

Propuesta de tratamiento a niños y adolescentes en estatus epiléptico en la actualidad en Cuba

Current Treatment Proposal for Children and Adolescents in Status Epilepticus in Cuba

Ceylin Luis León^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2598-8011>

Ramiro Jorge García García¹ <https://orcid.org/0000-0003-2681-0944>

¹Universidades de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ceylinleon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El tratamiento adecuado del estatus epiléptico depende de muchos factores; entre estos, la disponibilidad de medicamentos, la experiencia de quien lo indica, quien, y donde se aplica.

Objetivo: Proponer un protocolo de tratamiento a niños y adolescentes en estatus epiléptico (sin incluir estatus sin manifestaciones motoras o en recién nacidos), que sea factible de aplicar en la actualidad en Cuba.

Adquisición de la evidencia: Se realizó la búsqueda en las bases de datos disponibles en Google y en PubMed/Medline. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español publicados en los últimos diez años y otros referenciados en la literatura revisada. Se incluyeron por su importancia algunos relacionados con la atención a adultos y niños, pero que aclaran la postura de los autores en ambos grupos.

Resultados: Se basan en los reportes publicados y la experiencia adquirida en el Servicio de Neuropediatría, en el de Urgencias y en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, desde el año

1990; para tratar de disminuir el tiempo de la actividad epiléptica y así reducir el riesgo de mortalidad, morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El uso de benzodiazepinas resultó la primera opción de tratamiento recomendada, seguida por una segunda dosis, o por fenitoina IV, o la combinación, en caso de no control.

Conclusiones: El uso de benzodiazepinas (diazepam o midazolam) y la fenitoina IV, son los medicamentos de elección en el estatus epiléptico precoz y establecido. A continuación, la administración de otros fármacos está menos definida. El valproato de sodio por vía rectal y el topiramato enteral, en el estatus epiléptico, puede ser considerado en Cuba aunque no se incluyan entre los fármacos más recomendados internacionalmente.

Palabras clave: estatus epiléptico; niño; adolescentes; tratamiento; emergencia.

ABSTRACT

Introduction: The adequate treatment of status epilepticus depends on many factors; among these, the availability of medicines, the experience of who indicates it, who, and where it is applied.

Objective: To propose a treatment protocol for children and adolescents in status epilepticus, not including status without motor manifestations or in newborns, which is currently feasible in Cuba.

Acquisition of the evidence: The search was carried out in the available databases in Google and PubMed/Medline. Articles in English and Spanish published in the last ten years and others referenced in the reviewed literature were included. Some related to care for adults and children were included due to their importance, but they clarify the position of the authors in both groups.

Results: They are based on the published reports and the experience acquired in the Pediatric Neurology Service, in the Emergency Department and in the Pediatric Intensive Care Unit at Juan Manuel Márquez Pediatric Teaching Hospital, since 1990; to try to reduce the time of epileptic activity and thus reduce the risk of mortality, morbidity and improve the quality of life of patients. The use of benzodiazepines was the first recommended treatment option, followed by a second dose, or by IV phenytoin, or the combination, in case of non-control.

Conclusions: The use of benzodiazepines (diazepam or midazolam) and IV phenytoin are the drugs of choice in early and established status epilepticus. Next, the administration of other drugs is less well defined. Rectal sodium valproate and enteral topiramate, in status epilepticus, can be considered in Cuba, although they are not included among the most internationally recommended drugs.

Keywords: status epilepticus; little boy; teenagers; treatment; emergency.

Recibido: 17/02/2022

Aceptado: 01/04/2022

Introducción

La epilepsia se incluye entre las enfermedades crónicas del sistema nervioso con mayor prevalencia; esta implica el deterioro de la calidad de vida de quien la padece, aumenta su riesgo de muerte y además, aún es motivo de estigma social.⁽¹⁾ En un estudio realizado por *Ferro* y otros⁽²⁾ encontraron que los niños diagnosticados de epilépticos y que habían presentado estatus epiléptico convulsivo tuvieron peor calidad de vida relacionada con la salud (HLQR, por sus siglas en inglés) que los que no lo presentaron. No obstante, debe considerarse que en ese estudio realizado en el año 2014 el criterio de estatus epiléptico requería de una duración de más de 30 min, lo que puede influir en el resultado si se compara con los criterios actuales.

Según *Santos* y otros⁽³⁾ “las clasificaciones más recientes de la epilepsia, de los síndromes epilépticos y las crisis epilépticas y sus causas son los temas más frecuentes entre los profesionales dedicados a la atención de pacientes con epilepsia”. Sin embargo, los criterios relacionados con el estatus epiléptico y su tratamiento son también temas que preocupan a los profesionales relacionados con la atención a los epilépticos y a aquellos que tienen entre sus funciones el cuidado de enfermos en los servicios de urgencia y en las terapias intensivas. En búsqueda realizada en febrero 2022, en relación con el estudio, se encontró en

Pubmed/Medline, y con el uso de las palabras clave: “epileptic status AND children”, más de 500 artículos publicados sobre este tema.

La importancia que representa esta enfermedad en la salud de la población se evidencia en los resultados de muchos estudios epidemiológicos desarrollados a través de décadas. Según estimados publicados por *Mercadé* y otros,⁽⁴⁾ las crisis epilépticas son la causa de atención del 1 % de los casos que asisten a los servicios de urgencia. A su vez, el estatus epiléptico es la urgencia neurológica más frecuente y puede ocurrir en personas con diagnóstico previo de epilepsia o ser causado por una enfermedad aguda (tóxica, traumática, vascular, inflamatoria [infecciosa o no], o metabólica). Se estima que la incidencia en niños es de 17-23 episodios/100 000/año, y la causa más frecuente es el aumento de la temperatura (estatus febril),^(5,6) con una mortalidad estimada entre el 2 % y 7 %.⁽⁶⁾

En el transcurso del tiempo los criterios de estatus epiléptico fueron modificados, lo que influye en muchas ocasiones en los resultados al intentar comparar estudios desarrollados en momentos diferentes. En la actualidad se considera el estatus epiléptico como:⁽⁷⁾ “El estatus epiléptico es una condición que resulta del fallo de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o el inicio de los mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo t1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto temporal t2), debido a muerte o lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, lo que dependiendo del tipo y duración de las convulsiones”.

Se considera tiempo 1 (t1): 5 minutos para las tónico-clónicas generalizadas y 5-10 minutos para las focales con o sin deterioro de la conciencia (debe iniciarse el tratamiento). t2: momento en que el daño neuronal o la alteración autopropagante de las redes neuronales puede comenzar e indica que el estatus epiléptico debe controlarse con anterioridad (30 minutos). En el estatus epiléptico no convulsivo: t1 de 10-15 minutos y t2 es desconocido.⁽⁵⁾

El tratamiento del estatus depende de varios factores: la causa, tipo, duración, diagnóstico anterior de epilepsia o no, comorbilidad, o tratamiento previo con antiepilépticos, entre otros. Se incluyen la disponibilidad de los medicamentos y el lugar en que se atiende al paciente (principalmente en la atención

prehospitalaria, instituciones hospitalarias sin atención especializada en el cuidado de epilépticos y en instituciones especializadas).

En la actualidad, en Cuba no existe la posibilidad de utilizar de manera habitual algunos medicamentos con eficacia comprobada para el tratamiento del estatus epiléptico, incluso en los niveles de atención secundaria y terciaria. No obstante, hay medicamentos que no se usan como elección en muchas instituciones de salud en el mundo pero que constituyen opciones disponibles reportadas como útiles para el control de esta complicación. Por lo anterior, es importante conocer cuáles son las mejores opciones terapéuticas y que a su vez estén disponibles, para poder sugerir como utilizarlas para el tratamiento satisfactorio de niños y adolescentes en estatus epiléptico en Cuba.

El objetivo de esta revisión fue proponer un protocolo de tratamiento a niños y adolescentes en estatus epiléptico (sin especificar la conducta ante el estatus sin manifestaciones motoras o en recién nacidos), que sea factible de aplicar en la actualidad en Cuba. La propuesta se basa en los reportes publicados y la experiencia adquirida en el Servicio de Neuropediatría, en el de Urgencias y en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital pediátrico “Juan Manuel Márquez”, desde el año 1990; para tratar de disminuir el tiempo de la actividad epiléptica y así reducir el riesgo de mortalidad, morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Métodos

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos disponibles en Google y en PubMed/Medline. Se utilizaron las palabras clave (en inglés y español): “estatus epiléptico”, niños, adolescentes, tratamiento, emergencia; y se utilizaron los operadores lógicos: AND y OR. Se incluyeron para el desarrollo de los procesos de revisión, alcanzar los resultados y la confección del documento, los artículos en idioma inglés y españoles publicados en los últimos diez años (2012-2021) y también algunos artículos referenciados en la literatura revisada, publicados con anterioridad.

Los artículos se revisaron por los autores y la decisión de su inclusión como referencia fue hecha con la aprobación de ambos. Se consideró el diseño, análisis, la presentación de los resultados y arribo a conclusiones. También se incluyeron por su importancia algunos relacionados con la atención a adultos y niños, pero que aclararan la postura de los autores en los dos grupos.

Los artículos fueron reunidos para su evaluación en aquellos con información epidemiológica, los dirigidos en específico al tratamiento del estatus epiléptico y los que ofrecían otra información relacionada. Se priorizaron las revisiones sistemáticas, y las guías de actuación médica.

Desarrollo

El tratamiento de la crisis epiléptica y el estatus epiléptico se inicia antes de la administración de fármacos. En este artículo se hace referencia al tratamiento farmacológico del estatus epiléptico en niños y adolescentes, sin incluir a los neonatos; el resto de la información sobre el tratamiento inicial se difiere y el lector podrá encontrarla en otros artículos y textos publicados al respecto.

El estatus epiléptico se considera una condición resultante del fallo de los mecanismos responsables para finalizar una crisis epiléptica o de la iniciación de mecanismos que implican que la crisis sea anormalmente prolongada (después del t1).^(5,8)

En la tabla se resumen las propuestas de tratamiento fundamentales, según los autores, desde el año 2007 a 2021 (últimos 15 años).

Tabla- Propuestas de tratamientos fundamentales

Autor (año)	Resultado
<i>Belen Viaggio</i> ⁽⁹⁾ (2007) General	<p><u>Etapa pre hospitalaria:</u> *lorazepán IV (Grado A), diazepam IV (Grado A), Otra opción: diazepam rectal (Grado A).</p> <p><u>Etapa hospitalaria</u> (Dentro de los 30 minutos de iniciada la crisis): *lorazepam más fenitoína (Grado A), fenobarbital (Grado B)</p> <p><u>Etapa en la UTI</u> (Más de los 30 minutos de iniciada la crisis). Estatus epiléptico refractario (Grado A): midazolam, tiopental, pentobarbital, propofol. Otras opciones terapéuticas (Grado C-D) *ácido valproico IV, lidocaína, ketamina, anestésicos inhalatorios, levetiracetam, topiramato</p>

<p><i>Glauser T</i>⁽¹⁰⁾ (2016) General</p>	<p>5-20 minutos: Elegir entre midazolam IM: 10 mg para mayores de 40 kg, 5 mg para aquellos con 13-40 kg en una sola dosis (Nivel A) o utilizar *lorazepam IV: 0,1 mg/kg/dosis y dosis máxima 4 mg/dosis, que puede repetirse una ocasión (Nivel A), o diazepam IV: 0,15-0,2 mg/kg/dosis, con un máximo de 10 mg/dosis, que puede repetirse una vez (Nivel A). De no estar disponible, utilizar fenobarbital IV en dosis de 15 mg/kg/dosis, una sola dosis (Nivel A), o diazepam rectal a 0,2-0,5 mg/kg por dosis (máximo 10 mg en niños) (Nivel B), o utilizar midazolam por vía nasal o bucal (Nivel B).</p> <p>20-40 min: elegir entre una de las siguientes de segunda línea y dar una sola dosis: *fosfenitoína IV (20 mg equivalente fçFenitoína /kg. Máximo 1500 mg de equivalente fenitoína/dosis, dosis única (Nivel U), o *ácido valproico IV: 40 mg/kg, máximo 3000 mg/dosis, una dosis (Nivel B), o *levetiracetam IV, 60 mg/kg, máximo 4500 mg/dosis (Nivel U). En caso de no disponibilidad de los anteriores entonces utilizar fenobarbital a 15 mg/kg (Nivel B)</p> <p>40-60 min: No hay una guía terapéutica clara. Repetir tratamiento de segunda línea o tiopental, midazolam, pentobarbital o propofol (con monitoreo EEG).</p>
<p><i>Vergara</i>⁽¹¹⁾ (2019) General</p>	<p>Inicial: 0-5 minutos (autolimitado a continuo - estado convulsivo inminente): se sugiere utilizar benzodiacepinas (BZD) extra o intrahospitalario intramuscular (IM) o intravenoso (IV): *clonazepam 1 mg IV por dosis. Se puede repetir con 1 mg (hasta 4 mg); diazepam 0,15 mg/kg IV hasta 10 mg por dosis, se puede repetir en 5 min (mantenimiento 5 mg/min); midazolam 0,2 mg/kg IM (hasta 10 mg) y mantenimiento 0,1-2,9 mg/kg/h; *lorazepam 0,1 mg/kg IV hasta 4 mg por dosis, se puede repetir en 5-10 min y mantenimiento 2 mg/min.</p> <p>Segunda línea: Los medicamentos sugeridos son: * ácido valproico, fenobarbital o fenitoína, * levetiracetam y *lacosamida. Fenitoína 20 mg/kg IV, se puede dar adicional 5-10 mg/kg, sin seguimiento por infusión. Fenobarbital 20 mg/kg IV, se puede dar adicional 5-10 mg/kg (no infusión); *divalproato de sodio 20-40 mg/kg IV, se puede dar adicional 20 mg/kg (no infusión). *Levetiracetam 3-4 g (IV o vía oral) y no mantener infusión; topiramato 200-400 mg sonda nasogástrica -oral (>80 %); *lacosamida 200-400 mg IV y no infusión.</p> <p>Estatus epiléptico refractario: Los antiepilépticos sugeridos son: (1) benzodiacepinas en infusión, (2) propofol y (3) tiopental. Propofol 2 mg/kg hasta 10 mg/kg y mantenimiento con 2-15 mg/kg/h limitado a 5 mg/kg/h para tratamientos >48 h; tiopental 3 mg/kg IV y mantenimiento 2 a 5 mg/kg/hr.</p>
<p><i>González Hermosa</i>⁽⁵⁾ (2020) Pediatria</p>	<p>Elección inicial: benzodiacepinas (BDZ). Diazepam IV (0,2 mg/kg/dosis IV, máximo 5 mg en <5 años y 10 mg en ≥5 años) por su vida media más larga. Si no se dispone de vía IV, el midazolam intramuscular (IM), intranasal (IN) o bucal (0,2 mg/kg/dosis, máximo 10 mg/dosis) puede ser la alternativa y, aunque en desuso, también se puede utilizar diazepam rectal 0,5 mg/kg/dosis.</p> <p>Segunda línea: fenitoína; Dosis inicial: 20 mg/kg IV, ritmo 1 mg/kg/min (dosis máxima 1500 mg/día). Dilución en suero salino fisiológico.</p> <p>*Ácido valproico: Dosis en estatus: 20 mg/kg IV para pasar en 5-10 min (dosis máxima 1.000 mg/día).</p> <p>*Levetiracetam: carga de 30-60 mg/kg. Se administra diluido en 100 ml (SF5 %, G5 %, Ringer lactado) en 10-15 minutos seguido de mantenimiento de 25-30 mg/kg cada 12 horas.</p> <p>Otros menos utilizados: fenobarbital, *lacosamida.</p> <p>Tercera línea: Los fármacos más utilizados para la inducción del coma son: midazolam (0,2 mg/kg bolo y luego 0,1-0,4 mg/kg/h), propofol (3-5 mg/kg bolo y 5-10 mg/kg/h); tiopental (2-3 mg/kg bolo y 3-5 mg/kg/h)</p>
<p><i>Vásquez A</i>⁽¹²⁾ (2020). Pediatria</p>	<p>Elección inicial: benzodiacepinas: *lorazepam IV, IM: 0,1 mg/kg, Max. 4 mg/dosis; diazepam: IV, intraóseo, bucal: 0,15 mg/kg, Max. 10 mg por dosis. Rectal: 0,5 mg/kg (2-5 años), 0,3 mg/kg (6-11 años) y 0,2 mg/kg (≥ 12 años) .midazolam IV, IN: 0,2 mg/kg, Max. 10 mg; IM: 10 mg, para >40 kg y 5 mg de 13-40 kg (solo una dosis, pero no se recomienda el uso IM en < 13 kg). Bucal: 0,5 mg/kg.</p>
<p><i>Kim D</i>⁽¹³⁾ (2021) General</p>	<p>Primera línea: *lorazepam IV: 0,1 mg/kg, (Max. 4 mg puede repetirse una dosis) No más de 2 mg/min. Diazepam IV: 0,15-0,2 mg/kg, Max. 10 mg y velocidad de 5 mg/min y puede repetirse una dosis). Midazolam IV, IM: 0,2 mg/kg, Max. 10 mg.</p> <p>Segunda línea: fenitoína IV: 15-20 mg/kg (velocidad menor de 50 mg/min). *Fosfenitoína 15-20 mg EF/kg (no más de 150 EF/min). *Valproato de sodio IV: 15-45 mg/kg (no más de 10 mg/kg/min). *Levetiracetam IV: 60 mg/kg, Max. 4500 mg; no más de 6 mg/kg/min. Fenobarbital IV: 10-30 mg/kg, no más de 100 mg/min. *Lacosamida IV: 200 -600 mg.</p> <p>Tercera línea: midazolam IV: bolo de 0,2 mg/kg, seguido de infusión 0,05-2 mg/kg/h, hasta alcanzar el cese de crisis en EEG. Propofol IV: bolo de 1-2 mg/kg, puede repetirse max. 5 mg/kg, seguido de infusión continua 5-10 mg/kg/h, hasta que se alcance <i>burst-suppression pattern</i> en EEG. Otras opciones: tiopental, pentobarbital y ketamina.</p>

Se mantiene la nomenclatura de los autores y la clasificación de la evidencia.

*No disponibles actualmente en Cuba.

General: artículos que hacen referencia a adultos o niños y adultos. Considerar que este protocolo incluye atención a adolescentes

Equivalente de Fenitoína (EF): (75 mg/ml =50 mg Fenitoína; o sea, 1,5mg de fosfenitoína = 1 mg fenitoína)

Nivel de recomendación: A: efectivo; B: probablemente efectivo; U: datos insuficientes

Para algunos autores no debe administrarse en el estado epiléptico en niños más de 1500 mg de levetiracetan, ni más de 1000 mg de ácido valproico.

Por supuesto, el médico debe revisar y conocer los mecanismos de acción, efectos adversos, las contraindicaciones, y los detalles de dosis, preparación y administración, antes de indicarlos.

La organización del tratamiento es muy importante, ya que el estatus epiléptico es una condición en la que pelagra la vida del paciente. Se reporta que aproximadamente el 33 % de los estatus no responden de manera adecuada luego del uso de dos medicamentos y el paciente evoluciona a estatus epiléptico refractario, de ahí la importancia de que no se demore el inicio del tratamiento y se administre en las dosis adecuadas.⁽¹²⁾ Esta es una condición que puede tener las consecuencias a largo plazo (después del punto de tiempo el t₂), que puede causar incluso la muerte neuronal, lesión neuronal, y alteración de las redes neuronales.⁽⁸⁾

Se afirma, que el tratamiento del estatus epiléptico se retarda frecuentemente por la demora en su reconocimiento y, además, no se inicia de manera adecuada, lo que causa peores resultados no atribuibles al proceso de la enfermedad.^(12,13,14) En dependencia de la duración de la actividad epiléptica y la respuesta a la terapéutica el estatus epiléptico luego de 30 min se clasifica en:^(14,15)

- Estatus epiléptico refractario: cuando no hay control luego del uso de al menos una droga de primera línea (benzodiazepina) y una de segunda línea.
- Estatus epiléptico maligno (fig.).
- Estatus epiléptico superefractario: cuando persiste más de 24 horas con el uso de anestésicos IV y recurre a su retirada.

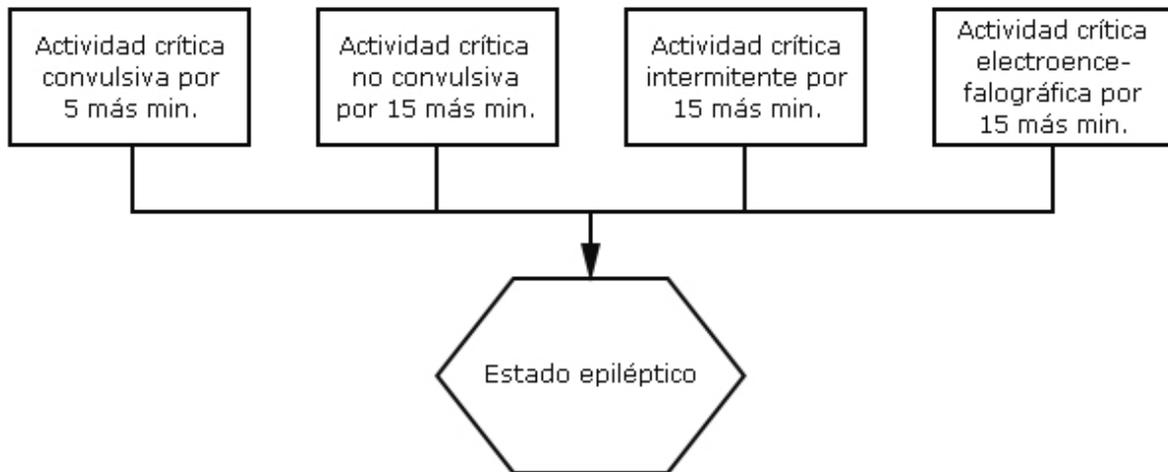


Fig. - Etapas de la actividad epiléptica convulsiva en relación con la duración de las manifestaciones.

En este último grupo se incluye el estatus epiléptico refractario de nuevo comienzo (NORSE, por sus siglas en inglés): cuando cumple los criterios de superefractario y no hay una causa conocida presentándose en personas previamente sanas. En esta clasificación se incluye una sub categoría: FIRES (febrile infection related epilepsy síndrome), cuando se recoge el antecedente de una infección febril entre dos semanas y 24 horas previo al inicio del estatus epiléptico refractario (con o sin fiebre al comienzo) el cual es una encefalopatía más específica de la infancia probablemente mediada por mecanismos inmunes.⁽¹⁶⁾ Esta manera de clasificar el estatus es útil en el momento de decidir la conducta terapéutica y considerar las posibles causas.

En todos los artículos incluidos en el cuadro anterior, y que resumen la conducta sugerida a través de los años, los medicamentos con los que se inicia el tratamiento son las benzodiazepinas. Son consideradas como tratamiento de primera línea debido a su relativa seguridad y eficacia en diferentes tipos de crisis epilépticas. Pueden ser administradas por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), intraósea, bucal, e intranasal (IN), aunque no todas tienen estas opciones; por

ejemplo, el diazepam no se administra por vía IM debido a la demora en su absorción.⁽¹²⁾

El uso de las diferentes vías de administración tiene ventajas y desventajas. El uso de la vía IV requiere de la canalización de una vena, lo que puede resultar difícil en un niño con convulsiones, mientras que la vía sublingual puede hacer que sea imprecisa la cantidad administrada del fármaco debido a la sialorrea, o puede implicar broncoaspiración del medicamento.

Los fármacos que se usan son: diazepam, lorazepam, midazolam y clonazepam. En Cuba, en la actualidad, no disponemos en la práctica diaria del lorazepam ni el clonazepam para uso IV; por tanto, la elección de uso en fase prehospitalaria o en el hospital es el diazepam (vía IV, bucal [sublingual], o rectal) y el midazolam (IV, IM, IN, o bucal).

El diazepam es la primera droga que se utilizó para el control del estatus epiléptico. Es altamente liposoluble y penetra rápidamente en el cerebro. Debido a su rápida distribución en los tejidos periféricos la duración de su acción es relativamente corta y se requiere a menudo de repetición de dosis o el uso de medicamentos con una acción más larga. En cambio, el midazolam es una benzodiazepina soluble en agua lo que le permite ser utilizada por varias vías incluyendo la IM.⁽¹³⁾

En estudios realizados para comparar la eficacia del midazolam IM vs. lorazepam, se ha demostrado un control más rápido y seguridad en este último.⁽¹³⁾

Propuesta de tratamiento inicial

Las sugerencias respecto al tratamiento medicamentoso en aquellos casos en que la actividad epiléptica lo requiere; o sea, que tenga una duración mayor de 3 a 5 minutos. Luego del tratamiento inicial, en el caso de utilizar el diazepam, surge la preocupación del reinicio de la actividad epiléptica debido a la duración relativamente corta de su acción como medicamento anticrisis, sobre todo cuando el paciente no tiene tratamiento previo con otras drogas, por lo que en ocasiones es adecuada la administración de fármacos con mayor duración de acción.

Sugerencias de tratamiento medicamentoso cuando la actividad epiléptica dura más de tres a cinco minutos

Elegir entre las siguientes opciones:

- Diazepam (vía rectal): 0,2 - 0,5 mg/kg/dosis, en niños (nivel B).
- Midazolam (vía IM): (10 mg/dosis, cuando el peso del paciente es mayor a 40 kg y cuando el peso es de 13 - 40 kg, administrar 5 mg/dosis (nivel A). No se recomienda por esta vía en menores de 13 kg.
- Midazolam (vía bucal o IN): 0,2 mg/kg/dosis; máx. 10 mg/dosis; (nivel B).
- Diazepam (vía IV): 0,15 - 0,2 mg/kg/dosis; máx. 10 mg/dosis; (nivel A).

La vía IV se sugiere que sea utilizada en el hospital, o donde se pueda garantizar la ventilación del paciente de ser necesario.

Propuesta de tratamiento en caso de no control y mientras el paciente se encuentre en el tiempo comprendido como estatus epiléptico establecido

En el caso de que luego del tratamiento inicial el paciente continúe sin control de la actividad epiléptica, entonces se sugiere:

Elegir entre las siguientes opciones:

- Repetir la dosis de diazepam por vía rectal (máx. 10 mg/dosis). Vigilar compromiso de la ventilación.
- Fenitoina (vía IV): 10-18 mg/kg/dosis. (máx. 1000 mg). Velocidad de infusión de 20 mg/min en los de menor edad y hasta 50 mg/min en los mayores. Si se detiene la actividad epiléptica antes de llegar a administrarse la dosis máxima, entonces detener la administración cuando se ha llegado a la dosis de 6 mg/kg/dosis y si el paciente tiene tratamiento previo con fenitoina y se detuvo la actividad epiléptica, entonces solo llegar a la dosis que suplemente la fenitoina entre 6 y 10 mg/kg/día.

- Ambas opciones (diazepam y fenitoina).
- Valproato de sodio (vía rectal): 10-20 mg/kg. No sobrepasar la dosis diaria de 60 mg/kg/día, incluso en el caso de que estuviera tomando este medicamento previamente.

En situaciones en que con las medidas anteriores continua la actividad epiléptica entonces ya se encuentra en estatus epiléptico refractario al tratamiento o más prolongado, y las sugerencias son variadas.

Propuesta de tratamiento en el paciente que se encuentra en estatus epiléptico refractario o incluso de mayor duración

En estos casos la propuesta es de uso de midazolam en infusión, propofol, tiopental, e incluso altas dosis de fenobarbital. Por supuesto, la decisión se debe establecer de acuerdo con el estado del paciente, medicación previa, en la experiencia de atención en cada institución, y la consideración de los riesgos y beneficios de cada una, entre otras. Estos fármacos tienen riesgos, incluyendo la afectación de la respiración y la hipotensión arterial, entre otras complicaciones; por tanto deben ser atendidos en las unidades de terapia intensiva y no hay evidencias suficientes para la recomendación.^(17,18)

Con el mantenimiento de la actividad epiléptica se presenta con frecuencia resistencia a muchas drogas antiepilépticas, sobre todo las que actúan con el aumento de la inhibición a través del GABA, incluyendo a las benzodiazepinas y los barbitúricos; no obstante, los receptores pueden seguir siendo sensibles a otras drogas. Entonces, se debe considerar la posibilidad del uso de otros medicamentos como es la ketamina.⁽¹⁸⁾

En los pacientes con estatus epiléptico, este persiste en forma no convulsiva en el 14-20 % de los casos después de que desaparecen las manifestaciones evidentes clínicamente y los signos clínicos no son específicos, son sutiles o incluso no existen.^(18,19) Por tanto, muchos autores recomiendan comenzar el estudio electroencefalográfico en cuanto sea posible después del diagnóstico de estatus epiléptico, preferiblemente en la primera hora.^(16,18)

Por último, es de interés mencionar el uso de topiramato. Este medicamento no está disponible para ser administrado por vía IV, pero puede utilizarse por vía enteral (generalmente por sonda nasogástrica) como terapia adjunta eficaz para el estatus epiléptico en dosis de 2 - 25 mg/kg/d en niños y se reporta el cese de la actividad epiléptica en el 65 % de casos reclutados de varios estudios.^(20,21,22)

En el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” se ha utilizado desde hace más de 10 años el topiramato por vía enteral en varios pacientes con estatus epiléptico refractario, con buenos resultados con el uso inicial de 1 mg/kg/d y aumentos de 1 mg/kg/d diariamente (datos no publicados). En estos casos no se alcanzaron dosis diarias tan elevadas como las reportadas.

Consideraciones finales

El estatus epiléptico es un evento que implica potencialmente riesgo de morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento debe ser oportuno y, además, requiere que se administren los medicamentos en las dosis adecuadas para disminuir la posibilidad de que se prolongue en el tiempo, lo que representa mayor posibilidad de daño cerebral. O sea, la utilización de los diferentes fármacos, las dosis requeridas y en el momento necesario, es importante en la conducta terapéutica del médico, lo que, a su vez, depende de su disponibilidad, la causa del estatus y el tiempo de evolución de la actividad epiléptica, entre otros factores. Para lograrlo, es necesario clasificar a cada paciente según los criterios del momento en que se encuentre en relación con el tiempo transcurrido del estatus.

Las vías de administración de los medicamentos dependen también de su disponibilidad, la experiencia del médico, el lugar de asistencia y las condiciones del paciente, por lo que la propuesta que se presenta para el tratamiento en niños y adolescentes, en la actualidad en Cuba, debe ser individualizada y está basada en lo referido en la literatura, la experiencia en el servicio de Neuropediatría, en el de Urgencias y en las unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, desde el año 1990.

El uso de benzodiazepinas es la primera opción de tratamiento, seguida por una segunda dosis, por fenitoina IV, o la combinación. Para la recomendación de la

administración de otros fármacos no hay suficientes evidencias y la decisión está influida, principalmente, por los riesgos y beneficios en cada situación. El uso de valproato de sodio por vía rectal y el topiramato por vía enteral, en estatus epiléptico refractario, puede ser considerado en nuestro país, aunque no sean de los fármacos más recomendados en el mundo.

Referencias bibliográficas

1. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, Serratosa Fernández JM, Gil-Nagel Rein A, Toledo M, *et al.* Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020 [acceso 08/02/2022];32:353-62. Disponible en: https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2021/04/Emergencias-2020_32_5_353-362-362.pdf
2. Ferro MA, Chin RFM, Camfield CS, Wiebe S, Levin SD, Speechley KN, *et al.* Convulsive status epilepticus and health-related quality of life in children with epilepsy. *Neurology*. 2014;83:752-7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000710
3. Santos Santos A, Morales Chacón LM, Dearriba Romanidy MU. Actualización sobre la etiología de la epilepsia. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2019 [acceso 06/02/2022];9(2):e312. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/312/564>
4. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J, *et al.* The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurología*. 2016;31:121-9. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.12.020
5. González Hermosa A. Estatus epiléptico. *Protoc diagn ter pediátr*. 2020;119-40.
6. Espinoza Díaz C, Cárdenas Bueno A, Vázquez Zeas M, García Klinger L, Toscano Núñez AH, García Alvarado L, *et al.* Estatus epiléptico en niños: aspectos generales diagnósticos y terapéuticos. *AVFT*. 2019 [acceso 08/02/2022];38(3):377-81. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_3_2019/22_estatus_epileptic_ni%C3%B1os.pdf

7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, *et al.* A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. DOI: doi.org/10.1111/epi.13121
8. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73. DOI: doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001
9. Belen Viaggio M, Bernater RD, Campanille V, Fontela ME. Status epiléptico: consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Revista Neurológica Argentina*. 2007 [acceso 08/02/2022];32:56-62. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=46130>
10. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Pharm D, Arya R, *et al.* Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016;16 (1):48-61. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
11. Vergara JP, Ladino L, Castro CA, Gómez B, Forero E, Vargas J, *et al.* Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. *Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia Acta Neurol Colomb*. 2019;35(2):74-88. DOI: doi.org/10.22379/24224022237
12. Vasquez A, Gainza-Lein M, Abend NS, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, *et al.* First-line medication dosing in pediatricrefractory status epilepticus. *Neurology*. 2020;95:e2683-e2696. DOI:10.1212/WNL.0000000000010828
13. Kima D, Kima JM, Won Chob Y, Ik Yangc K, Wook Kimd D, Lee ST, *et al.* Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus. *J Clin Neurol*. 2021;17(1):11-9. DOI: doi.org/10.3988/jcn.2021.17.1.11
14. Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian pediatrics*. 2020;57:239-53. DOI: 10.1007/s13312-020-1759-0
15. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A, *et al.* Updates in Refractory Status Epilepticus. *Critical Care Research and Practice*. 2018;19. DOI: doi.org/10.1155/2018/9768949

16. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802-18. DOI: 10.1093/brain/awr215
17. McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatrics & Child Health*. 2021;50:7. DOI: 10.1093/pch/pxaa127
18. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15:697-712. DOI: doi.org/10.1007/s13311-018-0640-5
19. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, *et al*. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39:833-40. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x.
20. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000 [acceso 16/02/2022];41(suppl1):S3-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768292/>
21. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, De Lorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;60:332-4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000042783.86439.27.
22. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2314-28. DOI: 10.1093/brain/aws091.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.