal, rocuronio, cuidado con succinilcolina por rhabdomiolisis).
- Inicialmente taquicardia e hipertensión. Si prolongado, posibilidad de shock hipovolémico o cardiogénico: volumen, drogas inotrópicas.
- Descartar hipoglucemia; la hiperglucemia que habitualmente se objetiva no requiere tratamiento, salvo en diabéticos.
- Sonda nasogástrica para prevención de neumonía aspirativa.

## C. FÁRMACOS ANTICOMICIALES

El anticomicial ideal para el EE sería aquel que estuviese disponible por vía endovenosa, de fácil administración, rápida penetrancia en SNC y por ello rápido inicio de acción, efecto anticonvulsivante prolongado, pocos efectos adversos, y que se pudiese emplear como tratamiento de mantenimiento.

En la elección del fármaco también influyen otros factores: el tipo de crisis (Fenitoína puede empeorar el EE mioclónico, el de ausencias o el secundario a intoxicación por cocaína), respuesta previa a antiepilépticos, y si se trata de un epiléptico con tratamiento de base, valorar cumplimiento del mismo o cambios recientes de medicación.

Recientes estudios demuestran la utilidad de las benzodiazepinas por vía bucal o nasal, lo cual supone disponer de medicaciones alternativas a la vía intravenosa, fáciles de administrar y seguras, con lo que se podría mejorar el



número de niños tratados con éxito inicialmente, y reducir así el número de ingresos en UCIP y mejorar el pronóstico global.

## **Fármacos de primera línea**

### **1. Benzodiacepinas**

Inhiben la excitación pre y postsináptica mediada por GABA<sub>A</sub>. Muy útiles en EE parciales y generalizados tónico-clónicos y clónicos, poco en tónicos. Fármacos lipofílicos, cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) rápidamente, por lo que se usan como fármaco inicial o de primera línea, aunque es importante asociar otro de acción más prolongada. Pueden dar depresión respiratoria e hipotensión arterial, sobre todo en pacientes hipovolémicos.

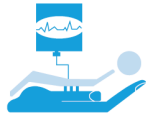
- *Diazepam (Valium®, Stesolid®)*. Vía intravenosa 0,1-0,3 mg/kg (máximo 10 mg); rectal 0,5 mg/kg (máximo 10 mg). Alcanza la BHE en pocos segundos. Duración de acción 20-30 minutos, por rápida redistribución a depósitos grasos al ser muy liposoluble. Eliminación en 24 horas. Hasta el 80% responden.

- *Midazolam (Dormicum®)*. Vía intravenosa 0,1-0,2 mg/kg (máximo 5 mg); perfusión i.v. 0,1-2 mg/kg/h; bucal 0,5 mg/kg, máximo 10 mg; intranasal 0,2 mg/kg; intramuscular 0,2 mg/kg. Más rápido pero duración menor. Eliminación en 2 horas. Produce menos hipotensión arterial.

- *Lorazepam (Orfidal®)*. Vía intravenosa 0,05-0,1 mg/kg (máximo 4 mg) (requiere refrigeración; no disponible en España); oral 0,05-0,15 mg/kg; rectal 0,05 mg/kg. Más potente que diazepam, produce menor depresión respiratoria, efecto prolongado (hasta 4-6 horas), por lo que es la de primera elección en muchas guías o protocolos fuera de España.

- *Clonazepam (Rivotril®)*. Vía intravenosa 0,05-0,1 mg/kg. Propiedades similares a Diazepam, aunque vida media más prolongada. No de primera elección por frecuentes efectos secundarios.

Tradicionalmente se ha utilizado diazepam rectal como primera opción mientras se consigue un acceso venoso. En los últimos años diferentes estudios



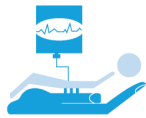
avalan la eficacia del Midazolam por diversas rutas como alternativa: oral (tan efectivo o más que el Diazepam rectal), intranasal o intramuscular. En tres trabajos se comparó el Midazolam bucal con el Diazepam rectal, controlándose las crisis con el primero en el 56, 70 y 75%, y en el 27, 57 y 59% respectivamente con el segundo. Otro estudio objetivó que el Midazolam intranasal fue tan efectivo como el Diazepam intravenoso.

### **Fármacos de segunda línea**

#### **1. Ácido valproico (Depakine®)**

Carga 20 mg/kg i.v. en 5 minutos, seguido a los 30 minutos de perfusión continua a 1 mg/kg/hora, que se puede aumentar hasta 2-5 mg/kg/hora. Vía rectal 20-30 mg/kg en enema diluido 1:1 con agua. Acción en 5-10 minutos. De primera elección en EE no convulsivo y mioclónico. Útil en tónico-clónicos y ausencias. Efectos secundarios son intolerancia digestiva, somnolencia, alteraciones hepáticas, trombopenia, descritos casos de hipotensión. Se estima que causa hepatopatía en 1/500 niños menores de 2 años y en niños con metabolopatías, por lo que se debe evitar su uso en niños pequeños con EE de etiología desconocida.

En los últimos años aumenta el número de autores que lo proponen como fármaco inicial de segunda línea tras el fracaso de las benzodiazepinas, previo al uso de Fenitoína, dada su excelente tolerancia y sus escasos efectos secundarios. Los que están a favor de seguir utilizando Fenitoína en primer lugar, alegan que hasta ahora sólo hay algunos estudios descriptivos y que no se puede establecer una recomendación fiable. Pero lo cierto es que poco a poco existen más trabajos que demuestran la efectividad de dicho fármaco. En una serie de 41 niños con EE refractario a Fenitoína y Fenobarbital, el 78% respondió a Valproico. Otro estudio lo comparó con perfusión de Diazepam, encontrando que las crisis cedían en menor tiempo y sin apenas efectos secundarios. Malamiri et al lo han comparado con Fenobarbital, respondiendo el 90% a Valproico y el 77% al segundo, con menos efectos secundarios los que recibieron Valproico. En otro trabajo de Agarwal et al, que comparaba Fenitoína con Valproico, la eficacia fue



similar, así como el número de pacientes con efectos adversos, aunque con Valproico sobre todo fue elevación transitoria de GOT, y con Fenitoína hipotensión y depresión respiratoria. Por último, en un reciente estudio de Rai et al, que también comparó Fenitoína y Valproico, la eficacia fue similar, pero los pacientes recuperaron antes el nivel de conciencia con Valproico.

## **2. Fenitoína**

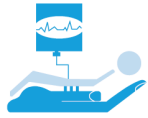
Carga de 20 mg/kg i.v. (máximo 1000 mg) en 20 minutos, diluida en SSF a concentración de 5-10 mg/mL. Infusión a 1 mg/kg/min, no más rápido para evitar arritmias (disuelta en propilenglicol por ser muy liposoluble) e hipotensión. Mantenimiento 5-7 mg/kg/día, cada 12 horas, comenzar 12 h después del bolo inicial. Produce flebitis e incluso necrosis tisular si extravasación.

*Fosfenitoína* es un precursor de la fenitoína con la misma actividad anticósmica, que no va disuelto en propilenglicol al ser hidrosoluble, por lo que se puede infundir más rápidamente. La dosis equivalente es 75 mgr de fosfenitoína igual a 50 mgr de fenitoína. Las dosis de carga y mantenimiento son iguales, pero se puede infundir más rápidamente, hasta 3 mg/kg/min. Se puede diluir en cualquier solución, e incluso administrar por vía i.m. sin producir necrosis tisular, ni por ello, flebitis si extravasación. Produce también hipotensión y arritmias, aunque en menos ocasiones. Actualmente no disponible en España.

Útil en tónico-clónicos generalizados y parciales. Llega a BHE en 10 minutos, iniciando su efecto a los 10-30 minutos, por lo que se utiliza tras dosis previa de benzodiazepina. Duración del efecto unas 12-24 horas. Otros efectos secundarios son flebitis, nistagmus, parálisis oculomotoras en caso de sobredosis, coreoatetosis, discinesias extrapiramidales. Ampliamente estudiada y establecida su eficacia, diferentes series de pacientes relatan eficacia de hasta el 89% en combinación con midazolam.

## **3. Levetiracetam (Keppra®)**

Aprobado para su uso i.v. en adultos, para niños sólo está aprobada la forma i.v. para mayores de 4 años. Sin embargo, parece un fármaco muy prometedor en el



tratamiento del EE en niños. Su mecanismo de acción es por la unión a la proteína SVA2 de las vesículas sinápticas. No tiene interacciones conocidas con otros fármacos, una baja unión a proteínas, no se metaboliza en hígado, se excreta vía renal y su biodisponibilidad vía oral es muy alta. La dosis más aceptada vía intravenosa para EE sería una carga de 30-50 mg/kg en 10-15 minutos, seguido de mantenimiento de 15-25 mg/kg cada 12 horas. Las indicaciones más consensuadas serían: el EE mioclónico (tras Valproico y BZD) que puede empeorar con Fenitoína, y el EE no convulsivo.

#### **4. Fenobarbital (Luminal®)**

Dosis carga i.v.: 20 mg/kg neonatos, 15-20 mg/kg lactantes, 10-15 mg/kg niños, 8-10 mg/kg (máximo 800-1000 mg) en adolescentes. Mantenimiento, a las 24 horas del bolo: lactantes 5-8 mg/kg/día, niños 3-5 mg/kg/día, cada 12 horas.

Útil en todo tipo de crisis, sobre todo en neonatos y febriles, actualmente en desuso y considerada por la mayoría como tratamiento de tercera línea por sus importantes efectos secundarios. Produce depresión respiratoria e hipotensión arterial secundaria a vasodilatación periférica y depresión miocárdica, sobre todo tras dosis previa de benzodiacepinas. Acción a los 15-20 minutos, efecto durante 24-48 horas, eliminación hasta 100 horas.

#### **Fármacos de tercera línea**

Si la convulsión no cede con los fármacos de primera y segunda línea, estaremos ante un EE refractario, que requerirá un tratamiento más agresivo, monitorización en UCIP, y generalmente ventilación mecánica y soporte hemodinámico, ya que se busca abolir cualquier signo clínico y electroencefalográfico de actividad epiléptica. Tradicionalmente los fármacos utilizados en esta fase han sido los barbitúricos, habitualmente eficaces (hasta el 90% de éxito terapéutico descrito) pero con importantes efectos secundarios. Debido a ello, en los últimos años hay autores que proponen intentar la resolución del EE refractario con Midazolam en perfusión continua, antes de iniciar un coma barbitúrico. Gilbert et al realizaron un meta-análisis que analizaba la eficacia y



mortalidad de diversos fármacos en el EE refractario, objetivando que la menor mortalidad se producía en el grupo de pacientes tratados con Midazolam.

### **1. Benzodiacepinas en perfusión continua**

- *Midazolam* i.v. (0,2 mg/kg y perfusión continua 0,1-2 mg/kg/hora)
- *Clonacepam* i.v. (0'05-0,1 mg/kg, después 0,2-1 mg/kg/día en perfusión continua)

Ozdemir et al utilizan Midazolam en perfusión continua en 27 niños con EE refractario a Diazepam, Fenitoína y Fenobarbital, consiguiendo el cese de las crisis en el 96% durante los primeros 65 minutos de infusión.

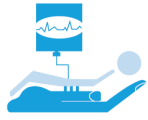
### **2. Propofol**

Bolo 2 mg/kg i.v. Perfusión 2-10 mg/kg/hora.

Agonista GABA<sub>A</sub>. Tiene un rápido inicio de acción y vida media corta. Van Gestel et al comparan Propofol (22 casos) y Tiopental (20 casos) en el EE refractario a Fenitoína y Midazolam en perfusión, consiguiendo la resolución en el 64% y 55% respectivamente. Utilizan Propofol a 1-2 mg/kg/hora, máximo 5 mg/kg/hora, y no relatan efectos secundarios importantes, atribuyendo los que se recogen en otras series a las mayores dosis utilizadas. A pesar de todo, están descritos numerosos casos de acidosis metabólica severa, rabdomiolisis y fallo miocárdico con la infusión continua de Propofol en niños, cuadro conocido como síndrome de infusión de Propofol. Por ello se deberá monitorizar durante su infusión de cerca la aparición de acidosis láctica.

### **3. Barbitúricos**

- *Tiopental sódico (Pentotal®)*. Es el más utilizado en nuestro medio. Bolo 3-5 mg/kg i.v. en 3-5 min. y perfusión continua 3-5 mg/kg/hora. El mantenimiento se hará a la mínima dosis que logre remitir las crisis y un patrón en el EEG de brote-supresión. Una vez que desaparece la actividad convulsiva durante 12-24 horas, se intentará el destete del fármaco. Hay que tener en cuenta la tendencia a acumularse en los depósitos grasos, lo que puede alargar la duración de la acción



(vida media 18-36 horas). Produce vasodilatación sistémica e hipotensión secundaria, por lo que casi siempre es necesario infusión de volumen y soporte inotrópico, además de ventilación mecánica.

- *Pentobarbital (Nembutal®)*. Bolo 5-10 mg/kg i.v. Perfusión continua 1-5 mg/kg/hora.

- *Fenobarbital*. Dosis de carga repetidas hasta conseguir brote-supresión.

Una vez conseguido el control de las crisis, iniciaremos el descenso del fármaco lentamente una vez que hayan pasado 12-24 horas actividad comicial. Hay que recordar que mantendremos durante esta fase el tratamiento con el fármaco de 2ª línea utilizado, para mantener niveles terapéuticos del mismo, y evitar la recurrencia de las crisis con la retirada del fármaco de 3ª línea.

## **Otros fármacos**

Existen fármacos con actividad anticomicial e intervenciones que pueden ser efectivos en determinadas situaciones, aunque se basan en publicaciones de casos anecdóticos.

- *Etomidato*. Es un derivado imidazólico, que interfiere con la función adrenal, por lo que en infusiones > 72 horas se deben añadir corticoides. Se administran bolos de 0,3 mg/kg hasta cesar la actividad convulsiva, seguido de una perfusión de 20 µg/kg/minuto. Después de 24 horas sin convulsiones, se retira gradualmente, aunque con frecuencia las crisis reaparecen. Se desconoce si tiene intrínsecamente actividad anticonvulsiva.

- *Isoflurano*. El papel de los anestésicos inhalados en EE es incierto. El isoflurano al 0,8-2% produce brote-supresión en el EEG de forma rápida con cese de la actividad convulsiva, pero la reaparición al retirarlo es frecuente y además suelen requerir inotrópicos durante su administración por hipotensión.

- *Topiramato*. Es un antiepiléptico de segunda generación con distintos mecanismos de acción, y del que se han publicado efectos beneficiosos en EE refractario a dosis inicial de 2-3 hasta 10 mg/kg día vía enteral, con mantenimiento



de 5-7,5 mg/kg día. Podría ser un tratamiento coadyuvante en los niños que se les haya inducido coma farmacológico para control del EE.

- *Piridoxina*. Aunque las convulsiones dependientes de Piridoxina son un trastorno autonómico recesivo, típico del período neonatal, los niños menores de 2 años con un EE sin causa etiológica conocida, podrían beneficiarse de la administración de B6.

- *Dieta cetogénica*. No hay estudios de dieta cetogénica en EE refractario. No emplear simultáneamente con Propofol.

- *Lamotrigina*. Muy poca bibliografía que la avale en el tratamiento de EE. Además niveles elevados pueden desencadenar EE mioclónico.

- *Lidocaína*. Se administra a dosis de 1-3 mg/kg de carga seguido de una infusión continua a 1-6 mg/kg/hora. Requiere monitorización hemodinámica estricta con riesgo de hipotensión y arritmias. Alta tasa de recurrencia cuando se interrumpe la infusión.

- *Ketamina*. Es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y puede ser eficaz en épocas tardías de un EE ya que su mecanismo es independiente del GABA. Sin embargo, aún se desconoce cuál sería la dosis, el tiempo de administración y los efectos sobre el flujo cerebral y la PIC.

- *Fenobarbital a dosis altas*. Se han descrito varios casos de buen control de estatus refractarios con Fenobarbital a dosis de 70-80 mg/kg con niveles séricos > 1000 µmol/L.

## D. FÁRMACOS SEGÚN TIPO DE CRISIS

- Crisis parciales: carbamazepina, valproato, fenitoína

- Crisis generalizadas: valproato, fenitoína, carbamacepina

- Ausencias: valproato, etoxusimida

- Crisis mioclónicas: clonacepam, valproato, lamotrigina en mioclónica juvenil

- Síndrome de West (lactantes, espasmos, retraso, hipsarritmia): vigabatrina, valproato





- Síndrome Lenox-Gastaut (niños, crisis atónicas o ausencias, retraso, EEG intercrisis lento): valproato, lamotrigina, topiramato, felbamato; diazepam puede dar EE tónico

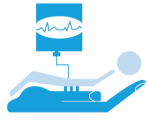
## E. CONVULSIONES EN NEONATOS

Debido a la inmadurez cerebral, al aumento de excitabilidad y al bajo nivel de neurotransmisores inhibitorios, la incidencia de convulsiones en los neonatos es relativamente elevada, mayor cuanto más prematuros. Así, en recién nacidos a término es del 1% y en prematuros de hasta el 25%. Cualquier agresión cerebral, hipoxia, isquemia, infecciones, puede originar una crisis. La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más frecuente, hasta el 50% según series. Otras son las hemorragias peri o intraventriculares del prematuro, hipoglucemia, hipocalcemia, hipo e hipernatremia, infecciones y malformaciones. La mayoría aparecen entre el primer y segundo día de vida, pero también pueden hacerlo tras el parto, en las primeras horas de vida. La clínica puede ser muy anodina y escasa, como desviación de ojos, parpadeo, movimientos de labios o succión, movimientos estereotipados de miembros o episodios de apnea. El fenobarbital (15-20 mg/kg i.v. de carga y 3-4 mg/kg/día de mantenimiento) es el fármaco de elección. Otras opciones son diazepam o midazolam y fenitoína. En caso de sospecha de crisis piridoxín-dependientes por convulsiones recidivantes o que no ceden con el tratamiento habitual, se administra Piridoxina (Benadon®, ampollas 300 mg), 100 mg i.v. En caso de trastornos metabólicos, trataremos la causa.

## F. ALGORITMO TERAPÉUTICO (figura 1).

Si la crisis ocurre fuera de un centro sanitario o mientras se dispone de vía venosa:

- Midazolam bucal, intranasal o intramuscular
- diazepam rectal (5 mg en menores de 2 años o 10 kg, 10 mg en mayores de 2 años o peso > 10 kg).
- Valproato rectal



Si no cede en 5 minutos, diacepam i.v. (0'3 mg/kg, máximo 10 mg) o midazolam i.v. (0'1-0'2 mg/kg, máximo 5 mg).

Si no cede en otros 5 minutos, repetir dosis de benzodiacepina.

Si a los 5 minutos no cede (10-15 minutos en total), utilizaremos Ácido Valproico como primera opción, salvo en casos de hepatopatía, metabolopatía o alteraciones de la coagulación. En cualquiera de esos casos, o en EE parciales, utilizaremos fenitoína como primera opción:

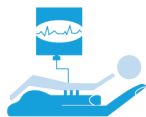
- Valproato Sódico i.v. (20 mg/kg en bolo lento, después perfusión continua 1 mg/kg/hora durante 24 horas).
- Fenitoína i.v. (20 mg/kg diluido en SSF durante 20 min).

Si no cede a los 10 minutos (20-25 en total), utilizar el otro fármaco no utilizado. Valorar en este momento Levetiracetam (sobre todo, en EE no convulsivo o mioclónico)

Si no cede a los 10 minutos, hablaríamos de EE refractario. Considerar:

- Midazolam en perfusión continua i.v.
- Clonacepam en perfusión continua i.v.
- Fenobarbital i.v.

Como última opción, se inducirá coma barbitúrico con Tiopental (3-5 mg/kg y perfusión continua 1-5 mg/kg/hora).



# ALGORITMO TERAPÉUTICO

Midazolam i.v. 0'1 mg/kg; bucal 0'2-0'5 mg/kg; i.m. 0'2 mg/kg; nasal 0'2 mg/kg  
Diazepam i.v. 0'2 mg/kg o rectal 0'5 mg/kg

5 min

Repetir dosis

10 min

Valproico\* 20 mg/kg i.v.

Valproico 1-5 mg/kg/h

20 min

Fenitoina\*\* 20 mg/kg i.v.

Fenitoina 5-7 mg/kg/día

30-40 min

Levetiracetam\*\*\* 30-50 mg/kg i.v.

Levetiracetam 30-50 mg/kg/día

60 min

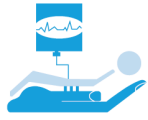
EE refractario

Fenobarbital i.v.  
5-20 mg/kg  
Mant: 5 mg/kg/d

Midazolam 0'1-0'2 mg/kg i.v.  
0'1-2 mg/kg/h

Clonazepam i.v.  
0'05-0'1 mg/kg  
0'2-1 mg/kg/d p.c.

Tiopental 3 mg/kg i.v.  
1-6 mg/kg/h

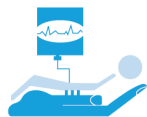


# SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

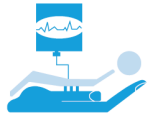
**Actualizado 2013**

- \* No en hepatopatía o sospecha de metabolopatía
- \*\* No en EE mioclónicos
- \*\*\* Valorar en EE mioclónicos y no convulsivos



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008; 38:377-390.
2. Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 505-510.
3. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527-32.
4. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD001905
5. Anderson M. Buccal midazolam for pediatric convulsive seizures: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7:27-34
6. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7:696-703
7. Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2011; 16:91-7
8. Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 177-80.
9. Jaggi P, Schwabe MJ, Gill K, Horowitz IN. Use of an anesthesia cerebral monitor bispectral index to assess burst-suppression in pentobarbital coma. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 219-22.
10. Kirmani BF, Crisp ED, Kayani S, Rajab H. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 37-39.



11. Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosci* 2012; 122(6):277-83
12. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40(1):120-22
13. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:536-41
14. McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure* 2012; 21:529-34
15. Ozdemir D, Gulez P, Uran N, Yendur G, Kavakli T, Aydin A. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure* 2005; 14:129-32
16. Rai A, Aggarwal A, Mittal H, Sharma S. Comparative efficacy and safety of intravenous valproate and phenytoin in children. *Pediatr Neurol* 2011; 45:300-4
17. Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2012; 79:2355-8
18. Sasidaran K, Singhi S, Singhi P. Management of acute seizure and status epilepticus in pediatric emergency. *Indian J Pediatr* 2012; 79:510-7
19. Sreenivasan P, Kunju PA. Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children--an observational study. *Indian J Pediatr* 2011;78:1221-4