

# **INDUCCIÓN ANESTÉSICA EN EL ESTADO EPILEPTICO REFRACTARIO**

## **ANESTHESIC INDUCTION IN REFRACTARY STATUS EPILEPTICUS**

Pablo Miranda H<sup>1</sup>, Paulina Troncoso G<sup>2</sup>, Jorge González-Hernández<sup>3</sup>

1 Interno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Interna de Medicina, Universidad Austral de Chile.

3 Neurólogo; Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Introducción

El estado epiléptico (EE) es una emergencia médica que requiere atención inmediata. La incidencia anual ha sido descrita entre 4 a 38 por 100.000 habitantes y tiene una distribución bimodal con peaks en los niños menores de 1 año y los ancianos. La mortalidad puede llegar al 20% y en los casos de EE refractario ésta puede ascender hasta un 50%.

Los factores que condicionan el pronóstico del EE son edad del paciente, duración, etiología y respuesta a tratamiento. La duración de la crisis constituye un factor modificable por lo que es de vital importancia acortar su duración, iniciando un tratamiento adecuado de forma precoz.

Existe consenso en que las benzodiazepinas y la Fenitoína son los fármacos de elección de primera y segunda línea respectivamente. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a los fármacos de tercera y cuarta línea, entre los que se encuentra la inducción anestésica como medida final. Este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura al respecto, en el contexto del manejo general del estado epiléptico refractario (EER), haciendo especial hincapié en la inducción anestésica.

### Definiciones

Se considera EE a una crisis epiléptica prolongada o a una serie de crisis entre las cuales el paciente no recupera su estado de conciencia. Desde el punto de vista cronológico existen varias definiciones.

En 1993, la Fundación Americana de la Epilepsia, definió el EE como una crisis epiléptica que dura más de 30 minutos o bien dos o más crisis subintrantes entre las cuales el paciente no recupera completamente la conciencia y que dura más de 30 minutos. Otra definición (Lowenstein 1999) considera al EE, en adultos o niños mayores de 5 años, como

cualquier actividad epiléptica de más de 5 minutos de duración, caracterizada por una sola crisis o varias crisis subintraentes en las que el paciente no retorna a su estado basal de conciencia. Aunque en la literatura es más aceptado el criterio de los 30 minutos, se sugiere que ante cualquier actividad epiléptica, independiente de su duración, se deba iniciar el tratamiento en forma precoz.

El EER es aquel que se mantiene por más de 30 a 60 minutos a pesar del tratamiento farmacológico adecuado de primera y segunda línea. Aproximadamente un 30% de los pacientes con EE va a desarrollar EER (Mayer 2002).

### Clasificación:

El EE puede clasificarse según las características clínicas. Si hay presencia de convulsiones lo llamaremos EE convulsivo. Si hay ausencia de convulsiones la llamaremos EE no convulsivo. Además se pueden dividir en aquellos EE que afectan a todo el cerebro (EE generalizado) o a solo una parte de éste (EE parcial).

El EE convulsivo generalizado es el más frecuente de encontrar en la práctica clínica (Marik 2004).

### Etiología

Los pacientes epilépticos son sin duda un grupo de especial riesgo de desarrollar EE, sin embargo aproximadamente un 50% de los casos de EE no cuentan con el antecedente de epilepsia (Hesdorffer 1998).

Dentro de las causas más frecuentes se encuentra la falta de adherencia a tratamiento en los pacientes epilépticos (34%). En el resto de los pacientes, las causas más preponderantes son vasculares (22%), traumáticas y tóxico-metabólicas, entre otras (Chen 2006) (Ver tabla 1).

Es fundamental buscar el elemento desencadenante ya que determinará un manejo orientado a la causa.

Tabla N°1 Causas frecuentes de EE

Mala adherencia o cambios bruscos del tratamiento antiepiléptico	Tumores del Sistema Nervioso Central (primarios y secundarios)
Toxicidad por drogas (penicilinas, ciprofloxacino, tacrolimus, medios de contraste, lidocaína)	Metabólicas (uremia, sepsis, hipocalcemia, hiponatremia)
Accidente vascular encefálico	Hiper-Hipoglicemia
Consumo de alcohol	Traumatismo encéfalo craneano
Infecciones SNC (meningitis y encefalitis)	Hipoxia cerebral

## Complicaciones cerebrales y sistémicas

En el EE los mecanismos compensatorios inicialmente pueden prevenir el daño neuronal, sin embargo a partir de los 30 minutos ya no son capaces de amortiguar el daño que puede ser irreversible. La presión arterial sistémica inicialmente aumenta, lo que genera un incremento del flujo cerebral, pero a medida que el estatus progresa este flujo disminuye, generando un aumento del lactato cerebral lo que va a determinar vasodilatación y aumento de la presión intracerebral (PIC). Además, inicialmente se produce una hiperglicemia mediada por estimulación simpática, la que con el correr de los minutos se transforma en hipoglicemia, dado principalmente por la gran demanda metabólica del SNC.

La consecuencia final del EE es el daño neuronal en ciertas regiones más vulnerables, como son hipocampo, amígdala, núcleos talámicos, entre otros (Tejeiro 2003).

Desde el punto de vista sistémico, la intensa actividad muscular desencadena acidosis láctica. Esta condición determina daño muscular y puede producir hiperkalemia, con el consiguiente riesgo de arritmias potencialmente mortales. La hiperactividad del sistema nervioso autónomo puede producir hipertermia, sudoración profusa y deshidratación importante, siendo un desencadenante más para producir taquicardia y arritmias. Finalmente, la deshidratación, rhabdomiólisis y mioglobinuria pueden precipitar una falla renal (ver tabla N°2).

Tabla N° 2 Complicaciones del estatus epiléptico

Sistema nervioso central	Hipoxia/anoxia cerebral Edema cerebral Hemorragia cerebral Trombosis venosa cerebral
Cardiovascular	Infarto al miocardio Hipo/hipertensión arterial Arritmias Paro cardíaco Shock cardiogénico
Respiratorias	Apnea/hipopnea Falla respiratoria Neumonía por aspiración Hipertensión pulmonar Tromboembolismo pulmonar

Metabólicas	Deshidratación Acidosis metabólica Necrosis tubular aguda Pancreatitis aguda
Otras	Falla multiorgánica Coagulación Intravascular Diseminada Fracturas Rabdomiolisis

## Diagnóstico

En los pacientes con EE convulsivo el diagnóstico es sencillo. El principal desafío radica en diagnosticar los EE no convulsivos, en los cuales la clínica no es suficiente para tener un diagnóstico de certeza ni tampoco para descartarlo. Por lo tanto, ante la sospecha de EE no convulsivo, se debe realizar un Electroencefalograma (EEG) de urgencia.

Algunos estudios realizados con EEG en unidades de paciente crítico, muestran que un 8% de los pacientes en coma están en EE no convulsivo. Además, el EE no convulsivo se presenta en un 14% de los pacientes con EE convulsivo una vez que han cedido las crisis clínicas (De Lorenzo 1998). Por esto, se recomienda realizar un EEG en un paciente con post ictal prolongado.

## **Manejo del Estado Epiléptico**

El manejo del EE tiene como objetivos;

- Controlar las convulsiones
- Establecer un diagnóstico etiológico
- Tratar la causa (si es posible) y factores desencadenantes
- Evitar las complicaciones

## Medidas generales

El paciente en EE debe considerarse un paciente crítico, y el primer paso debe ser asegurar la vía aérea y administrar oxígeno. A pesar de las apneas que se producen durante las crisis, en general se puede realizar una adecuada ventilación con cánulas orofaríngeas y se debe reservar la intubación, en este período inicial, sólo cuando haya evidencia clínica o de laboratorio de compromiso respiratorio.

La intubación está indicada cuando el paciente persiste convulsionando a pesar de recibir la terapia de primera línea. En tal caso, se recomienda utilizar un relajante muscular

para facilitar la intubación. El rocuronio (1mg/kg) se considera de primera elección dado que es no depolarizante, tiene escasos efectos hemodinámicos y no incrementa la presión intra craneana (Hudson 1998). La succinilcolina se debe evitar en la medida de lo posible ya que el paciente puede tener hiperkalemia secundaria a la rabdomiolisis (Marik 2004).

Se deben colocar 2 vías venosas periféricas gruesas para la administración de volumen y medicamentos. En caso que sea imposible instalar vías periféricas, está indicado colocar un catéter venoso central.

La hipoglicemia debe ser rápidamente descartada y en el caso que no se cuente con la tecnología para medir glicemia, se debe administrar 100mg de Tiamina i.v. seguido de un bolo de 50cc de suero glucosado al 50% (Marik 2004).

Se debe monitorizar la presión arterial y temperatura y en caso que el paciente esté hipertérmico ( $T^{\circ} > 40^{\circ}C$ ), se debe enfriar con medidas físicas (Bleck 1999).

La adecuada hidratación es muy importante para prevenir una falla renal inducida por mioglobina. En caso de presentar mioglobinuria y/o CK elevada ( $> 5.000$  a  $10.000$  U/L) se debe forzar la diuresis con suero fisiológico y alcalinizar la orina (Chapman 2001).

Tanto las neuroimágenes (TAC y RNM) como la punción lumbar se pueden realizar una vez que se haya controlado la convulsión. La intubación y la utilización de relajantes musculares con el solo objetivo de realizar una neuroimagen está totalmente desaconsejado (Marik 2004).

## Manejo Farmacológico

**Primera Línea:** Están indicadas las benzodiazepinas endovenosas: Diazepam 10-20mg (0,1 a 0,3mg/kg) o Lorazepam 2 a 4 mg (0,1 mg/kg) son las más utilizadas. Se puede repetir la dosis en 5 minutos si la crisis no ha cedido. Un estudio mostró que la duración del efecto anticonvulsivante es mayor con Lorazepam (12-24 hrs) en comparación con Diazepam (30 minutos) (Aldredge 2001). Sin embargo, cuando se asocia Diazepam con Fenitoína la duración es similar (Treiman 1998). Una alternativa útil fuera del ambiente hospitalario es el Diazepam intrarectal (0,5mg/Kg, máximo 20mg, en preparación parenteral) o Midazolam intramuscular (0,2mg/Kg, máximo 15mg).

Al utilizar benzodiazepinas se debe estar atento a los efectos secundarios, principalmente depresión respiratoria e hipotensión.

Las guías clínicas basadas en evidencia, dan un grado de recomendación tipo A (ver anexo 1) para el uso de Diazepam y Lorazepam (Meierkord 2006, Prasad 2005, Serrano-Castro 2005, Walker 2005).

**Segunda Línea:** Está indicada la Fenitoína, en dosis de 15-20mg/Kg endovenoso. La velocidad de infusión no debe superar los 50mg/min y tanto en pacientes ancianos como también si se producen efectos secundarios a la administración del medicamento,

(hipotensión, arritmias, etc), se debe disminuir la velocidad a 25mg/min o suspender la administración mientras el paciente se recupera. El paciente debe estar monitorizado desde el punto de vista cardíaco y de presión arterial.

La Fenitoína debe prepararse en suero fisiológico y no glucosado, ya que la disminución de la concentración de sodio favorece su precipitación.

Finalmente, si posterior a la administración de la carga inicial de Fenitoína el paciente continúa en estatus, se puede administrar una dosis adicional de 5mg/Kg.

Las guías clínicas basadas en evidencia, dan un grado de recomendación tipo A para el uso de Fenitoína (Meierkord 2006, Prasad 2005, Serrano-Castro 2005, Walker 2005).

**Tercera línea:** Cabe destacar que, a diferencia de lo que sucede en el primer y segundo nivel de tratamiento donde existe bastante acuerdo, en la tercera y cuarta línea no existe dicho consenso.

Al llegar a la tercera línea de tratamiento, el paciente debe llevar por lo menos 30 minutos convulsionando o con crisis subintrales sin recuperación de conciencia, por lo que se trataría de un EER. El pronóstico en esta etapa va a estar dado básicamente por las convulsiones y las complicaciones derivadas de éstas.

Lo que se recomienda en esta etapa, es tener al paciente intubado, en ventilación mecánica, con monitorización hemodinámica y con EEG continuo para evaluar respuesta a tratamiento (Chen 2006).

Las principales utilidades del EEG continuo son:

- Detectar crisis epilépticas tanto convulsivas como no convulsivas
- Detectar recurrencia de crisis que no se pueda diagnosticar clínicamente (paciente con relajante muscular post intubación)
- Evaluar la respuesta terapéutica y nivel de profundidad anestésica en caso que se utilice.

Un medicamento de tercera línea es el Fenobarbital que se utiliza en dosis de 10 a 20mg/Kg y se debe administrar a una velocidad no superior a 100mg/min. Los efectos adversos son hipotensión, sedación, depresión respiratoria y neurotoxicidad, por lo que siempre se debe utilizar en pacientes debidamente monitorizados y con protección de la vía aérea.

El Fenobarbital cada vez se utiliza menos en países desarrollados por sus efectos adversos, sin embargo es una droga que está disponible en Chile y que se puede usar en estas circunstancias. Cabe destacar que sólo un 5% de los pacientes que están en EE y que no responden a Fenitoína ni Lorazepam, responden a la administración de Fenobarbital (Marik 2004)

Las guías clínicas basadas en evidencia, dan un grado de recomendación tipo C para el uso de Fenobarbital (Lowenstein 2006, Meierkord 2006, Sirven 2003, Walker 2005).

En los últimos años, han aparecido diversos estudios sobre la eficacia y efectos adversos del Acido Valproico y del Levetiracetam. Al igual que el Fenobarbital, estos medicamentos se consideran de tercer nivel, en especial en pacientes que por sus patologías de base no van a ser intubados y no son candidatos a ser trasladados a la UCI.

El Acido Valproico, aprobado por la FDA para estos efectos en el año 1997, se utiliza en dosis de 40 a 60mg/kg endovenoso y se debe administrar en 15 a 30 minutos.

Los estudios demuestran que es un medicamento eficaz y seguro. Sin embargo está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática, mitocondrial, pancreatitis, embarazo y niños menores de 2 años (Chen 2006).

El Levetiracetam es un fármaco antiepiléptico relativamente nuevo y seguro. Sin embargo, existe escasa evidencia actual en el manejo de EER con esta droga. Hay un caso reportado de EER tratado con Levetiracetam 1.000mg endovenoso con buen resultado (Schulze-Bonhage 2007). La dosis de carga es de 20mg/Kg y el bolo se debe pasar en 5 minutos. No influye en las concentraciones plasmáticas de los otros antiepilépticos y se debe tener especial precaución en los pacientes con falla renal.

#### **Cuarta Línea: Inducción Anestésica**

La indicación de anestesia general es considerada como la cuarta etapa de tratamiento en el EE; es decir cuando han fallado las intervenciones anteriores y el paciente puede llevar convulsionando más de 1 hora. Cuando se ha llegado a este momento, el pronóstico está más influido por la enfermedad de base que por el éxito de la supresión de las crisis.

Las dosis de medicamentos requeridas para el control del EE pueden producir efectos sistémicos severos, por lo que se debe tener una monitorización estricta del paciente incluyendo EEG en forma continua. La monitorización EEG es muy importante para determinar si el EE realmente se superó y para controlar el retiro de la sedación ya que las convulsiones pueden reaparecer. Hay controversia si es mejor conseguir el aplanamiento del EEG global o conseguir un estado de paroxismo – supresión (burst-suppression)

Existen actualmente múltiples drogas inductoras disponibles, sin embargo, no se dispone de estudios clínicos controlados que respondan la pregunta sobre qué inductor utilizar. Se han publicado diversas experiencias en el manejo del EE con éxito, utilizando barbitúricos, benzodiazepinas, Isoflurano (Ropper 1986), Etomidato (Kofke 1997), Propofol y Ketamina (Sheth 1998). Al revisar la literatura disponible, existe más evidencia con el uso de barbitúricos, Propofol y Midazolam.

Hay una revisión sistemática que compara Pentobarbital, Propofol y Midazolam en el tratamiento del EER (Classen 2002). Este trabajo incluyó 28 estudios con un total de 193 pacientes. La mortalidad global fue 48% y ésta no se asoció al uso de una droga en particular. No hubo diferencias significativas entre estas 3 drogas en el cese del EE. Dentro de los efectos adversos, el más reportado fue la hipotensión, principalmente por

Pentobarbital (77%), seguido por Propofol (42%) y Midazolam (30%). Otros efectos adversos reportados fueron taquifilaxis (principalmente dada por Midazolam) y supresión inmunológica (barbitúricos) (Rossetti 2007).

En cuanto a la mantención del tratamiento, se acepta que debe ser por 24 a 48 horas posterior a conseguir el control del EE. Previo a la retirada de las drogas anestésicas, se deben medir niveles plasmáticos de anticonvulsivantes de segunda o tercera línea para asegurarse que estén en rangos terapéuticos. Además, si al momento de estar disminuyendo los medicamentos aparecen convulsiones, se debe volver a sedar al paciente por 24 horas (Chen 2006).

## **Bibliografía**

Aldredge B, Gelb A, Isaacs S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Eng J Med*. 2001; 345:631-7.

Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40:S59-S63

Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001; 56:648-659

Chen J, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5:246-56.

Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43:146-53.

DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39:833-40.

Hesdorffer D, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota 1965-1984. *Neurology* 1998; 50: 735-41

Hudson ME, Rothfield KP, Tullock WC, et al. Haemodynamic effects of rocuronium bromide in adult cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1998; 45:139-143

Kofke W, Bloom M, Van Cott, et al. Electrographic tachyphylaxis to etomidate and ketamina used for refractory status epilepticus controlled with isoflurane. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9:269-272.



Marik P, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004 Aug;126(2):582-91.

Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch. Neurol* 2002; 59 (2): 205-10

Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006;13:445-50.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.

Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19:CD003723

Ropper A, Kofke W, Bromfield E, et al. Comparison of isoflurane, halothane and nitrous oxide in status epilepticus. *Ann Neurol* 1986; 19: 98 – 99.

Rossetti A. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus?. *Epilepsia* 2007; 48(8): 52-55.

Schulze-Bonhage A, Hefft S, Oehl B. Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007.

Serrano-Castro PJ, Casado-Chocán JL, Mercadé-Cerdà JM, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: III. Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol*. 2005;40:683-95.

Sheth R, Gidal B. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998; 51: 1765–66.

Sirven J, Waterhouse E. Management of status epilepticus. *Am Fam Physician*. 2003; 68:469-76.

Tejeiro J, Gómez-Sereno B. Status epilepticus. *Rev Neurol*. 2003;36:661-79.

Treiman D, Meyers P, Walton N, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Eng J Med*. 1998;339: 792-8.

Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005;331:673-7.

**ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Clasificación de los niveles de evidencia:

- I a. Metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
- I b. Al menos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, bien diseñado
- II a. Al menos un ensayo clínico controlado, bien diseñado, pero no aleatorizado
- II b. Al menos un estudio experimental bien diseñado
- III. Estudio descriptivo no experimental
- IV. Informes de comités de expertos y opiniones o experiencia clínica de expertos

Grados de recomendación

- A. Extremadamente recomendable. Basada en nivel de evidencia de tipo I a, I b
- B. Recomendación favorable. Basada en nivel de evidencia de tipo II a, II b
- C. Recomendación favorable, pero no concluyente. Basada en observaciones clínicas y series de casos y opinión de expertos. No hay estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.

**ANEXO 2: CUADRO RESUMEN DE DROGAS UTILIZADAS EN EL MANEJO DEL ESTADO CONVULSIVO**

<b>PRIMERA LÍNEA</b>	Dosis Carga (mg/kg)	Máxima velocidad bolo (mg/min)	Máxima dosis carga (mg)	Rango infusión continua (mg/kg/h)	Dosis Mantención (mg/kg/día)
Diazepam	0,1-0,3	5	50		
Lorazepam	0,05-0,2	2	10		
<b>SEGUNDA LÍNEA</b>					
Fenitoína	15-20	50	30mg/kg		3-5
<b>TERCERA LÍNEA</b>					
Fenobarbital	10-20	100			1-4
Acido Valproico	40-60	En 15 min			15-30
Levetiracetam	20	En 5 min			10-40
<b>CUARTA LÍNEA</b>					
Propofol	1-5	En 5 min		2-10	
Midazolam	0,1-0,3	4		0,05- 0,5	
Pentobarbital	5-15	25		0,5-3,0	
Tiopental	3-5	En 2 a 3 min		2-5	