

Protocolos de Neurología

Estatus convulsivo

J.L. HERRANZ, A. ARGUMOSA

Universidad de Cantabria. Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCION

Por **estatus convulsivo** (EC) se entiende la crisis convulsiva, de cualquier etiología, que tiene una duración superior a 30 minutos, o la sucesión de crisis convulsivas más breves pero sin recuperación de la conciencia entre las mismas y todo ello con duración superior a 30 minutos.

La edad media en que los niños padecen EC es de 5 años, 21% de ellos durante el primer año y 64% en los primeros 5 años de edad. Si se distribuyen los factores etiológicos en cinco grupos –idiopáticos o criptogénicos, sintomáticos remotos, febriles, sintomáticos agudos y encefalopatías progresivas- es evidente el predominio en los niños menores de 3 años de los EC febriles y los de origen sintomático agudo, mientras que de 4 a 15 años predominan los EC criptogénicos o sintomáticos crónicos.

La mortalidad global por EC es muy inferior en niños -2,3%- que en adultos -25%- y siempre por EC secundarios a sintomatología aguda o a encefalopatías progresivas, aunque la mortalidad es muy elevada, entre 25 y 40%, en niños con EC refractarios, es decir, en los que persiste la actividad paroxística a pesar del tratamiento. Las secuelas a largo plazo también se relacionan estrechamente con la etiología: el 9,1% tiene secuelas permanentes. En casi todos los niños con secuelas, los EC se producen por sintomatología aguda o por encefalopatías progresivas. La edad es otro factor condicionante, con secuelas en el 29% de los niños con EC acacidos durante el primer año de edad, frente a 11% en los niños de 1 a 3 años y a 6% en los mayores de 3 años. Sólo en

3% de los niños se pudo constatar epilepsia secundaria a los EC sin detectarse secuelas neurológicas ni fallecimientos en niños con EC febriles.

FISIOPATOLOGIA Y ASPECTOS TERAPEUTICOS

Las descargas paroxísticas de las neuronas de la corteza cerebral se traducen en (Fig. 1):

1. Estímulo del sistema nervioso vegetativo, con hipertensión arterial, taquicardia, hiperglucemia e hipertermia.
2. Aumento del metabolismo cerebral –mayor consumo de oxígeno y de glucosa- gracias al incremento del flujo sanguíneo cerebral.
3. Contracciones musculares, que elevan la temperatura sistémica y la del núcleo supraóptico, con secreción inapropiada de hormona antidiurética, hiponatremia y descenso del umbral convulsivo, que contribuye al mantenimiento de las descargas paroxísticas neuronales. Al principio están preservadas la homeostasis y la autorregulación cerebral pero, cuando la crisis convulsiva se prolonga más de 30 minutos, fracasan la homeostasis y la autorregulación cerebral y sistémica, produciéndose hipotensión arterial, hipertensión intracraneal, hipoxia cerebral e hipoglucemia, instalándose diversos círculos viciosos que conducen al fracaso hepático y renal, a la coagulación intravascular diseminada y a la muerte.

Para evitar esta cascada fisiopatológica debe interrumpirse inmediatamente la actividad paroxística neuronal y

Correspondencia: Prof. José Luis Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario. Marqués de Valdecilla. 39008 Santander.
Correo electrónico: pedhfj@humv.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

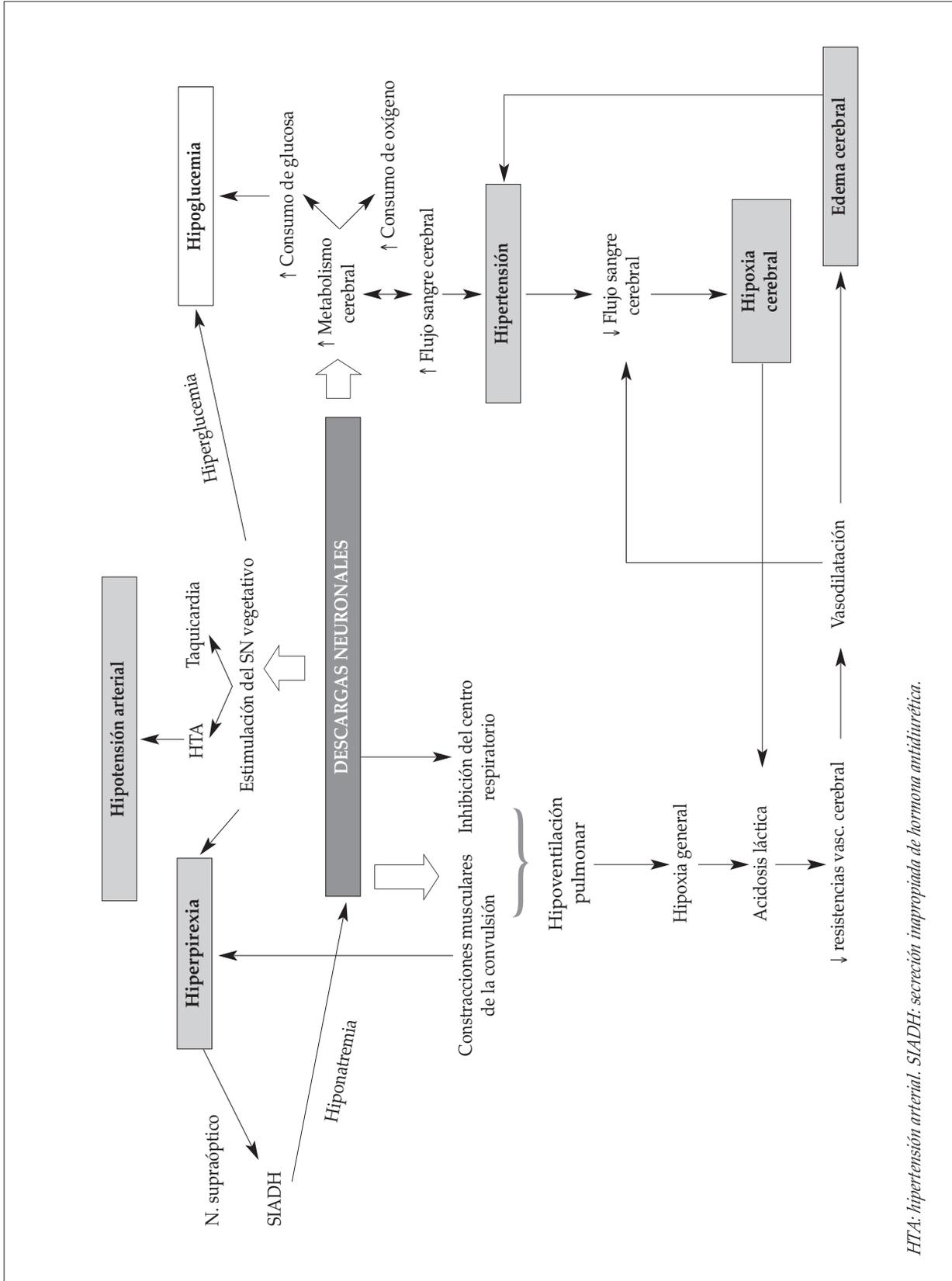


Figura 1. Fisiopatología del status epilepticus convulsivo.

de la actividad convulsiva, seleccionando fármacos cuyas características ideales son las siguientes:

1. Disponibilidad para su utilización por vía intravenosa.
2. Eficacia clínica en convulsiones agudas de cualquier etiología.
3. Potencia suficiente, que permita la utilización de volúmenes pequeños, que puedan administrarse en un breve período de tiempo.
4. Penetración rápida en el sistema nervioso central (SNC), para que su efecto clínico sea inmediato.
5. Permanencia en el SNC, para que el efecto conseguido se prolongue, y se minimice el riesgo de recidiva.
6. Buena tolerabilidad, es decir, ausencia de efectos adversos sistémicos y locales.
7. Posibilidad de utilización posterior del fármaco por vía oral, de modo que se pueda prolongar el efecto conseguido por vía parenteral con una terapia de mantenimiento.

Los fármacos utilizados habitualmente en niños para el tratamiento agudo de las convulsiones y de los EC –fenobarbital, fenitoína, diacepam, valproato– cumplen estas condiciones en diferente medida (Tabla I), puesto que tienen unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas muy diversas, que se refieren a continuación.

El **fenobarbital** (PB) es poco soluble en lípidos y, tras su inyección intravenosa, se distribuye en órganos muy vascularizados como el hígado, el corazón y el riñón; después en cerebro, músculo e intestino; y, finalmente, en órganos muy ricos en lípidos. En circunstancias normales, la entrada del PB en el SNC se demora 30 minutos. Pero en los EC el metabolismo cerebral se acelera de tal modo que el PB alcanza 3 minutos después de su inyección i.v. concentraciones suficientes en SNC para yugular la crisis convulsiva. Las características del PB, así como las dosis de choque y de mantenimiento se refieren en la Tabla II, y los efectos adversos en la Tabla III. Ocasionalmente, el PB puede producir una parada respiratoria, riesgo que es mayor cuando se precede de la administración de una benzodiazepina, por ejemplo, cuando el niño ha recibido previamente diacepam vía rectal o i.v. Por otra parte, la hipotensión arterial, que depende de la dosis inyectada, limita la utilización de dosis elevadas de PB.

La **fenitoína** (PHT) es un fármaco muy liposoluble, por lo que sus concentraciones cerebrales son 3 a 5 veces supe-

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO ANTICONVULSIVANTE IDEAL Y DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS HABITUALMENTE EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES AGUDAS Y DE LOS ESTATUS EPILEPTICUS.

Características ideales	PB	PHT	DZP	VPA
<i>Disponible iv</i>	si	si	si	si
<i>Eficacia amplia</i>	no	no	si	si
<i>Potencia suficiente</i>	si	no	si	no
<i>Rapidez</i>	si	no	si	si
<i>Persistencia en SNC</i>	si	si	no	si
<i>Tolerabilidad</i>	mala	mala	mala	buena
<i>Mantenimiento</i>	si	si	no	si

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DZP: diacepam; VPA: valproato.

riores a las plasmáticas, que explican la relativa rapidez con la que se produce la respuesta terapéutica. Además, las concentraciones de PHT en SNC se mantienen varias horas, durante las cuales se prolonga el efecto anticonvulsivante del fármaco (Tabla I). Debido a su insolubilidad, la PHT se mezcla con propilenglicol, que es el responsable de casi todos los efectos secundarios que se producen tras la inyección i.v.: quemazón y dolor local, hipotensión arterial y arritmias (Tabla III). La mala solubilidad de la PHT también induce su cristalización cuando se administra por vía intramuscular, con una absorción irregular y lenta, a lo largo de varios días, y la producción de zonas hemorrágicas, abscesos estériles y necrosis muscular. Hasta los 3 meses de edad, la absorción de la PHT por vía oral es lenta e incompleta, por lo que la vía endovenosa es la única forma de administrar correctamente el fármaco. A diferencia del PB, la PHT no deprime el sensorio y afecta poco la frecuencia respiratoria (Tabla III).

Para evitar o minimizar los efectos adversos de la PHT debe inyectarse en venas gruesas y observar las normas que se indican a continuación. El contenido de la ampolla de disolvente debe introducirse en el vial de PHT y agitar, pudiendo tardar 10 minutos para completar dicha disolución, tiempo que puede acortarse calentando el vial con la mano o con agua tibia. La solución final es estable porque tiene un pH de 12, pero no debe exponerse al aire, porque absorbe CO₂ y se acidifica, acelerando la precipitación, que forma una película blanca en la superficie del líquido. El vial ya disuelto debe utilizarse lo antes posible, aunque puede

TABLA II. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO DE LAS CONVULSIONES AGUDAS Y DE LOS EC.

	PB	PHT	DZP	CZP	VPA
<i>Administración</i>	iv	iv	r/iv	iv/sl	iv/r
<i>Presentación (iv)</i>	Luminal® 1 amp = 200 mg	Fenitoína® 1 vial = 250 mg	Valium® 1 amp = 10 mg	Rivotril® 1 amp = 1 mg	Depakine inyectable® 1 vial = 400 mg
<i>Dosis inicial (mg/kg)</i>	10-20	15-20	0,5	0,2-0,5	20
<i>Mantenimiento (mg/kg/día)</i>	3-5	7	-	0,2-0,8 (BIC)	24-48 (BIC)
<i>Velocidad de infusión (mg/min)</i>	60	30	2	0,2	10
<i>Concentración máxima en LCR</i>	5-15 min	10 min	1 min	1 min	5-10 min
<i>Duración efecto</i>	+++	++	+/-	+	+++
<i>Contraindicaciones</i>	DZP	cardiopatía	PB	PB	Hepatopatía, pancreatopatía, coagulopatía, ECM

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DZP: diacepam; CZP: clonacepam; VPA: valproato. BIC: bomba de infusión continua. ECM: errores congénitos del metabolismo.

conservarse 2 horas en condiciones de asepsia, a temperatura de 15-30 grados. Antes de administrar la PHT por vía i.v., debe diluirse con suero fisiológico (concentración de 1 a 10 mg de PHT por cada ml de suero fisiológico), no pudiendo ser utilizados los sueros glucosado ni glucosalino, porque disminuyen la concentración de sodio y favorecen la precipitación. Antes de administrar la PHT debe lavarse la vena con suero fisiológico, no administrando nunca otros fármacos simultáneamente ni en el mismo gotero ni en la misma vía. La inyección debe ser muy lenta, menos de 50 mg/min en el niño y de 1 a 3 mg/kg/min en el recién nacido. Siempre que sea posible, debe utilizarse una bomba de infusión, para asegurar la regularidad de la administración, con un filtro para evitar la entrada de precipitados. Finalizada la administración de PHT, se debe lavar la vena de nuevo con suero fisiológico.

Durante la administración i.v. de PHT deben monitorizarse la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Al administrar PHT se intenta yugular el EC alcanzando niveles plasmáticos terapéuticos, entre 10 y 20 µg/ml, lo que suele conseguirse con una dosis inicial de 15-20 mg/kg en recién nacidos y de 18-20 mg/kg en niños. La dosis de mantenimiento se instaura a las 12 horas de la dosis inicial, a razón de 3-4 mg/kg/día en recién nacidos y de 8-10 mg/kg/día en niños, repartidos en una o dos dosis diarias (Tabla III).

TABLA III. EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO DE LAS CONVULSIONES Y DE LOS EC.

PB	PHT	DZP	VPA	
<i>Sedación</i>	Duradera	No	Transitoria	No
<i>Depresión respiratoria</i>	Si	No	Si (con PB)	No
<i>Hipotensión arterial</i>	Si	Intensa	Si	No
<i>Asistolia</i>	Rara	Si	No	No
<i>Flebitis</i>	No	Si	Si	No
<i>Estatus tónico</i>	No	No	Si	No

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DZP: diacepam; VPA: valproato.

El **diacepam** (DZP) penetra rápidamente en SNC, alcanzando concentraciones elevadas en menos de 1 minuto, pero se distribuye muy pronto en los compartimentos grasos periféricos, por lo que su efecto anticonvulsivante no se suele prolongar más de 20-30 minutos, con riesgo de recidivas⁽⁴⁾ (Tabla I). La dosis inicial de DZP es de 0,5 mg/kg, no utilizándose habitualmente como fármaco de mantenimiento. El DZP es insoluble en agua, como la PHT, y utiliza igualmente el propilenglicol como disolvente, por lo que puede inducir también reacciones locales e hipotensión arterial. Además, el DZP puede deprimir el nivel de conciencia y el centro respiratorio, especialmente cuando se administran simultáneamente barbitúricos (Tabla III).

Dosis de choque 15-20 mg/kg			
		Casos resistentes 10 mg/kg a los 10-20 minutos	
	Recién nacido	Niños menores de 9 años	Niños mayores de 9 años
Si recibe inductores enzimáticos	0,5 mg/kg/hora	1,5 mg/kg/hora	1 mg/kg/hora
No recibe inductores enzimáticos	0,25 mg/kg/hora	1 mg/kg/hora	0,5 mg/kg/hora

Figura 2. Pauta de administración del valproato intravenoso en recién nacidos, niños menores y mayores de 9 años de edad, que no estaban tomando previamente valproato por vía oral.

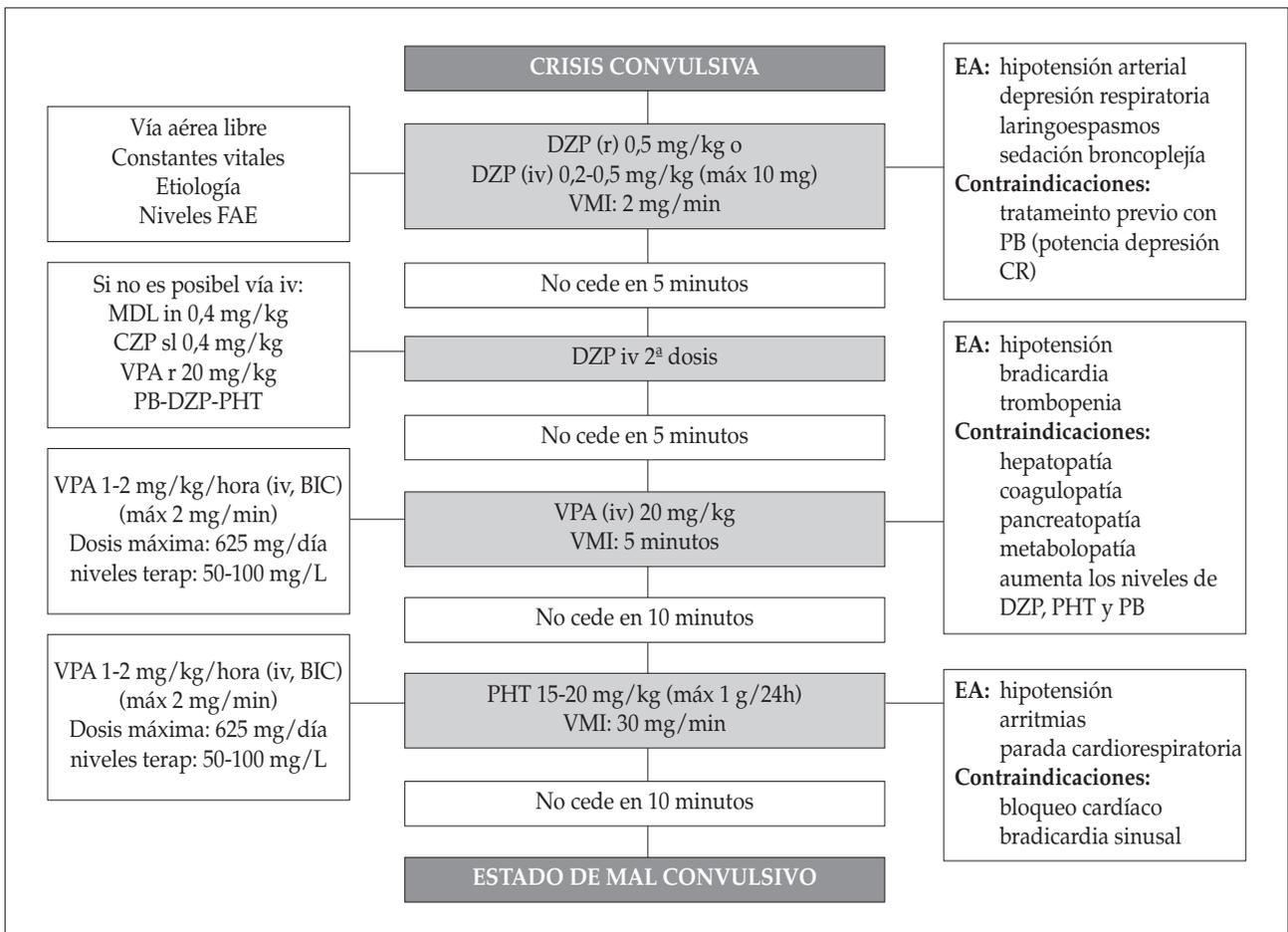


Figura 3. Pauta terapéutica en las convulsiones agudas en niños mayores de 1 mes de edad. PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DZP: diazepam; VPA: valproato; CZP: clonazepam; MDL: midazolam; r: rectal; iv: intravenosa; in: intranasal; sl: sublingual; VMI: velocidad máxima de infusión; BIC: bomba de infusión continua; EA: efectos adversos. Tomada de Campistol y col⁽¹⁰⁾.

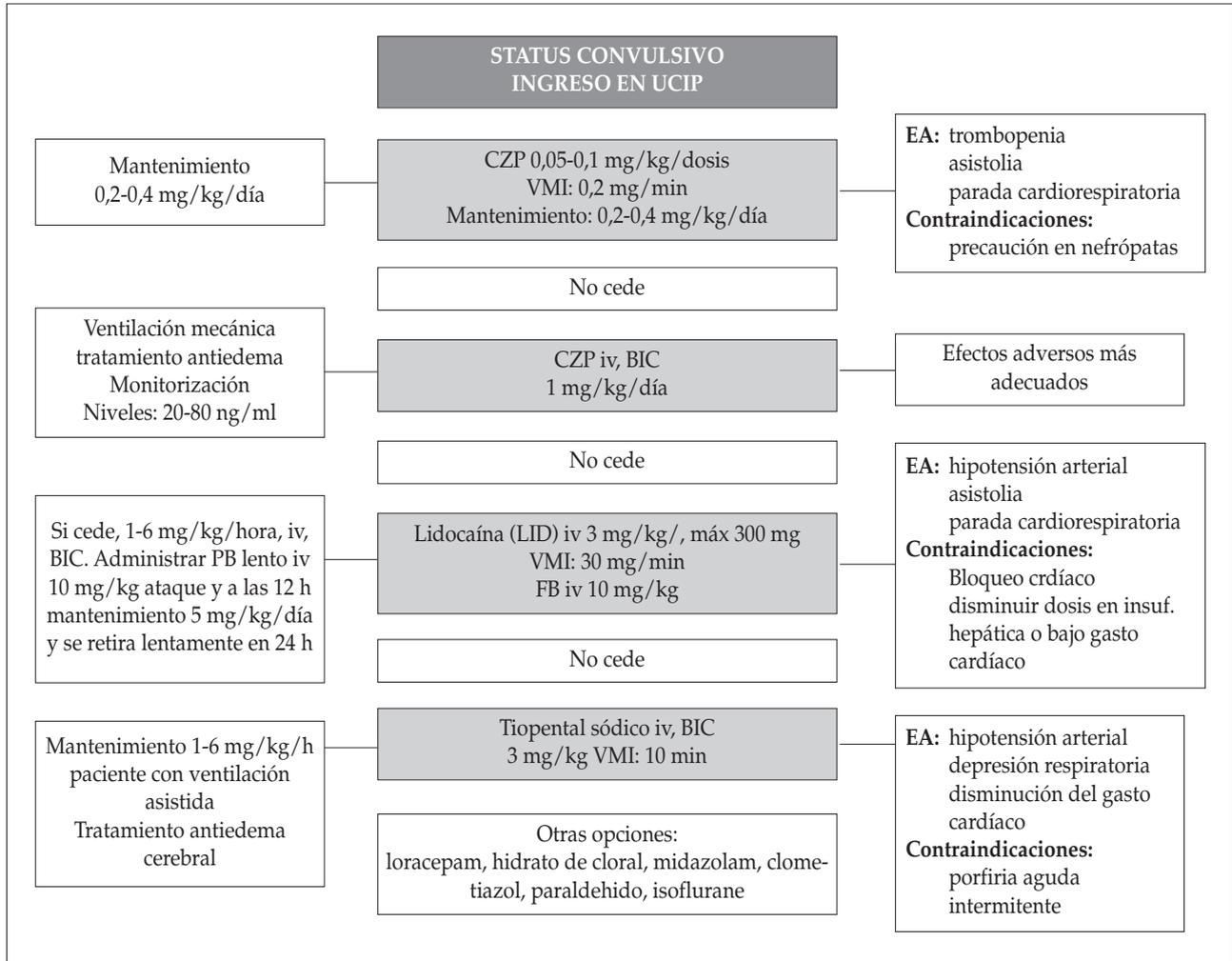


Figura 4. Pauta terapéutica en el EC epileptico. PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; DZP: diazepam; VPA: valproato; CZP: clonazepam; MDL: midazolam; r: rectal; iv: intravenosa; in: intranasal; sl: sublingual; VMI: velocidad máxima de infusión; BIC: bomba de infusión continua; EA: efectos adversos. Tomada de Campistol y col⁽¹⁰⁾.

El DZP se absorbe también con mucha rapidez cuando se administra por vía rectal, en forma de solución, no en supositorios, propiedad que se aprovecha para el tratamiento de las convulsiones agudas en medios extrahospitalarios en incluso en el Hospital, administrando una canuleta de 5 mg de DZP en niños menores de 2 años y de 10 mg en mayores de 2 años de edad.

El **clonazepam** (CZP) es una benzodiazepina con propiedades similares a las del DZP, pero con vida media más larga, que le confiere un efecto anticonvulsivante más prolongado y una tasa menor de recidivas (Tabla III). A pesar de estas ventajas, el CZP se emplea con mucha menos fre-

cuencia que el DZP. Todavía tiene mejores características el **lorazepam**, no comercializado en España, mientras que en otros países es la primera alternativa terapéutica en los estados convulsivos.

El **valproato** (VPA) por vía i.v. pasa al cerebro con una rapidez similar a la del DZP y superior a la de la PHT (Tabla I), siendo eficaz en el tratamiento de convulsiones agudas y EC en el 81% de casos, con muy baja incidencia de efectos adversos sistémicos y locales, siendo excepcional la inducción de alteraciones cardiovasculares (Tabla III) estando contraindicado en niños con alteraciones hepáticas agudas o con errores congénitos del metabolismo.

Se prepara inyectando los 4 ml de suero fisiológico en el vial de 400 mg de VPA y agitando. Como es muy soluble en agua, el VPA se disuelve con rapidez, no precipita, y la concentración obtenida, con 100 mg/ml, se mantiene estable durante 24 horas. Se puede facilitarse la inyección disolviéndolo en suero fisiológico, glucosalino o glucosado. Sólo debe administrarse por vía intravenosa, no por vía intramuscular, y aunque no se han descrito incompatibilidades con otros fármacos, no es conveniente administrarlos simultáneamente en el mismo gotero ni por la misma vía. La inyección del VPA i.v. en 3-5 minutos es muy bien tolerada, por lo que no es necesario recurrir a una mayor lentitud en su administración parenteral

La dosis inicial es de 15-20 mg/kg de VPA i.v. y, si no cesa la convulsión, con una dosis suplementaria de 10 mg/kg a los 10-20 minutos, pauta que es válida para los niños de cualquier edad, también recién nacidos y adolescentes. La dosis de mantenimiento se inicia a los 30 minutos, con una infusión continua (Fig. 2): en recién nacidos 0,25 mg/kg/hora si no recibe inductores enzimáticos asociados, o 0,5 mg/kg/hora si los recibe; en niños de 1 a 9 años 1 mg/kg/hora sin inductores, o 1,5 mg/kg/hora con inductores enzimáticos; y en los mayores de 9 años, 0,5 mg/kg/día sin inductores, o 1 mg/kg/hora con inductores.

El **midazolam** es una benzodiazepina hidrosoluble, de vida media corta, muy eficaz y muy bien tolerado en EC refractarios, con un bolo inicial de 0,1-0,3 mg/kg, seguido de 1-3 µg/kg/min en infusión continua, con eficacia similar al propofol e inferior al diazepam. Por su rápida absorción por vía intranasal o sublingual, se está propugnando su utilización en spray o líquido en el tratamiento extrahospitalario de las convulsiones agudas, con dosis de 0,2 mg/kg.

Teniendo en cuenta estos datos, en las Figuras 3 y 4 se refiere la pauta para el tratamiento de niños y adolescentes con convulsiones agudas y EC, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Estatus epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 652-658.
2. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1461-1467.
3. Herranz JL, Argumosa A. Actuación ante un niño con una convulsión aguda. *Bol Pediatr* 2004; 44: 78-94.
4. Herranz JL, Argumosa A. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento de las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol* 2000; 31: 757-762.
5. Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Normas básicas para la utilización de la fenitoína por vía intravenosa. *Neurología* 1993; 8: 184-187.
6. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 1869-1875.
7. Adín J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Utilización del valproato por vía intravenosa. *Rev Neurol* 1999; 29: 744-753.
8. Yoshikawa H, Yamakazi S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain & Dev* 2000; 22: 239-242.
9. Armijo J, Herranz JL, Pena-Pardo MA, Adin J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol* 2004; 38: 458-468.
10. Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29: 359-365.