



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO
FACULTAD DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

TÍTULO:

**“PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD RELACIONADOS A
ESTATUS EPILEPTICO. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL LUIS VERNAZA. OCTUBRE 2016 –OCTUBRE 2018”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADA COMO REQUISITO
PREVIO A OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA CRÍTICA**

NOMBRE DEL ESPECIALISTA:

DRA. CYNTHIA VANESSA CAMPOZANO BURGOS

NOMBRE DEL TUTOR:

DR TELMO FERNÁNDEZ CADENA

SAMBORONDÓN, FEBRERO 2019

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios quien me orienta y me guía a no desfallecer, siendo el motor que me impulsa a no detenerme, cada esfuerzo puesto en mi carrera tiene su presencia.

Para mi madre te siento cerca, aunque no estés de forma física, el sentimiento del amor filial traspasa barreras.

A mi padre mi amigo incondicional, todo lo que soy mis principios, carácter y el coraje para conseguir mis objetivos.

Al Dr. Henin Mora, mi maestro y amigo, por ayudarme en creer en mi misma, por levantarme cuando estoy caída, y alentarme cuando estoy de pie.

A mis hermanos por apoyar a su única hermana, haciendo que nuestra familia permanezca siempre unida en mi lucha académica.

A mi tía Teresa por continuar con el legado que dejó mi madre, no hay día en que no te sienta cerca de mí.

A mi Abuela Mariana por darme una madre ejemplar, sé que me tiene presente en sus oraciones.

“En la lucha entre el arroyo y la roca, siempre triunfa el arroyo, no porque sea más fuerte sino porque persevera”. Thomas Chalmers

CYNTHIA VANESSA CAMPOZANO BURGOS

AGRADECIMIENTO

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis, es inevitable darse cuenta que no sería posible sin la ayuda de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justa y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Telmo Fernández, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas que han sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Jose Vergara por su importante aporte en el postgrado de medicina crítica. Debo destacar, por encima de todo, su disponibilidad y predisposición para nuestros avances como postgradistas.

Al Dr. Luis González mi más sincera admiración, quien con paciencia e imparcialidad supo llevar la coordinación del postgrado ofreciendo calidad por todo lo alto.

Así como también agradezco de todo corazón a la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, facultad de postgrado - especialidad en medicina crítica, por brindarnos la posibilidad de culminar con nuestros estudios en la especialidad de medicina crítica. Finalmente, a todos mis compañeros que compartieron conmigo sus inquietudes y conocimientos.

CYNTHIA VANESSA CAMPOZANO BURGOS



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

CERTIFICACION DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR(A) DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL DE LA FACULTAD DE POSTGRADOS DE LA UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO.

CERTIFICO QUE: HE DIRIGIDO EL TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADA POR EL DOCTOR(A) **CYNTHIA VANESSA CAMPOZANO BURGOS** CON C.I. No. **1310314099**

CUYO TEMA ES **“PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD RELACIONADOS A ESTATUS EPILEPTICO. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA. OCTUBRE 2016 – OCTUBRE 2018”**

REVISADO Y CORREGIDO SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

.....
DR TELMO FERNÁNDEZ CADENA
TUTOR

INDICE GENERAL

Portada	I
Dedicatoria.....	II
Agradecimiento	III
Certificación del tutor	IV
Índice general	V
Índice de tablas.....	VII
Índice de gráficos.....	IX
Índice de anexos.....	X
Resumen	XI
Abstract.....	XII
CAPÍTULO I.....	1
Introducción	1
Planteamiento del problema	2
Formulación del problema	3
Justificación	3
Objetivos.....	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos	4
Viabilidad	5
CAPÍTULO II.....	6
Marco teórico	6
Definición de estatus epiléptico.....	6
Epidemiología	7
Fisiopatología del estatus epiléptico	7
Etiología.....	9
Clasificación etiológica del estatus epiléptico	13
Clasificación por correlación electroencefalográfica	14
Clasificación de síndromes epilépticos	15
Tipos de estatus epiléptico	15
Farmacocinética y farmacodinamia	29
Predictores de riesgo/complicaciones y mortalidad	31
Complicaciones.....	38
CAPÍTULO III.....	50
Diseño metodológico	50

Materiales	50
Universo y muestra	50
Método.....	51
Operacionalización de las variables.....	53
Aspecto ético y legal	54
CAPITULO IV	55
Resultados	55
CAPITULO V	67
Discusion	67
Discusión de caracterización epidemiológica	67
Discusión de factores asociados a mal pronóstico	69
CONCLUSIONES	76
RECOMENDACIONES.....	76
PROPUESTA.....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	99

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Clasificación semiológica del estatus epiléptico	13
Tabla N° 2: Clasificación etiológica del estatus epiléptico	14
Tabla N° 3: Clasificación por correlación lectroencefalográfica	14
Tabla N° 4: Clasificación de síndromes epilépticos	15
Tabla N° 5: Criterios para estatus epilepticus no convulsivo	16
Tabla N° 6: Las características a medida que progresa en cuanto a tiempo de evolución varían	17
Tabla N° 7: Interpretación de electroencefalograma	20
Tabla N° 8: Interpretación de electroencefalograma anormal	22
Tabla N° 9: Hallazgos electroencefalográficos en diferentes tipos de crisis epilépticas	23
Tabla N° 10: Fármacos de primera línea utilizados en el manejo del estado epiléptico convulsivo inicial.	24
Tabla N° 11: Fármacos de segunda línea utilizados en el manejo del estado epiléptico convulsivo establecido.	25
Tabla N° 12: Fármacos utilizados en el estado epiléptico refractario	26
Tabla N° 13: Fármacos utilizados en el estado epiléptico super-refractario	27
Tabla N° 14: Mecanismo de acción drogas antiepilépticas	30
Tabla N° 15: Operacionalización de las variables	53
Tabla N° 16: Caracterización epidemiológica de los pacientes con estatus	56
Tabla N° 17: Relación entre rankin (score neuro-funcional) y marshall.	58
Tabla N° 18: Relación entre rankin (score neuro-funcional) y marshall.	59
Tabla N° 19: Mortalidad por etiología, tipo de crisis y antecedentes de epilepsia	60
Tabla N° 20: Tipo de fármaco antiepiléptico acorde a tipo de	

crisis	61
Tabla Nº 21: Complicaciones	63
Tabla Nº 22: Stess (score de severidad en estatus epilèptico) y rankin (score neurofuncional)	64
Tabla Nº 23: Stess (score de severidad en estatus epilèptico)	66
Tabla Nº 24: Posología de sedantes en tratamiento inicial emergencia	79
Tabla Nº 25: Posologia de fae (fármacos antiepilépticos) Excepto el topiramato todos deben ser usados por vía endovenosa	79
Tabla Nº 26. Posología de sedantes en estatus epilèptico refractario (infusiones continuas)	79
Tabla Nº 27: Opciones terapéutica en estatus epilèptico super-refractario	80
Tabla Nº 28. Midazolam	82
Tabla Nº 29. Propofol	83
Tabla Nº 30. Tiopental anestésico barbitúrico de inicio de acción rápida y corta duración.	84
Tabla Nº 31. Pentobarbital	85
Tabla Nº 32. Ketamina	86
Tabla Nº 33. Fármacos anticomiciales	87
Tabla Nº 34. Fenitoína	89
Tabla Nº 35. Fenobarbital	91
Tabla Nº 36. Levetiracetam	92
Tabla Nº 37. Lacosamida	93
Tabla Nº 38. Topiramato: (clase iib, nivel c). Parece ser bien tolerada.	94

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Evolución de cambios fisiopatológicos cerebrales y sistémico durante el Estatus epiléptico.	9
Gráfico N° 2: Etiología acorde a edad	10
Gráfico N° 3: Selección de la muestra para el análisis de Estatus epiléptico.	55
Gráfico N° 4: Distribución por Edad	57
Gráfico N° 5: Distribución de etiología acorde a tipo de crisis	57
Gráfico N° 6: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por edad	58
Gráfico N° 7: Distribución de etiología y mortalidad	60
Gráfico N° 8: Distribución de tipo de crisis y mortalidad	61
Gráfico N° 9: Distribución de antecedentes y mortalidad	61
Gráfico N° 10: Retraso de abordaje terapéutico por Modelo de supervivencia de Cox	62
Gráfico N° 11: Retraso de abordaje terapéutico por diagrama de barras	62
Gráfico N° 12: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por tiempo de sedación	63
Gráfico N° 13: Distribución por complicaciones y mortalidad	64
Gráfico N° 14: Distribución por STESS (Score de severidad en Estatus Epiléptico)	65
Gráfico N° 15: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por STESS	65
Gráfico N° 16: Algoritmo de manejo de estatus epiléptico	95

INDICE DE ANEXOS

Anexo # 1: Definición de Estatus epilepticus no convulsivo criterios de London (STESS).	101
Anexo # 2: Escala de Rankin modificada.	101
Anexo # 3: Grupo Neuro-Ictus. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Score de severidad del estatus epileptico (STESS)	102
Anexo Nº 4: Cronograma De Actividades	103

RESUMEN

El estatus epiléptico es una patología reconocida a nivel mundial, por el impacto como predictor de morbimortalidad, caracterizado por descargas epileptogénicas neuronales. **OBJETIVO:** Determinar los predictores de morbimortalidad relacionados a estatus epiléptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza. **METODOLOGÍA:** Fueron analizados un total de 106 pacientes con diagnóstico de Estatus epiléptico en el Servicio de Medicina Crítica. Los pacientes fueron seleccionados en base a criterios clínicos y electroencefalográficos, con el análisis posterior de factores asociados a mal pronóstico como: edad, sexo, etiología, antecedentes de epilepsia, tipo de crisis, nivel de conciencia a la admisión, complicaciones clínicas inherentes a la terapéutica, STESS (Score de severidad en estatus epiléptico > de 3 resultado desfavorable). **RESULTADOS:** Fueron evaluados 106 pacientes, compuestos por 41 mujeres y 65 hombres. Los rangos de edad entre 17 y 71 años, con una mediana de 38 años. Los diagnósticos encontrados fueron trauma craneoencefálico, neuroinfección, evento cerebro vascular, encefalopatías, criptogénicos, autoinmune, fármacos inmunomoduladores, tumores cerebrales, cese de fármaco antiepileptico. Los factores asociados a mal pronóstico mas frecuentes fueron la edad (pacientes > de 65 años incrementa el riesgo de mortalidad); sexo (masculino peor pronóstico por correlación a etiología); la etiología más asociada a mortalidad es el trauma, neuroinfecciones y encefalopatías (sepsis/anóxica); el trauma craneoencefálico expresado según Marshall en relación al Rankin muestra peor pronóstico, sin alcanzar significancia estadística; la complicación más frecuente es la neumonía con una mortalidad de 45%; acorde al tipo de crisis (no convulsivo) con una mortalidad del 53.8%; acorde a STESS presentan el 57% de los pacientes un pronóstico desfavorable. **CONCLUSIONES:** El Estatus Epiléptico tuvo una mortalidad del 50%, por lo tanto la detección de predictores de riesgo permitirían un actuación precoz; considerando que la progresión de la lesión neurológica aumenta en relación al tiempo de crisis, se recomienda un protocolo de manejo acorde a nuestra realidad local, un análisis de farmacología integral de las drogas sedantes y antiepilepticos más usadas en nuestro servicio, acompañadas de un bundle de indicadores de complicaciones sistémicas que nos permitan evitar efectos deletéreos del paciente con estatus epiléptico.

PALABRAS CLAVE: Estatus epiléptico, descargas epileptiformes, pronóstico.

ABSTRACT

The status epilepticus is a pathology recognized worldwide, by the impact as a predictor of morbidity and mortality, characterized by epileptogenic neuronal discharges. **OBJECTIVE:** To determine the predictors of morbidity and mortality related to epileptic status in the intensive care unit of the Luis Vernaza Hospital. **METHODOLOGY:** A total of 106 patients with a diagnosis of epileptic status were analyzed in the Critical Care Medicine Service. The patients were selected based on clinical and electroencephalographic criteria, with the subsequent analysis of factors associated with poor prognosis such as: age, sex, etiology, history of epilepsy, type of crisis, level of awareness upon admission, clinical complications inherent in the therapeutic, STESS (Severity score in epileptic status> of 3 unfavorable result). **RESULTS:** 106 patients were evaluated, consisting of 41 women and 65 men. The age ranges between 17 and 71 years, with a median of 38 years. The diagnoses found were cranioencephalic trauma, neuroinfection, cerebral vascular event, encephalopathies, cryptogenic, autoimmune, immunomodulatory drugs, brain tumors, cessation of antiepileptic drug. The most frequent factors associated with poor prognosis were age (patients> 65 years of age increased the risk of mortality); sex (male worse prognosis by correlation to etiology); the etiology most associated with mortality is trauma, neuroinfections and encephalopathies (sepsis / anoxic); cranioencephalic trauma expressed according to Marshall in relation to Rankin shows worse prognosis, without reaching statistical significance; the most frequent complication is pneumonia with a mortality of 45%; according to the type of crisis (non-convulsive) with a mortality of 53.8%; According to STESS, 57% of patients present an unfavorable prognosis. **CONCLUSIONS:** The Epileptic Status had a mortality of 50%, therefore the detection of risk predictors would allow an early intervention; considering that the progression of the neurological lesion increases in relation to the time of crisis, we recommend a management protocol according to our local reality, a comprehensive pharmacology analysis of the sedative and antiepileptic drugs most used in our service, accompanied by a bundle of indicators of systemic complications that allow us to avoid deleterious effects of the patient with epileptic status.

KEY WORDS: Epileptic status, epileptiform discharges, prognosis

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico es una de las urgencias neurológicas más importantes a nivel mundial debido a la alta mortalidad (20%) y secuelas neurológicas (65-70%).(2)

La definición del estatus epiléptico ha evolucionado en función del tiempo desde descargas epileptogénicas a los 30 minutos en la primera definición proporcionada por la FAE (Fundación Americana de Epilepsia) hasta el tiempo actualmente aceptado de 5 minutos y el otro aspecto de la definición en el que se incluyen las crisis sucesivas sin recuperación del nivel de conciencia entre episodios; no obstante existen múltiples criterios y controversias con respecto al concepto de base debido a que este tópico es aún ilusorio. Con el pasar del tiempo han surgido conceptos adicionales como el operacional según ILAE (liga internacional contra la epilepsia), donde se define el tiempo primario si es mayor a 5 minutos, el cual indica actividad epiléptica continua, con la necesidad de inicio de tratamiento, y el tiempo secundario > 30 min, indica riesgo a largo plazo como predictor de refractariedad y la posible injuria neuronal irreversible.

En estadísticas mundiales el 85-90 % de los pacientes salen del Estatus refractario antes de las 24 horas, pero un 10-15% (3) intercurrentes con prolongación de crisis, como resultado del mismo existe colapso cardiopulmonar, desbalance de electrolitos, rabdomiólisis, hipertermia, y fallo multiorgánico, siendo evidente el daño cerebral, deterioro de la autorregulación cerebral y el flujo sanguíneo cerebral se vuelve dependiente de la presión sanguínea sistémica. En última instancia, los

niveles cerebrales de oxígeno y glucosa disminuyen, pudiendo desencadenarse fenómenos que llevan al edema cerebral y su consecuencia la hipertensión intracraneal con resultados neurológicos nefastos; existen protocolos internacionales como la guía americana de neurología 2014, que propone alternativas terapéuticas acorde a los distintos estadios, permitiendo un tratamiento oportuno y ordenado acorde a niveles de evidencia científica; sin embargo el tratar sin realizar un seguimiento adecuado puede tener repercusiones, por lo que se ha diseñado un checklist para prevención de complicaciones sistémicas.

La casuística a analizar de pacientes con crisis epileptiformes en el hospital Luis Vernaza, permite objetivar la necesidad de tratar esta patología de forma oportuna, y proponer un protocolo de manejo e indicadores acorde a nuestra realidad local implicados en el desenlace pronóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estatus epiléptico es una entidad con alta incidencia, conformada por distintas fases evolutivas, la probabilidad que un paciente evolucione a refractario es del 12-43%, y que evolucione a superrefractario es del 10 al 15%, como consecuencia del mismo se prologan los días de estancia hospitalaria, morbilidad secular debido a que una duración mayor sugiere un riesgo incrementado de epilepsia posterior, en cuanto a la farmacoeconomía el costo del manejo de pacientes con status epiléptico es alto, no obstante el manejo de fármacos sedantes a dosis altas sin contar con un monitoreo como es el EEG continuo hace que la titulación no sea acorde a las demandas, pudiendo en ciertos casos sobredosificar al paciente con altos requerimientos de fármacos sedantes, con efectos adversos asociados como depresión miocárdica, vasoplejía con requerimiento de soporte vasopresor, PRIS síndrome de infusión de propofol.

El rango de mortalidad global para Estatus Epiléptico no refractario fue de 18.2%, Estatus epiléptico refractario 20%, Estatus epiléptico super-refractario 45.5%.(24) Sin embargo la mortalidad podría disminuir con la hipótesis de que la detección precoz de factores de riesgo asociados a mal pronóstico, permitan una actuación oportuna y favorable.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los predictores de morbimortalidad relacionados a estatus epiléptico en la unidad de cuidados intensivos del hospital Luis Vernaza, octubre 2016 –octubre 2018?

JUSTIFICACIÓN

El estatus epiléptico es una emergencia Neurológica tiempo dependiente, con alta morbimortalidad.

El Estatus epiléptico (EE) tiene fases desde EE inicial, establecido, refractario, superefractario, a medida que avanzan los estadios el pronóstico se vuelve más sombrío; en donde el reconocimiento tardío y el retraso terapéutico puede conducir a refractariedad.

Producto de la destrucción neuronal se produce una serie de descargas epileptiformes, que inducen a daño irreversible celular, la ausencia de cese de crisis se denomina refractariedad, a medida que progresa en tiempo, el resultado neurológico puede ser irreversible.

La consecuencia de crisis prolongadas, son el incremento de los días de estancia hospitalaria, alto requerimiento de fármacos sedantes, mayor efectos adversos asociados a las altas dosis de sedantes, sin embargo teniendo un desempeño riguroso con cada uno de nuestros pacientes y optimizando recursos podríamos mejorar la supervivencia de este tipo de patología y disminuir las secuelas neurológicas como consecuencia del tiempo continuo de crisis.

La probabilidad de injuria neuronal irreversible está asociada con crisis prolongadas, siendo un importante y modificable factor pronóstico mediante un manejo adecuado.

Por todo lo expuesto anteriormente resulta trascendental la necesidad de identificar factores de riesgo que comprometen de forma negativa en el pronóstico y establecer un algoritmo para el adecuado manejo de los pacientes con Estatus epiléptico que ingresan a la emergencia y la terapia intensiva del Hospital Luis Vernaza, que traiga consigo la unificación y aplicación de criterios diagnósticos y terapéuticos frente a esta entidad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducción de mortalidad de estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los predictores de morbimortalidad relacionados a estatus epiléptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con estatus epiléptico en sus diferentes estadios.
- Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con estatus epiléptico
- Determinar las principales complicaciones asociadas a fármacos antiepilépticos y sedantes.
- Establecer un algoritmo para el adecuado manejo de Estatus epiléptico y un bundle de prevención de complicaciones sistémicas,

de pacientes que ingresan a la emergencia y la terapia intensiva del Hospital Luis Vernaza.

VIABILIDAD

Los pacientes con Estatus epiléptico, ingresados en el hospital Luis Vernaza tienen una gran prevalencia, este trabajo de titulación cuenta con aval del departamento de docencia y el departamento de Terapia intensiva del hospital Luis Vernaza.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DE ESTATUS EPILÉPTICO

El estatus epiléptico es una de las urgencias neurológicas más importantes a nivel mundial, la incidencia de crisis en Unidades de Cuidados intensivos varía entre 3,30 - 34% (1), se produce como consecuencia de un desequilibrio entre la producción de neurotransmisores excitatorios (Glutamato) e inhibitorios (Ácido Gamma-aminobutírico), existiendo mecanismos compensatorios mediante la liberación catecolaminérgica, para suplir las necesidades de oxígeno y glucosa necesarias para satisfacer la demanda de neuronas hiperactivas, esta fase se denomina período temprano o primario, posteriormente cuando dichos mecanismos compensatorios fallan se denomina período tardío o secundario en el que la descarga adrenérgica no es suficiente y el paciente alcanza un estado de refractariedad.

La definición del estatus epiléptico ha evolucionado en función del tiempo desde los 30 minutos en la primera definición proporcionada por la FAE (Fundación Americana de Epilepsia) hasta el tiempo actualmente aceptado de 5 minutos y el otro aspecto de la definición en el que se incluyen las crisis sucesivas sin recuperación del nivel de conciencia entre episodios; con el objetivo de interrumpir la actividad eléctrica de forma precoz sin que evolucione a un estatus epiléptico no convulsivo; no obstante existen múltiples criterios y controversias con respecto al concepto de base debido a que este tópico es aún ilusorio, con el pasar del tiempo han surgido conceptos adicionales como la definición operacional, según el tiempo de inicio si es mayor a 5 minutos, indica

actividad epiléptica continua, lo cual indica la necesidad de inicio de tratamiento, y el tiempo secundario > 30 min, indica riesgo a largo plazo como predictor de refractariedad y la posible injuria neuronal irreversible.

(1)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del EE incrementó desde 3.5 pacientes/100,000 habitantes/año en 1979 a 12.5 pacientes/100,000 habitantes/año en el 2010, actualmente es de 20 casos /100,000 habitantes/año, pero en relación con la edad en > de 60 años puede estar incrementada hasta 86 casos/100,000. (2)

La frecuencia de estatus epiléptico no refractario es de (EENR) 57.5%, estatus epiléptico refractario (EER) 26.10% y estatus epiléptico super-refractario (EESR) 16.4%. El estatus epiléptico persiste en el 23-43% de los pacientes, en conclusión más de un tercio de pacientes progresan a estatus epiléptico refractario (EER), a pesar de la administración de droga antiepiléptica (DAE).

La mortalidad atribuida a estatus es alta, aproximadamente el 20% de los pacientes mueren dentro de los primeros 30 días de iniciado el estatus epiléptico(6), se vuelve imprescindible el tratamiento oportuno debido a las complicaciones generadas tanto por la enfermedad como la derivada por medicación. La estadía en hospitales en estadísticas internacionales fue de 28 días, y la mayoría de los pacientes presentan un estado secuelar neurológico tales como encefalopatía o déficit neurológico. (3)

FISIOPATOLOGÍA DEL ESTATUS EPILÉPTICO

En el parénquima cerebral existe una serie de neurotransmisores en concentraciones homogéneas para lograr una armonía completa en la

transmisión de impulsos, entre estos tenemos los excitadores (aspartato, glutamato), e inhibidores como GABA (ácido gamma amino-butírico).

El fundamento fisiopatológico del estatus epiléptico radica en el desequilibrio de neurotransmisores, en primer lugar la depleción del GABA, que lleva a un estado de hiperexcitabilidad por predominio glutamatérgico.

Se produce una descarga neuronal eléctrica capaz de inducir un estado de despolarización permanente, como consecuencia de la alteración de la bomba Na/K con entrada masiva de iones Na en la célula. La estimulación de receptores NMDA(N-MetilD-aspartato) junto con la entrada de sodio y el receptor AMPA suprime la regulación de la entrada de calcio. La presencia prolongada en tiempo de sodio y calcio al interior de la neurona inducen mecanismos apoptóticos, la activación de proteasas llevan a destrucción celular.

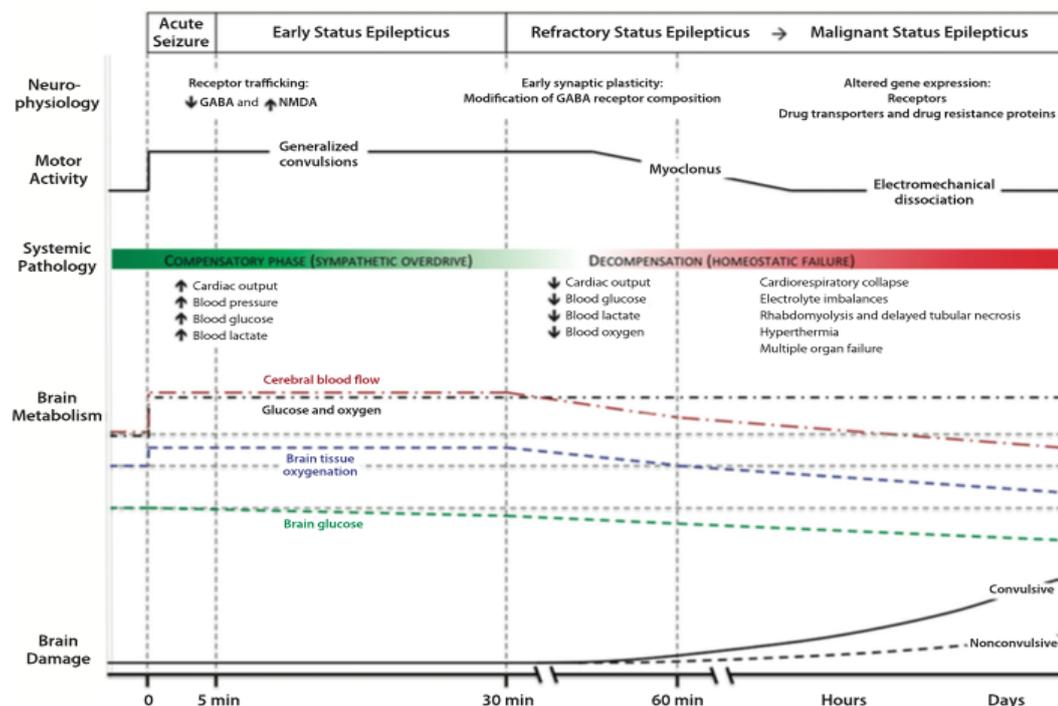
Desde el punto de vista de la expresión y tráfico de receptores se produce un proceso que inicia con la endocitosis de los receptores GABA, posteriormente la exocitosis de los receptores NMDA. En esta fase, que se conoce como la etapa inicial del estatus epiléptico, los mecanismos compensatorios responden a la demanda metabólica secundaria a la intensa actividad motora y cerebral, en consecuencia se produce un incremento sustancial en el gasto cardiaco, presión arterial, glucemia, y lactato.

A partir de los 30 minutos se pierden los mecanismos de autorregulación y el gasto cardiaco desciende, ocurren hipoglicemia e hipoxemia, en esta fase se modifica la composición de los receptores GABA, posteriormente a los 60 minutos de crisis el grado de descompensación aumenta presentándose colapso cardiopulmonar, desbalance de electrolitos, rabdomiólisis, hipertermia, y fallo

multiorgánico, En este momento es evidente el daño cerebral, la autorregulación cerebral continúa deteriorándose y el flujo sanguíneo cerebral se vuelve dependiente de la presión sanguínea sistémica. En última instancia, los niveles cerebrales de oxígeno y glucosa caen a niveles críticos pudiendo desencadenarse fenómenos que llevan al edema cerebral y su consecuencia la hipertensión intracraneal.

En este escenario la importancia de una intervención farmacológica precoz evita la progresión de la lesión neurológica secundaria y la refractariedad por alteraciones en el transporte de las drogas que ocurren a partir de los 60 minutos de iniciada la crisis.

GRÁFICO Nº 1: Evolución de cambios fisiopatológicos cerebrales y sistémico durante el Estatus epiléptico.



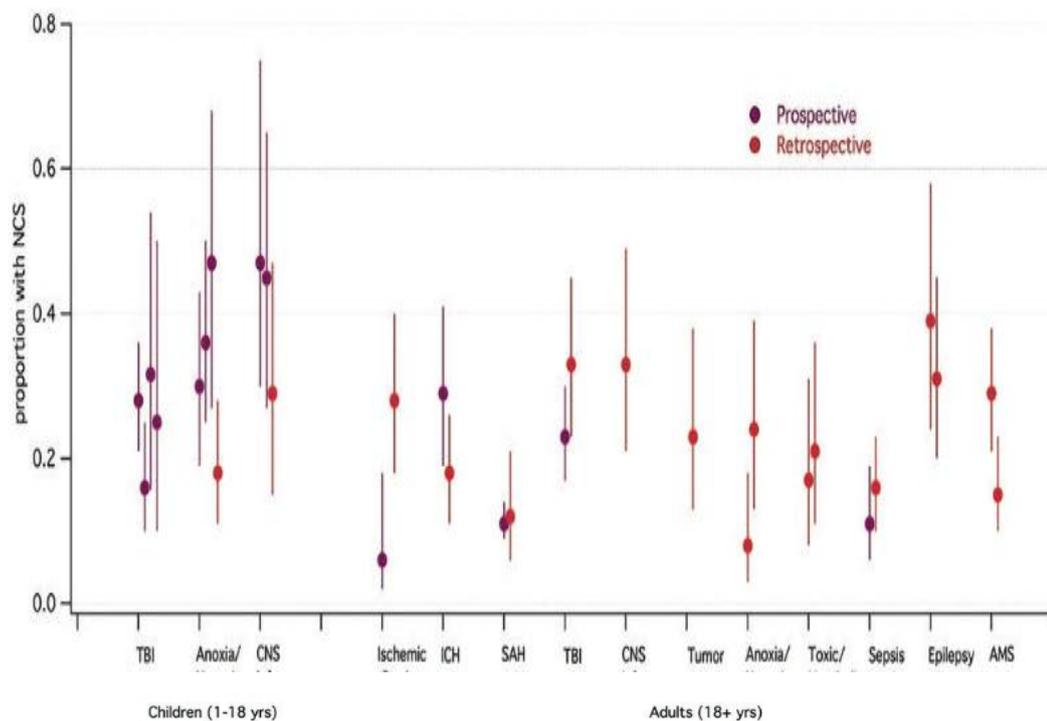
Tomado de: Status Epilepticus, Lawrence J. Hirsch, 2013.

ETIOLOGÍA

La probabilidad de crisis durante el monitoreo de Eeg en pacientes críticamente enfermos, es de gran cuantía, variando en los subgrupos

analizados tanto en estudios prospectivos como retrospectivos; en un metanálisis publicado por Gamal Osman y cols. en el 2017 en (Seizures in critical care) sobre (Diagnóstico y monitoreo de convulsiones en la UCI), refieren que la etiología preponderante en niños fue la neuroinfección, seguida por anoxia, y posteriormente injuria cerebral traumática; mientras que en adultos en primer lugar epilepsia previa, neuroinfección seguida por injuria cerebral traumática. (4)

GRÁFICO Nº 2: Etiología acorde a edad



Tomado de: Seizures in Critical care. Diagnosing and Monitoring Seizures in the ICU: The Role of Continuous EEG for Detection and Management of Seizures in Critically Ill Patients, Including the Ictal-Interictal Continuum. Gamal Eldin Osman

Trauma cerebral

Las convulsiones postraumáticas pueden aparecer en dos fases: tempranas en < de 7 días, o tardías > de 7 días, la incidencia de convulsiones tempranas posterior a un trauma es del 10 - 15% en los pacientes no tratados con fármacos anticonvulsivos, mientras que en los pacientes tratados pueden ser del 2-3% (5), esto justifica la profilaxis en etapa temprana, pero no se justifica en períodos tardíos donde existe

poca evidencia de su eficacia en cuanto a la aparición de crisis, tanto la fenitoína como el levetiracetam son fármacos con eficacia similar, un ensayo demostró que no existe ninguna diferencia en la incidencia de convulsiones tempranas o tardías entre las drogas, pero lo hizo a favor de levetiracetam sobre la fenitoína a los 6 meses según GOS (Glasgow Outcome Score). (6)

La presencia de crisis convulsiva en TCE se asocia a mal pronóstico, en una serie de 94 pacientes con TCE moderado a severo, un total de 21 pacientes es decir el 22.30% presentaron crisis electroencefalográficas, de los cuales 6 intercurrieron con un estatus, de los cuales la mortalidad fue del 100%, comparando con una mortalidad del 24% de los que no intercurrieron con estatus epiléptico, por lo que el estatus epiléptico se lo vinculó con mal pronóstico. (7)

En una serie de 140 pacientes con TCE moderado a severo el 22.90% tuvieron crisis electroencefalográficas, un subgrupo de pacientes tuvieron IRM basal dentro de las dos semanas del TCE, y 6 meses después del trauma, se demuestra que los pacientes con crisis electroencefalográficas tuvieron atrofia hipocampal comparado con quienes no presentaron crisis (21% vs 12%), por lo tanto se deduce que las crisis electroencefalográficas causan daño anatómico a largo plazo, cuando se comparó al grado de atrofia hipocampal entre un hemisferio y otro, se demuestra mayor atrofia ipsilateral al sitio de descarga (28% vs 13%), las crisis epileptogénicas post-TCE causan a largo plazo daño cerebral anatómico, se ha vinculado al impacto cortical con disregulación entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios.(8)

Hemorragia subaracnoidea

La Hemorragia subaracnoidea, corresponde al 10% de todas las crisis, de las cuales el 47% ocurren dentro de las primeras 24 horas.

Estudios sugieren que productos derivados de la sangre en el cerebro desencadenan una cascada inflamatoria la cual causa crisis electroencefalográficas y pobres resultados (muerte, discapacidad). (9) Las crisis electroencefalográficas ocurren en 8 de 69 (11.60%) pacientes con HSA de alto grado no traumática. (10)

Evento cerebrovascular isquémico:

Debido a la baja probabilidad de presentar convulsión posterior a un evento cerebrovascular, no se utilizan fármacos anticósmicos como profiláctico.

Hemorragia intracerebral:

En contraste con el evento cerebrovascular isquémico, hemorragia intracerebral (ICH) presagia un mayor riesgo de convulsiones, de dos a siete veces más que el accidente cerebrovascular isquémico. (11)

Sepsis:

La sepsis es considerada como un factor de riesgo para convulsiones, en una serie de 71 pacientes con shock séptico, 43 pacientes con signos clínicos tales como crisis o coma se les realizó Eeg (electroencefalograma), y el 20% del reporte de eeg presentaban estigmas electroencefalográficos de actividad convulsivante. Por lo tanto llegamos a la conclusión de que la sepsis es un factor de riesgo para convulsiones.

La detección de crisis en el eeg fueron predictores independientes de mal pronóstico como (de muerte, estado vegetativo, discapacidad severa). (12)

TABLA Nº 1: CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA DEL ESTATUS EPILÉPTICO

Acorde a la semiología se los divide en síntomas motores prominentes y no prominentes.

CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA DEL ESTATUS EPILÉPTICO	
CON SINTOMAS MOTORES	SIN SINTOMAS MOTORES
PROMINENTES	PROMINENTES
	EENC con coma
EE Convulsivo	
- Convulsiones Generalizadas	
- EE de inicio focal con generalización secundaria	
EE mioclónico	EENC sin coma
- Con compromiso del NC	Generalizado
- Sin compromiso del NC	- Estado de ausencias típicas
	- Estado de ausencias atípicas
Focal motor	- Estado de ausencia mioclónica
- Crisis focales motoras repetitivas (Jacksoniana)	Focal
- Epilepsia parcial continua	- Sin deterioro de conciencia
- Estado oculoclónico	- Con deterioro de conciencia
- Paresia ictal	- Estado afásico
Estatus tónico	
EE hiperkinético	

EE (Estatus de epilepsia), EENC (Estatus epiléptico no convulsivo), NC (Nivel de conciencia).

ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL ESTATUS EPILÉPTICO

Esta clasificación separa a los tipos de estatus epiléptico como aquellos de causa conocida o desconocida. En ella se enfatiza el tipo de causa que en el caso de ser conocida se la cataloga como sintomática y si es desconocida como criptogénica u oculta. Los términos idiopático o genético han quedado en desuso en vista que hay síndromes epilépticos cuyo origen está en el manejo inadecuado de medicamentos

antiepilépticos que tiene como consecuencia una intoxicación así como su interrupción abrupta.

TABLA Nº 2

CLASIFICACION ETIOLÓGICA DEL ESTATUS EPILÉPTICOS	
Conocido (sintomático)	<ul style="list-style-type: none"> - Agudo (evento cerebrovascular, encefalitis). - Remoto (postraumática, postencefalítica, postevento cerebrovascular). - Progresivo (tumor cerebral). - Síndromes epilépticos.
Desconocido (criptogénico)	

ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015.

CLASIFICACIÓN POR CORRELACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA

Ningún patrón de EEG es específico para algún tipo de crisis.

TABLA Nº 3

CLASIFICACIÓN POR CORRELACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA	
Localización Generalizado (incluyendo patrones de síndrome bilateral). Lateralizado Independiente bilateral Multifocal	Crisis relacionada al tiempo Prevalencia Frecuencia Duración Inicio (súbito vs. Gradual) Dinámicos
Nombre del patrón Descargas periódicas Actividad rítmica delta Punta Punta-onda	Modulación Inducido por estímulos Espontáneo
Morfología Polipuntas Morfología trifásica Amplitud relativa y absoluta	Efecto de la intervención Supresión por medicación de patrones epileptiforme.

ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015.

TABLA Nº 4

CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES EPILÉPTICOS

CLASIFICACIÓN POR EDAD Y ELECTROCLÍNICO		
Rangos	Edades	Síndromes electroclínicos
Neonatal	0-30 días	Estados tónicos (Síndrome de Ohtahara o Síndrome de West).
Infancia	1 mes a 2 años	Estado mioclónico en Síndrome de Dravet.
		Estado focal Estado epiléptico febril
Niñez	2 a 12 años	Estado epiléptico autonómico en epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio temprano (Síndrome de Panayiotopoulos). Estado tónico en Lennox Gastaut. Estado mioclónico en epilepsia mioclónica progresiva. Estatus afásico de síndrome de Landau Kleffner.
Adolescencia y adultez	12 a 59 años	Estado mioclónico en epilepsia mioclónica juvenil. Estado de ausencia en epilepsia de ausencia juvenil. Estado mioclónico en Síndrome de Down.
Edad avanzada	> 60 años	Estado mioclónico en enfermedad de Alzheimer. Estado epiléptico no convulsivo en Creutzfeldt- jakob.

ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015.

TIPOS DE ESTATUS EPILÉPTICO

Estado epiléptico convulsivo (EEC)

- Crisis convulsivas rítmicas de duración mayor o igual a 5 minutos.
- La presencia de dos o más crisis sin recuperación del nivel de conciencia.

Características en Estado epiléptico convulsivo:

- Movimientos tónico - clónicos de las extremidades.
- Deterioro del estado mental previo y durante las crisis (coma, letargia, confusión).
- Déficit neurológico focal en el período post-ictal o parálisis de Todd.

- Déficit neurológico o encefalopatía postictal en las siguientes horas a días.

Estado epiléptico no convulsivo (EENC)

Se denomina así a la alteración del nivel de conciencia, que se acompaña de descargas epileptiformes en el electroencefalograma (EEG), en ausencia de crisis motoras. La detección de este tipo de estatus es hasta del 90% mediante el uso de Electroencefalograma continuo; la ausencia de clínica evidente lleva a un diagnóstico y tratamiento tardío, por lo que se relaciona con una alta morbi- mortalidad.

TABLA Nº 5

CRITERIOS PARA ESTATUS EPILEPTICUS NO CONVULSIVO
<p>Paciente sin encefalopatía epiléptica conocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Descargas epilépticas > 2.5 Hz, o -Descargas epilépticas < 2.5 Hz o ritmo delta/theta (>0.5 Hz) y uno de los siguientes: Mejoría clínica y de EEG después de AED IV o sutiles fenómenos clínicos ictales durante los patrones de EEG mencionados arriba, o evolución espaciotemporal típica
<p>Paciente con conocida encefalopatía epiléptica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incremento de la amplitud o frecuencia de las crisis mencionadas arriba, cuando se comparó el basal con cambios observados en estado clínico Mejoría clínica y de EEG después de AED IV

DAE (Drogas antiepilépticas), IV(intravenosa)
Beniczky et al, Epilepsia 2013

Evaluación de respuesta al tratamiento inicial

Clínica: Cese de movimientos estereotipados o mejoría del nivel de conciencia en los no convulsivos.

EEG:

- Cese de crisis no convulsivas.
- Actividad difusa beta.
- Paroxismo supresión de 8-20 segundos de intervalo.
- Supresión completa del EEG.

Estado epiléptico refractario

Duración de crisis mayor de 30 minutos y que no responde a los fármacos de primera línea (benzodiazepinas), ni a la segunda línea (drogas antiepilépticas), y que requieren ingreso a UCI.

Estado epiléptico super-refractario

Estatus epiléptico super-refractario es aquel que ocurre por más de 24 horas sin que responda de forma clínica y electroencefalográfica a los fármacos sedantes.

Fases evolutivas del estatus epiléptico:

- Estado epiléptico convulsivo inicial (5-10 minutos)
- Estado epiléptico convulsivo establecido (10-30 minutos)
- Estado epiléptico refractario (> a 30 minutos).
- Estado epiléptico super-refractario (> a 24 horas).

TABLA N° 6: Las características a medida que progresa en cuanto a tiempo de evolución varían:

ESTADIOS	FASES	TIEMPO	CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO
ESTADÍO I	TEMPRANA	5-10 min	Premonitorio	Benzodiazepinas dosis aisladas.
ESTADÍO II	ESTABLECIDA	10-30 min	No control con Benzodiazepinas	Fármacos Antiepilépticos.
ESTADÍO III	REFRACTARIA	30-60 min	EE continúa a pesar del tratamiento de estadio I y II.	Benzodiazepinas dosis continuas.
ESTADÍO IV	SUPER-REFRACTARIA	> 24 h	EE continúa a pesar del tratamiento con anestésicos > 24 h	Ketamina, Magnesio, Inmunoterapia, etc.

EE (Estatus epiléptico)

Diagnóstico y monitoreo de crisis en la UCI

El electroencefalograma es una prueba diagnóstica esencial, que evidencia las crisis epileptogénicas, EEG continuo permite la detección y manejo de crisis.

Electroencefalograma continuo.- Permite un análisis de 24 horas, consumo de tiempo por parte del neurofisiólogo para la revisión, especialmente si muchos pacientes son monitorizados simultáneamente.

Electroencefalograma prolongado.- Es un estudio en menor tiempo que el continuo duración de 8 -12 horas.

Electroencefalograma de rutina.- Estudio de 45 minutos de duración.

Electroencefalograma ampliado.- Que permite la monitorización con dos electrodos.

La Sociedad Americana de neurofisiología clínica recientemente publicó una guía oficial titulada Consenso de EEG continuo en Adultos y niños críticamente enfermos:

- Alteración persistente del estado mental después de estado epiléptico convulsivo generalizado (EECG).
- Alteración del estado mental en asociación con lesión cerebral aguda supratentorial.
- Alteración del estado mental inexplicable sin evidencia de lesión cerebral aguda
- Descargas periódicas en EEG de rutina.
- Parálisis farmacológica en pacientes con alto riesgo de convulsiones.

- Eventos paroxísticos con sospecha de convulsiones para determinar naturaleza ictal o interictal de estos eventos.

Clásicamente, se describen con letras griegas los ritmos cerebrales: beta, alfa, theta y delta. Las frecuencias respectivas se expresan en ciclos por segundo o Hertz (Hz). Para un mayor entendimiento se los divide en ritmos rápidos y lentos.

- **Ritmos rápidos:** Beta, alfa.
- **Ritmos lentos:** Theta, delta.

TABLA N° 7: Interpretación de electroencefalograma

	Distribución	Características	Frecuencia	Amplitud	Interpretación	Interpretación anómala
Ritmo Beta	Frontal/Central	Forma sinusoidal Regular	>13 Hz	5-10 uV	Vigilia (Ojos abiertos)	-Tumor (ausencia de ritmos rápidos sectoriales). -Patrón ictal (rápido de bajo voltaje generalizado).
Ritmo Alfa	Occipital Parietal Temporal posterior	Forma sinusoidal Regular Polimorfa Rítmica/semirítmica	8-13 Hz	15 uV	Vigilia (Ojos cerrados) Edad: mayor edad menor voltaje.	
Ritmo Theta	Fronto central		7-4 Hz	>40 uV	-Edad: 3 meses - 5 años. -Fase 1 y 2 del sueño fisiológico. -Hiperventilación -Fatiga	
Ritmo Delta		Variable de mayor voltaje	<3 Hz	> 50 uV	-Fase 3 del sueño fisiológico.	Aparición en adultos considerar anormal

Eeg anormal

Se caracteriza por presentar dos características: patrón de actividad patológica y de características paroxísticas, caracterizados por ondas lentas generalizadas y sincrónicas bilaterales.

Actividad patológica: Puntas, polipunta, Ondas agudas, ondas lentas, complejos de ondas lentas, punta-onda, complejos de punta onda.

Paroxística: Aparición brusca en frecuencia, amplitud, y morfología diferente al patrón de base. (13)

TABLA Nº 8: Interpretación de electroencefalograma anormal

Patrón	Forma	Distribución	Intervalo entre paroxismos	Relación estado del paciente	Correlación clínica
Ondas agudas generalizadas periódicas	Ondas agudas Bi o trifásicas	Generalizadas en etapas tempranas lateralizadas	<de 2.5 seg, se acortan con el progreso de la enfermedad <1 seg.	Desvelado o en sueño	
Descargas de ondas agudas y lentas sincrónicas bilaterales y pseudoperiódicas		Difusas, bilaterales sincrónicas	5-10 seg	Se evocan con la hiperventilación o el sueño en fases tempranas	
PLEDS (Descargas epileptiformes lateralizadas pseudoperiódicas)	Polipunta, punta-onda.	Hemisféricas	1-2 seg.		Encefalopatías agudas Crisis focales.
Ondas trifásicas	De gran amplitud negativas-positivas-negativas	Bilaterales, sincrónica a predominio anterior.	1.5-2.5 Hz	Dereriro de conciencia	Encefalopatías tóxicas o metabólicas.
Ondas lentas pseudoperiódicas temporales	Ondas mixtas agudas o trifásicas, similar a PLEDS	Temporales	1-4 seg.	Deterioro de conciencia	
Paroxismo-supresión	Paroxismos alternados con aplanamiento del trazo	Bilaterales sincrónicas y asincrónicas	Variable	Coma	Encefalopatía severa y difusa, frecuentemente anoxia

Conceptos básicos de electroencefalografía, Dr. Marlon Igor Martínez barros, 2006

TABLA N° 9: Hallazgos electroencefalográficos en diferentes tipos de crisis epilépticas

Tipo de crisis	Hallazgos EEG
Crisis Generalizadas	Brotos generalizados de complejos. Punta-onda lenta de 2.5-3.5 Hz.
Crisis de ausencias	Polipunta-Onda Lenta.
Ausencias atípicas	Brotos de paroxismo. Punta-Onda lenta de 1.5 a 2.5 Hz bilaterales.
Crisis mioclónicas	Ondas agudas polifásicas. Puntas múltiples. Punta-onda lenta. Polipunta-onda lenta.
Crisis Clónicas	Puntas múltiples. Punta-onda lenta. Polipunta-onda lenta.
Crisis Tónicas	Ondas agudas y ondas lentas
Crisis Tónico-clónicas	Aplanamiento súbito del ritmo de base seguido por actividad rápida difusa, con incremento de amplitud (típico patrón epileptiforme).
Crisis Rolándicas	Polipunta en región centro-temporales

Conceptos básicos de electroencefalografía, Dr. Marlon Igor Martínez Barros, 2006

Estadío I. Estado Epiléptico inicial (5-10 minutos)

Si bien el tiempo para considerar un estatus epiléptico es de 30 minutos, se la ha dividido en tres fases para el inicio del FAE, en la fase inicial comprende desde 5 minutos- 10 minutos, en el cual se debe instaurar un tratamiento con fármacos benzodiazepínicos como primera línea (Tabla 22).

El Diazepam está a la cabeza de los benzodiazepínicos sino se controla la crisis en un rango de 10 minutos, se continúa con una segunda dosis de la benzodiazepina anteriormente utilizada.(14)

TABLA N° 10: Fármacos de primera Línea utilizados en el manejo del estado epiléptico convulsivo inicial.

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de las BZD en los estados epilépticos convulsivos.					
BENZODIAZEPINAS	Adultos Dosis inicial - Dosis máxima de choque	Velocidad máxima de administración	Tiempo de control de las CE	Duración - efecto	Presentación
DZP	Niños: 0,1-0,3 mg/kg iv lenta. Adultos: 5-10 mg//20mg	2-5mg/min	1-3 min	10-30 min	10mg/2ml
MDZ	10 mg	2mg/min	1-1,5 min	10-30 min	Amp. 15mg/ 3 ml, 50 mg/10 ml.
LZP*	2-4 mg//10 mg	2mg/min	6-10 min	12-24 h	-

No comercializados en Ecuador (iv). DZP (Diazepam), MDZ (Midazolam), CZP (Clonazepam), LZP (Lorazepam). (Guía diagnóstica y terapéutica de la sociedad Española de Neurología, 2012)

Estadío II. Estatus epiléptico establecido (10-30 minutos)

Si después de la utilización de las benzodiazepinas no conseguimos control del estatus epiléptico convulsivo, se utiliza fármacos de segunda línea como Fenitoína a la dosis recomendada, el Ácido Valproico, Levetiracetam, Lacosamida suele indicarse en casos refractarios, las drogas administradas deben ser intravenosas.

TABLA N° 11: Fármacos de segunda Línea utilizados en el manejo del estado epiléptico convulsivo establecido.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA				
FAE	Dosis inicial	Tiempo de control de las CE	Dosis de mantenimiento	Presentación
PHT	15-20 mg/kg (50 mg/min)	10-30 min	4-6 mg/kg/día (a las 12 h de dosis inicial)	Amp. 250 mg/5 ml.
VPA	25-45 mg/kg (4-6 mg/kg/min)	10-15 min	0,5-1 mg/kg/h (a la 1/2 h de dosis inicial)	Amp.500mg/5ml.
FB	10-20 mg/kg (100 mg/min)	20-30 min	2-4 mg/kg/día (a las 12-24 h de dosis inicial)	Amp. 120mg/2ml.
LEV	20 mg/kg (3.000 mg/bolo)	15 min	20-30 mg/kg/día (a las 12 h de dosis inicial)	Amp. 500mg/5 ml
LCS	200-400 mg/bolo	3-5 min	200 mg/12 h (a las 12 h de dosis inicial)	Amp. 100 mg/10ml

FAE (Fármacos antiepilépticos), PHT (Fenitoína), VPA (Ácido Valproico), FB (fenobarbital), LEV (Levetiracetam), LCS (Lacosamida). (Guía diagnóstica y terapéutica de la sociedad Española de Neurología, 2012).

Estadío III. Estado epiléptico refractario (> a 30 minutos).

Es aquel que dura más de 30 minutos y que no responde a los fármacos de primera línea (benzodiacepinas), ni a la segunda línea (drogas antiepilépticas), y que requieren ingreso a UCI.

Se recomienda la inducción al coma anestésico con Fármacos no barbitúricos (Propofol, Midazolam) y barbitúricos como (Tiopental), cada

vez se utiliza menos el Tiopental, el objetivo es actuar sobre el receptor GABA (Gamma- Amino-butírico), a continuación se mencionan pautas terapéuticas para este tipo de estatus.

TABLA N° 12: Fármacos utilizados en el Estado epiléptico refractario

Pautas de administración y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos en los estados epilépticos refractarios.					
Fármaco	Dosis inicial	Ritmo de infusión	Dosis de mantenimiento	Nivel en EE.	Presentación
Midazolam	0.2-0.3 mg/kg en bolo	4mg/ 2 min	0.5-2 mg/kg/hora	0.2-1 µg/ml	Amp. 15mg/ 3 ml, 50 mg/10 ml.
Propofol	1-2 mg/kg en bolo	<i>lento</i>	1-5 mg/kg/hora 30-80 mcg/Kg/min	-	1% Amp. 10mg/ml (200 mg/20ml). 2% Amp. 20 mg/ml (1000 mg/50 ml)
Tiopental	2-7 mg/kg IV lento (100-200 mg en bolo), seguido de 50 mg cada 2-3 minutos hasta control de CE.	30 seg.	0.5-5 mg/kg/hora	25-50 µg/ml	Amp. 1000 mg/50ml

(Guía diagnóstica y terapéutica de la sociedad Española de Neurología, 2012).

Estadío IV. Estado epiléptico super-refractario (> a 24 horas).

Es aquel que dura más de 24 horas sin que responda a los fármacos sedantes.

Estudios experimentales sugieren, que posterior a las crisis continuas los receptores GABAA son internalizados en vesículas, y los receptores N- Metil-D-Aspartato (NMDA) son externalizados, de ahí la importancia de poder brindar terapéutica capaz de actuar sobre estos receptores.

TABLA Nº 13: Fármacos utilizados en el Estado epiléptico super-refractario

FÁRMACOS DE ESTADÍO SUPER-REFRACTARIO				
Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética en los estados epilépticos super-refractario.				
	<i>Dosis inicial</i>	<i>Dosis de mantenimiento</i>	<i>Tiempo de control de las CE</i>	<i>Presentación</i>
Ketamina	1-2 mg/Kg IV	0.6 -10 mg/Kg/h	1-3 min	Amp. 500 mg/10ml
Magnesio	4 g bolos IV	2-6 g/h IV	1-1,5min	Amp. 1g/ 10 ml.
Inmunoterapia:				
Metilprednisolona	1000 mg x 3 días	1 mg/Kg/día x 1 semana		Amp.125 mg
Inmunoglobulina	0.04 mg/Kg/día	2mg/Kg de dosis acumulada x 5 días		
Plasmaferesis	3-5 ciclos			
Otros: Hipotermia, dieta cetogénica				

Ketamina: La ketamina comenzó a ser utilizada en la práctica clínica a partir de 1970. El descubrimiento del receptor N- Metil D- Aspartato (RcNMDA) (Foster &Fagg, 1987) y su relación con las vías del dolor y la plasticidad neuronal renovaron el interés por la ketamina como agente analgésico, gracias a su acción como antagonista no competitivo sobre el receptor NMDA.

El receptor de NMDA forma un grupo de subreceptores del neurotransmisor excitador L-glutamato, sobre los cuales la ketamina también ejerce un efecto antagónico. (15)(16)

Si bien el manejo de estatus epiléptico refractario y super-refractario se sustenta principalmente en el uso de fármacos tales como benzodicepinas, propofol o barbitúricos, a medida que se prolonga se

reducen el número de receptores GABAA disponibles por endocitosis en la periferia; lo que explicaría la necesidad de dosis más elevadas de fármacos que actúan en este receptor para obtener algún tipo de respuesta. En contraste los receptores de NMDA aumentan en la periferia por lo que fármacos como la ketamina han ido demostrando en los últimos años, que podrían ser una alternativa terapéutica.

La principal ventaja de su uso radica en la seguridad cardiovascular que posee cuando se compara con drogas como el propofol y los barbitúricos; el uso temprano permite el cese de las crisis con menor impacto hemodinámico en forma de hipotensión y necesidad de vasopresores. (17)

Los efectos asociados a otros fármacos pueden ser evitados con el uso de ketamina, como el síndrome por infusión de propofol una complicación grave asociada al uso de este fármaco (propofol), dosis dependiente que se presenta con el uso a dosis por encima de 50-80 mcg/Kg/min. Estas dosis son comunes en el manejo del estatus hiperrefractario. El midazolam y sus metabolitos podrían tener como consecuencia un efecto sedante prolongado aún habiendo sido discontinuado, lo que se asocia a mayor estancia, mayor cantidad de días de ventilación mecánica y mayor riesgo de infecciones.(18)

En resumen, por su mejor perfil de seguridad, su acción anti NMDA y su efectividad para el control de las crisis, la ketamina se ha posicionado como una alternativa atractiva para el manejo del estatus epiléptico refractario y super-refractario.

Magnesio:

El sulfato de magnesio ha sido utilizado en el manejo del estatus epiléptico desde 1901, sin embargo no es un fármaco en apogeo; es parte del esquema de pacientes con crisis convulsivas por eclampsia.

En condiciones de reposo el Receptor NMDA está bloqueado por el magnesio y su activación por sustancias excitatorias (aspartato o glutamato), por lo tanto se presume que dicho fármaco tendría un efecto benéfico como parte del esquema alternativo.

Inmunoterapia:

El estatus epiléptico super-refractario sin una causa clara podría ser debido a enfermedades inmunológicas con anticuerpos dirigidos contra elementos neuronales (anticuerpos anti-NMDA), lo cual podría explicar la persistencia de la crisis.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Varios factores influyen en la atención del paciente crítico, como la polifarmacia, la farmacocinética y la implementación de una variedad de intervenciones no farmacológicas, pueden conducir a interacciones entre medicamentos y riesgo elevado de toxicidad por drogas, niveles séricos subterapéutico. (1). La selección idónea farmacológica de antiepilépticos, involucra diversos mecanismos de acción, un fármaco podría tener un solo mecanismo de acción, otros múltiples, e incluso en algunos se desconoce. (19)

Farmacocinética

Múltiples factores afectan la absorción intestinal como disminución del flujo sanguíneo, atrofia intestinal, dismotilidad e interacción con nutrición enteral, llevando a la necesidad de administración intravenosa. Situaciones como acidemia acompañado de falla renal, pudieran afectar el estado iónico de múltiples drogas, de tal forma que puede verse afectada su penetración a través de la membrana lipofílica como la barrera hematoencefálica.

Las drogas hidrofílicas son afectadas por el volumen de distribución y la hipoalbuminemia también son factores que afectan a los fármacos unidos a albúmina, aumentando la fracción libre.

La hipotermia podría reducir el aclaramiento de muchos fármacos mediados por CYP 450 (tales como fenitoína o propofol) entre 7 y 22% por cada grado debajo de 37.

Para los pacientes con Terapia de reemplazo renal la frecuencia, tipo y duración de las sesiones deberían ser analizadas.

TABLA N° 14: Mecanismo de acción drogas antiepilépticas

Drogas antiepilépticas	Mecanismo de acción
Ácido Valproico	Bloqueo canales de sodio postsináptico, y de canales de calcio presináptico, inhibidores de GABA transaminasas.
Carbamacepina	Bloqueo canal de Na ⁺
Clobazam	Potenciación GABA _A
Clonazepam	Potenciación GABA _A
Diazepam	Potenciación GABA _A
Fenitoína/fosfenitoína	Bloqueo canal de Na ⁺
Lacosamida	Bloqueo canal de Na ⁺
Lamotrigina	Bloqueo canal de Na ⁺
Levetiracetam	Modulación SV2A
Lorazepam	Potenciación GABA _A
Midazolam	Potenciación GABA _A
Pentobarbital	Potenciación GABA _A
Topiramato	Antagonista AMPA, Bloqueo de canales de Na ⁺

GABA ácido gamma amino butírico, AMPA ácido alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 propiónico, SV2A Glicoproteína 2 A Vesícula sináptica, Na⁺ sodio.

PREDICTORES DE RIESGO/COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Signos clínicos

El impacto clínico juega un rol importante incluyendo anomalías oculares y alteración motora sutil, presentando alta sensibilidad para detección de NCSE en el registro de EEG agudo.

Antecedente

Se ha informado que la mejor tasa de supervivencia se logró cuando el EE se produce en pacientes con epilepsia establecida en comparación con los pacientes sin epilepsia previa. (20)

En un estudio observacional en el que se analizaron un total de 92 pacientes, el 31,80% con antecedentes de epilepsia no tuvieron convulsiones después de la terminación de EE, y el 57,90% de los pacientes con epilepsia que ingresaron en CEE pasaron a tener drogoresistencia (DRE); por lo tanto se deduce que a pesar de que tienen mayor supervivencia, están vinculados a mayor DRE.(20)

En este estudio se analiza desde el 2000 al 2013, un total de 82331, de las cuales 1296 (1.6%) tuvieron solo EE, 2136 (2.6%) EE postepilepsia y 78899 (95.8%) tuvieron solo epilepsia, se analizó por grupos un EE solo (sin antecedente de epilepsia) o EE postepilepsia (antecedente de epilepsia con diagnóstico posterior de EE).(21)

Un total de 16755 de los pacientes fallecidos, 24.90% EE (n: 323), 29.2% de casos EE postepilepsia (n:624), 20% de los pacientes con epilepsia (n: 15,808). El resultado presenta una fuerte asociación de riesgo de mortalidad.(21)

Los resultados de este estudio basado en la población que compara el riesgo de mortalidad entre las personas con EE frente a la epilepsia incluyen una mayor mortalidad para las personas con EE solo y las personas con PES.(21)

Edad

En un estudio durante 9 años (desde el 2004-2012) fueron analizados un total de 12.117 pacientes con diagnóstico de estatus, en los que el 73% eran < de 60 años con una media de edad fue de 48.1 años, y el género masculino imperaba en un 65.7 %, la mayoría de los pacientes admitidos en hospitales de cuidados terciario.(22)

Los pacientes con edad > de 60 años, paciente femenino y pacientes en hospitales primarios tienen pobre pronóstico en estatus epiléptico siendo del 36.1%, 39.6% y 40.9% respectivamente.(3)

Etiología subyacente

Trauma cerebral: La presencia de crisis convulsiva en TCE se asocia a mal pronóstico, en una serie de 94 pacientes con TCE moderado a severo, un total de 21 pacientes es decir el 22.30% presentaron crisis electroencefalográficas, de los cuales 6 intercurrieron con un estatus, de los cuales la mortalidad fue del 100 %, comparando con una mortalidad del 24 % de los que no intercurrieron con estatus epiléptico, por lo que el estatus epiléptico se lo vinculó con mal pronóstico. (23)

Hemorragia subaracnoidea: La sangre actúa como estimulante inflamatorio dando origen a descargas epileptogénicas, siendo causa de pronóstico deletéreo (5). El 11.6% de las HSA cursan con crisis electroencefalográficas (9).

Evento Cerebrovascular (Ecv): Convulsiones ocurren frecuentemente después de un evento cerebro vascular, la hemorragia intracerebral predispone a mayor riesgo de convulsiones en relación con el infarto cerebral. En un estudio de 6044 pacientes con ecv 190 (3.1%) experimentan convulsiones dentro de las primeras 24 horas, siendo más frecuentes en hemorragia que en ecv isquémico.(24)

En una serie de 109 pacientes con ecv de estirpes diferentes, 21 pacientes presentaron convulsiones, 18 de los cuales (86%) intercurrieron con hemorragia intracraneal y 3 (14%) conformaron el grupo de ecv isquémico. (25) (26)

Existen factores independientes asociados a mal pronóstico en los distintos tipos de evento cerebrovasculares como: deterioro neurológico a la admisión hospitalaria, volumen > de 60 ml o más, descargas periódicas epileptiformes, descargas periódicas epileptiformes lateralizadas, descargas periódicas ictales e interictales rítmicas. (27)

Las crisis tempranas son debido a irritación cerebral por productos sanguíneos, mientras que las crisis tardías son asociadas a gliosis y área cicatricial.

Sepsis: La sepsis es un factor de riesgo considerable para convulsiones; predispone a crisis epileptogénicas en un 20% de los pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados intensivos. (12)

Post cirugía cardiaca: En una serie de 723 adultos quienes fueron sometidos a cirugía cardiaca, 12 de ellos presentaron alteraciones neurológicas, de los cuales 5 no recuperaron el nivel de conciencia, 4 tuvieron sospecha de convulsiones, y 3 tuvieron déficit neurológico. (28)

En una serie de 2578 pacientes un total de 31 que equivale a 1.20% presentaron clínica de convulsiones (28), la presencia de crisis está

asociado a mal pronóstico mortalidad se incrementa hasta en 5 veces de 6% a 29% en quienes convulsionan, con mayor complicaciones postoperatorias mayores. (10)

Duración de estatus epiléptico

Duración de crisis > de 24 horas es un factor predictivo de mal pronóstico.

En un estudio de 63 pacientes analizados en tres centros médicos académicos durante un periodo de 9 años, analizando la evolución al alta y a los 6 meses, posterior a estatus epiléptico refractario prolongado, PRSE se refiere a la persistencia de crisis o al control insuficiente 1 semana después de inducido al coma, se analiza escala funcional en la que se evidencia que el 22% intercorre con escala de Rankin modificada (mRS <3), llegando a la conclusión que la buena evolución no es inusual en PRSE, y que el resultado es directamente proporcional al tiempo de duración mRS=1 en PRSE 48 y 50 días, mRS =2 en PRSE 33 y 35 días y mRS =3 a los 31 días. El tiempo de sobrevivida media en Estatus epiléptico refractario fué de 9.59 días, mientras que en Estatus epiléptico no refractario fue de 31 días. (29)

Tipo de crisis

Mayer et al demostró que las crisis de inicio focal y no convulsivo podrían predecir una probabilidad incrementada hacia un estatus refractario > 60 min.(30)

Lesión estructural detectada por imágenes

La ausencia de imágenes patológicas en la TAC de cerebro podría predecir una gran probabilidad de buenos resultados clínicos después de PRSE. (31)

Ausencia de detección de crisis por electroencefalograma continuo

El electroencefalograma continuo es el único método disponible para la detección de crisis no convulsivas y estatus no convulsivo en pacientes neurocríticos, sin embargo, se requiere de esfuerzos técnicos y recursos personales.

El EEGc (electroencefalograma continuo), siendo una técnica útil en la visualización de descargas epileptiformes, permite una detección y manejo precoz de crisis, evitando la progresión a super-refractoriedad, disminuyendo el consumo de altas dosis de fármacos sedantes, así como el tiempo de estancia en UCI.(10)

La titulación de las dosis farmacológicas con evaluación directa del EEGc, permite mitigar los efectos adversos que conllevan el uso de altos niveles de sedantes como son la vasoplejía, depresión miocárdica, con el requerimiento de otros fármacos para mitigar dichos efectos adversos, siendo factores de impacto negativo en el pronóstico.

El EEG de rutina (dentro de 30 minutos), permite un análisis en un corto tiempo, que identifica pacientes con alto riesgo de estatus epiléptico no convulsivo.

Recientes estudios determinan indicadores que pueden ser analizados en el EEG de rutina, como predictores de NCSE, así como signos clínicos desde movimientos sutiles hasta anomalías oculares, con alta sensibilidad.

En un estudio de 85 pacientes de cuidado neurocrítico registrados desde marzo del 2012 hasta abril 2015 en una unidad de cuidado intensivos neurológico y neuroquirúrgicos se realizó EEG, en quienes el grupo de neurointensivismo tuvo sospecha de EENC, en el que se realizaron 92 registros de EEG continuo, con una mediana de 1 registro

por paciente, con un rango de tiempo entre: 5-388 h, en todos los casos se inicia dentro de las 12 horas ante la sospecha clínica de NCSE, los pacientes fueron distribuidos por grupos: (EENC) Estatus epiléptico no convulsivo, SED (Descargas epileptogénicas esporádicas), RPPIIU (patrón periódico rítmico ictal-interictal-inespecífico), y grupo control (sin crisis convulsivas).

Grupo control: pacientes sin NCEE, ni alteraciones en el eeg (SED o RPPIIU) en los primeros 30 minutos.

El 7% de los pacientes presentaron EENC, 22.40% presentaron patrones periódicos rítmicos interictales, ictales inciertos, 11% descargas epilépticas esporádicas, 60% no presentó ninguna descarga epileptiforme durante las primeras 30 minutos de EEG.

La presencia de signos clínicos ($p=0.004$), y patrones periódicos rítmicos ictales, interictales inciertos ($p< 0.001$), los cuales fueron predictores para el desarrollo de EENC en EEGS subsecuente. (32)

Retraso de abordaje clínico terapéutico

El manejo óptimo en EE, se basa en la anticipación de complicaciones médicas por la liberación de catecolaminas y el efecto adverso inducido por la terapéutica, esto se obtiene mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento precoz, por lo que un abordaje clínico terapéutico temprano juega un role crucial.(33)(34)

Duración de estatus epiléptico

El tiempo prolongado de crisis $>$ de 24 horas es considerado un parámetro de mal pronóstico.

Tipo de droga

En un estudio se reporta que el EE fue tratado apropiadamente en solo el 48 % de los pacientes (3)

La guía americana para manejo de estatus epiléptico promueve el uso de drogas intravenosas, tanto de fármacos de primera línea (benzodiazepinas), como fármacos de segunda línea (anticomiciales como fenitoina, levetiracetam, ácido valproico, etc), la ausencia de medicación apropiada podría promover la falta de tratamiento adecuado a la dosis idónea.

El tiempo de droga anestésica intravenosa continua tiene un impacto negativo en el estatus refractario. (35)

Resistencia a drogas

Definida como pobre respuesta a la medicación anticonvulsiva, debido a la selección o dosis inapropiada de FAE, y fallas en los medicamentos después de una prueba corta debido a sus efectos secundarios.

El antecedente de epilepsia, duración de crisis > de 24 horas, y las anomalías en la neuroimagen (cortical o región hipocampal) fueron predictores independientes de drogoresistencia. (20)

El EE de ≥ 24 h tiende a presentar drogoresistencia, después del inicio del SE, debido a cambios anatómicos, que conducirían a la reorganización de las redes neuronales, etc. (20)

COMPLICACIONES

Complicaciones inherentes a fármacos

Directos

Efectos adversos asociados a fármacos sedantes como PRIS (síndrome de infusión de propofol), se vieron en pacientes en quienes recibieron más de 24 horas de este fármaco y en quienes se utilizó dosis acumulada mayores a 360 mg/Kg, caracterizado por acidosis metabólica, elevación de enzimas hepáticas, rabdomiólisis y disfunción renal.

Indirectos:

Debido a que el 43 % de los pacientes con estatus intercurrentes con refractariedad, se promueve el uso de fármacos sedantes en infusión continua requiriendo que el paciente reciba asistencia respiratoria mecánica, generando complicaciones como neumonía e hipotensión, y estancia prolongada en UCI. (36)

Las complicaciones en estatus epiléptico son como resultado inicialmente de liberación masiva catecolaminérgica para compensar la gran demanda metabólica, y posteriormente por efectos adversos secundario a la terapia médica. Los efectos sistémicos acumulados debido a crisis prolongadas y terapéuticas, contribuyen a morbi-mortalidad en esta condición. La duración de crisis tiene impacto en la fisiopatología neuronal, después de 30 minutos de persistencia de crisis los mecanismos compensatorios son insuficientes para mantener la homeostasis celular y posterior a este tiempo ocurre injuria neuronal irreversible.

Como resultado de la actividad simpática paciente intercorre con (Hipertensión arterial, taquicardia, fiebre y leucocitosis), usualmente se resuelve a las 24 a 48 horas del control de crisis.

Complicaciones Neurológicas

Perfusión cerebral: El incremento de la demanda metabólica cerebral induce hipertensión arterial, y como consecuencia de ello aumento del flujo sanguíneo cerebral, para mantener una adecuada perfusión cerebral, este incremento incontrolado aumenta la presión intracraneana.(37)

Alteración de Líquido Cefalorraquídeo: Existe disrupción de la barrera hematoencefálica con alteración del líquido cefalorraquídeo vinculado a estatus epiléptico sin infección.

Edema Cerebral Citotóxico: La hipoxia genera depleción de molécula de trifosfato de adenosina, alternado la bomba sodio potasio, con pérdida de la integridad celular, y liberación de glutamato, el incremento de dicha concentración sobre-estimula en N-methyl- D-aspartato permitiendo el ingreso de calcio con daño irreversible de cadena mitocondrial respiratoria.(36)

Atrofia Cerebral Progresiva: Como resultado del estatus epiléptico se genera pérdidas de neuronas. Los episodios de EE pueden generar daño neuronal a grandes áreas del cerebro tanto en el hipocampo como en las regiones extrahipocampales.(38)

Alteraciones cognitivas: Una consecuencia seria del estatus epiléptico es la alteración del estado cognitivo. (39)

Complicaciones Metabólicas

Hiperglicemia: El estado hiperadrenérgico lleva a hiperglicemia, usualmente transitoria y bien tolerada. (37)

Gasometría Arterial: Existe un exceso de ácido láctico lo que conlleva a acidosis metabólica con anión gap elevado, lo cual usualmente resuelve de manera espontánea, cuando el ph es > 7.20 no está asociado con arritmias que comprometan la vida. La acidosis respiratoria, es un trastorno que puede instaurarse debido a incremento de la producción de dióxido de carbono por las crisis y disminución de la remoción en alveolo, secundario a la hipoventilación alveolar. (40)

Complicaciones Pulmonares

Falla respiratoria: La actividad fisiológica de la respiración podría alterarse tanto por la persistencia de crisis, como por el uso de benzodiacepinas y anestésicos.

La falla respiratoria puede ocurrir hasta en 1/3 de los episodios de estatus epiléptico y está asociado a pobre pronóstico. Múltiples factores sobrevienen incluyendo apnea, obstrucción de vía aérea, aspiración del contenido gástrico, obstrucción mucosa, edema pulmonar neurocardiogénico, contracción diafragmática asincrónica.

La entubación endotraqueal ha sido reportada en el 21% de pacientes con EE, tanto vinculados a pacientes añosos o con crisis refractaria, la mortalidad de intubación tardía es del 14%, por lo que es necesario un reconocimiento rápido y dar soporte ventilatorio ante la depresión respiratoria secundario a EE.

La actividad fisiológica de la respiración podría alterarse tanto por la persistencia de crisis, como por el uso de benzodiacepinas y anestésicos.

En un estudio comparativo en el que se analiza la depresión respiratoria del paciente tratado con benzodiacepina como el tratado con placebo, se demostró que el no tratar las crisis deprime aun más el centro respiratorio que el propio fármaco. Edema pulmonar neurogénico está presente en 1/3 de los pacientes con EE, esta complicación se presenta entre minutos a horas de generado el cuadro, las formas retrasadas se han descritos entre 12 a 24 horas de generado el cuadro. (37)

Respuesta inflamatoria: La relación entre crisis y SIR no inducida por infección es expresada por incremento del nivel de interleucinas (IL 1 beta, IL 2, IL 6, FNT- α).

Hipertermia: Los cambios en la temperatura son secundario a la actividad motora prolongada.

La hipertermia justifica intervención médica agresiva debido a la liberación de citokinas proconvulsivantes, lo que conlleva a un incremento de mortalidad. (41)

Complicación Cardíaca

La incidencia de complicaciones cardíacas EE es alta. El screening cardiovascular debería ser valorado a los pacientes admitidos a la UCI con estatus epiléptico.

Estadío temprano: La presión arterial y la frecuencia cardíaca se elevan se elevan por la liberación de catecolaminas.

Estadío tardío: Disminución del gasto cardíaco, más aún si se asocia a hipoxia y acidosis, lo cual se incrementa en casos de crisis prolongada, este cuadro se acompaña de aturdimiento cardíaco, lo que genera aumento de presiones retrogradadas de cavidad izquierda y como

consecuencia edema agudo pulmonar; menos comúnmente estos pacientes podrían presentar shock cardiogénico.

Marcadores séricos: El 63% que equivale a aproximadamente 2/3 de los pacientes con EE, demostró marcadores de injuria cardiaca, vinculado a pobres resultados, con elevación modesta de la troponina cardiaca. EKG: El electrocardiograma intercorre con cambios inversión de onda T y cambios del segmento ST no específico(40%), depresión del ST (6%), elevación ST (11%), intervalo QTc puede estar prolongado en ¼ de los pacientes.

Arritmias cardiacas en pacientes con ES ocurren en el 91% de todos los pacientes incluyen taquicardia sinusal (65.70%), bradicardia sinusal (48.60%), fibrilación y fluter atrial (20%), los ritmos potencialmente mortales como taquicardia ventricularo fibrilación ventricular (11.40%), bloqueo atrioventricular (2.9%) no son infrecuentes.

Ecocardiograma: el aturdimiento cardiaco por descarga adrenérgica conocida como miocardiopatía de Takotsubo o miocardiopatía inducida por stress, puede estar presente hasta en el 50% de los pacientes con EE, en donde visualiza un ablonamiento apical (42) y reducción de la función ventricular izquierda; hipocinesia, acinesia o discinesia del ventrículo izquierdo extendida más allá del territorio de una sola distribución coronaria, si bien el efecto directo del EE puede ser deletéreo, también fármacos como propofol o pentobarbital, pueden precipitar en falla cardiaca aguda en pacientes con falla subyacente cardiaca, en estos casos estos fármacos deberían ser evitados.

La injuria cardiaca ha sido relacionada tanto al estatus epiléptico, como a los cambios relacionados a la terapia farmacológica, podrían conllevar a disfunción cardiaca y trastornos hemodinámicos.

El EE refractario propicia el uso de fármacos anestésicos con efectos cardiotoxicos como fenobarbital, pentobarbital, y predisposición a la hipotensión debido al tiopental. Los efectos deletéreos por uso de propofol van desde falla cardiaca, acidosis metabólica, y rabdomiolisis conocido como síndrome de infusión de propofol, es importante tomar en cuenta que los factores de riesgo son tiempo (> 2 días) y concentración dependiente desde (> 5 mg/Kg/h; >80 mcg/Kg/min). (36)

Complicaciones Infecciosas

Las infecciones están presentes en el 23% de los pacientes críticamente enfermos (28), y pueden complicar hasta el 50% del EE, e incrementan la mortalidad, estancia hospitalaria, e incremento del tratamiento refractario de estatus epiléptico, en su mayoría infecciones del tracto respiratorio representando (71%) y las infecciones del tracto urinario (16%). Los factores mayormente vinculados a infecciones del tracto respiratorio son el uso de drogas anestésicas para sedación prolongada, ventilación invasiva, las cuales son capaces de incrementar el rango de infecciones desde (11% a 43%), otro parámetro a ser tomado en cuenta son las crisis subdiagnosticadas, en pacientes con alteración de conciencia(se pierde reflejo tusígeno), con riesgo incrementado de aspiración; este parámetro asociado a la contracción de la diafragma, el riesgo de aspiración está aún más incrementado; los factores vinculados con infecciones del tracto urinario son debidos a catéteres a veces por semanas o meses, aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario.

Las proteínas de fase aguda podrían ser de utilidad para identificar procesos infecciosos, sin embargo la procalcitonina está vinculada a efectos desfavorables, provocando un diagnóstico incierto de infeccioso con incremento innecesario de antibióticos como: cefalosporina de 4ta generación, imipenem y ciprofloxacina lo cual se vincula con agravación del cuadro.(43)

Complicaciones Gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales (ileo, isquemia intestinal aguda), han sido asociadas con dosis de fenobarbital, tiopental, o inhalación de anestésicos; sin embargo se ha reportado casos en los que no existe asociación con fármacos y se sospecha que el estatus tendría algún grado de impacto directo.

Daño pancreático agudo se lo ha relacionado con Estatus epiléptico se infiere que el estatus aumenta la presión intraduodenal lo cual conlleva a reflujo del contenido duodenal dentro del ducto pancreática lo cual genera daño celular.

Complicaciones Renales

No existen grandes estudios donde se analiza la disfunción renal y hepática durante el curso del estatus epiléptico, en un estudio con una cohorte de 346 pacientes, el 5,8% de los pacientes fueron diagnosticados con falla renal y hepática durante el EE.

La injuria muscular secundaria a la crisis persistente podrían desencadenar en aumento de enzimas musculares (CPK), las cuales se incrementan en las 2 a 12 horas posterior a la lesión muscular, la hidratación empírica es justificada hasta que la CPK llegue a valores normales.

La hiperpotasemia, hiperfosfatemia, e hipocalcemia, son encontrados en rabdomiolisis, principalmente en aquellos que intercurrentes con injuria renal aguda.

Existen varios factores asociados como hipovolemia y acidosis que favorecen la precipitación de mioglobina en los túbulos renales.

La hiperuricemia en el paciente con EE como consecuencia de la liberación de nucleósidos por las células musculares las cuales se convierten en ácido úrico a nivel hepático, lo cual favorece la precipitación de cristales de ácido úrico, con vasoconstricción renal, llevando a lesión renal.

Complicaciones Hematológicas

La leucocitosis es un parámetro común encontrado en más del 60 % de los pacientes con EE.

Las causas de leucocitosis pueden variar desde stress fisiológico relacionado a crisis, causa infecciosa de EE o una infección superpuesta. Posterior a historia clínica en pacientes si la etiología no es definida es necesario una punción lumbar, tomografía simple y laboratorios básicos independientemente de la presencia o persistencia de fiebre o leucocitosis.

Debido a que en EE tenemos una coexistencia alta con infecciones, el análisis debería incluir punción lumbar.

La coagulación intravascular diseminada es un enfermedad hematológica que considerándola como una rara complicación del EE, se caracteriza por alteración de los factores de coagulación con efectos sangrados, y aumento de la fibrinólisis, estos pacientes debutan con tanto con desordenes trombótico y hemorrágicos, el diagnostico se realiza ante la sospecha clínica, acompañado de alteración de estudios de coagulación (protrombina prolongada, tiempo de tromboplastina activada, hipofibrinogenemia, Dimero D, anemia y trombocitopenia) acompañado de estudio de frotis periférico en el que se visualiza presencia de esquistocitos. Las plaquetas deberían ser transfundidas para mantener un conteo $> 20 \times 10^9/l$ and $> 50 \times 10^9/l$ si hay presencia de sangrado activo

y trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular si el paciente no presenta sangrado activo o conteo plaquetario $> 30 \times 10^9/l$. (44)

EFFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS DE PRIMERA Y SEGUNDA LINEA

Fenitoína: Asociada con hipotensión severa, arritmias cardiacas. La hipotensión está presente en el 40% de los pacientes, y depende de la velocidad y volumen de infusión, es recomendado el monitoreo cardiaco durante y después de la infusión de fenitoína los efectos adversos cardiacos incluyen desde muerte, bloqueo atrioventricular de alto grado, y arresto de seno transitorio. (45)

Ácido Valproico: El beneficio sin efectos arritmogénicos ni sedantes, el principal riesgo es la hepatotoxicidad, hiperamonemia, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, sin embargo son complicaciones poco frecuentes.

Levetiracetam: Es un fármaco antiepiléptico bien tolerado, con efectos sedantes a altas dosis, sin efectos adversos tempranos significativos.

Lacosamida: Mareo y sedación de leve a moderado, efectos adversos cardiacos se presentan a altas dosis.

DROGAS ANTIEPILEPTICAS DE TERCERA LINEA

Midazolam: Tienen un gran volumen de distribución y se acumula en tejidos periféricos, siendo más marcado en pacientes mayores, con disfunción renal y hepática, pacientes obesos o en quienes reciben inhibidores CYP3A4.

Propofol: Los efectos adversos vinculados al propofol incluyen desde hipotensión por vasodilatación periférica, como depresión miocárdica, si bien el riesgo de PRIS síndrome por infusión de propofol causa acidosis láctica, rabdomiolisis, hiperpotasemia, falla renal, y colapso cardiovascular, vinculada con dosis de $> 80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y tratamiento $>$ de 48 horas y el uso de vasopresores, esteroides y dieta cetogénica, con una incidencia baja del 1%, pero con alta mortalidad del 30%.

RECURRENCIA DE CRISIS

Otro estudio de cohortes también mostró que en el caso de SE, una duración mayor sugiere un mayor riesgo de epilepsia posterior [26].

ESTANCIA PROLONGADA

Estadía en hospitales en estadísticas internacionales fue de 28 días.

MORTALIDAD

Supervivencia es más del 55 % en (EER), son dados de alta desde UCI a los 20 días.

El rango de mortalidad para EENR fue de 18.20%, EER 20%, EESR 45.50%. (46)

Sin embargo la mortalidad ha disminuido con la hipótesis de que esto podría ser consecuencia de un reconocimiento temprano del EE no convulsivo y un tratamiento más precoz, más agresivo y más eficaz.(47)

SCORE PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD

El score predictor de morbilidad utilizado en la actualidad es el STESS (Score de severidad de Estatus epiléptico), que analiza variables como edad, tipo de crisis, nivel de conciencia a la admisión y antecedente previo de epilepsia, cuyo punto de corte es 3, >3 es predictor de resultado desfavorable tanto de estado neurológico como mortalidad (48) (49)(50)

La correlación con APACHE, y SOFA no demostró superioridad sobre STESS. En 184 pacientes analizados en un estudio desde 2011 al 2016, el 33 % retornó al estado basal, de los pacientes que no regresaron al estado basal presentaron un alto valor de STESS como predictor desfavorable (discapacidad como secuela). (47) El APACHE revela fuerte asociación con muerte.(51)

La SCG (Escala de coma de Glasgow) en una análisis multivariado demostró que un SCG < de 12 y un incremento de STESS tienen una fuerte asociación con el no retorno a estado basal.

Con el advenimiento de otros métodos diagnósticos surgen otros scores como el EMSE, que a diferencia del STESS analiza el electroencefalograma. (52)

CAPITULO III

DISEÑO METODOLÓGICO

MATERIALES

Lugar de investigación

Hospital Luis Vernaza, ubicado en la ciudad de Guayaquil av. Loja y Escobedo, provincia del Guayas país Ecuador.

Periodo de investigación

Comprendió desde Octubre del 2016 hasta Octubre del 2018.

Recursos empleados

- Hospital del Luis Vernaza:
- Análisis clínico por el personal médico de Terapia intensiva.
- Tomografía axial computarizada
- Resonancia magnética nuclear
- Electroencefalograma rutinario
- Exámenes de laboratorio amonio, electrolitos, gasometría arterial, lactato, enzimas musculares, glucosa, urea, creatinina, perfil hepático.
- Neurofisiólogo para interpretación de electroencefalogramas.

UNIVERSO Y MUESTRA

El universo consta de 125 pacientes evaluados en el área de Terapia intensiva, con diagnóstico presuntivo de estatus epiléptico (crisis

tónico clónica generalizada, y pacientes con estigmas sutiles de crisis acompañado de descargas epileptiformes evidenciados por electroencefalograma), evaluándose etiologías de causas estructurales y no estructurales del sistema nervioso central, de los cuales fueron excluidos 18 pacientes, quedando una muestra de 106.

MÉTODO

Diseño y tipo de investigación

Se trata de un diseño no experimental de tipo descriptivo, prospectivo.

Para las correlaciones se utilizó en caso de variables normalmente distribuidas el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que en aquellas no normalmente distribuidas el Tau_ B de Kendall.

Modelos de supervivencia que se utilizaron fueron: Cox, proporcional, hazards y Kaplan Meier; para diferencia de medias T de Student, y para diferencia de medianas Kruskal Wallis. Chi-cuadrado y el Test de Fisher fueron usados para variables cualitativas.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos, con diagnóstico presuntivo de estatus epiléptico, mayores de 17 años, que cumplan criterios de estatus epiléptico convulsivo o no convulsivo acorde a los criterios de London.

Se excluyeron: menores de 17 años, crisis o deterioro neurológico que no pudieron ser correlacionados con electroencefalograma, o que el deterioro pudiera ser atribuido a otra causa que no sea descarga epileptogénica.

Procesamiento y análisis de información

Para la realización de esta investigación se recolectó información del sistema informático Servinte del HLV y también información de las siguientes escalas:

- Criterios de estatus epiléptico convulsivo (ILAE)
- Criterios de estatus epiléptico no convulsivo (escala de London) anexo # 1
- Evaluación del estado neuro-funcional (escala de Rankin modificado) anexo# 2
- Evaluación del estado cognitivo (STESS) anexo# 3

Una vez realizada la recolección de datos, se registró en una base de datos gestionada en FileMaker, se procedió a usar el software SPSS versión 21.0 para procesamientos de dicho registro.

TABLA Nº 15:

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVO	VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSION	ESCALA
Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con estatus epiléptico en sus diferentes estadios.	Variables epidemiológicas	SEXO: El sexo es un conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos	Sexo biológico	1.Masculino 2.Femenino
		EDAD: La <i>edad</i> es el período en el que transcurre la vida de un ser vivo	Número de años cumplidos	20 - 30 31 - 40 41 y 50 > a 51 años
		ESTANCIA HOSPITALARIA: Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el egreso de un paciente en un centro hospitalario.	Días transcurrido desde fecha de ingreso a fecha de egreso	Fecha de ingreso Fecha de egreso
	Variables clínicas	Etiología Causa o razón que precipita una enfermedad.	Nominación causal	-Lesión estructural Neurológica. -Etiología extraneurológica. -Idiopática
		Antecedente: Factores que anteceden en espacio o persona que se toma como referencia.	Factores comorbidos asociados.	-Con epilepsia previa -Estatus epiléptico de novo.
Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con estatus epileptico.	Variables Clínico-electrofisiológicas	Tipo de estatus Clases de estatus epiléptico en base al tiempo.	Categorías de estatus epiléptico	-Inicial (< 10 min) -Establecido (< 30 min) -Refractario (>60 min) -Superrefractario (>24 horas)
Determinar las principales complicaciones asociadas a fármacos antiepilépticos y sedantes.	Variables clínicas	Complicaciones Estado negativo que repercute al compromiso clínico basal.	Efectos adversos	-Complicaciones Neurológicas del estatus -Complicaciones Extraneurológicas

ASPECTO ÉTICO Y LEGAL

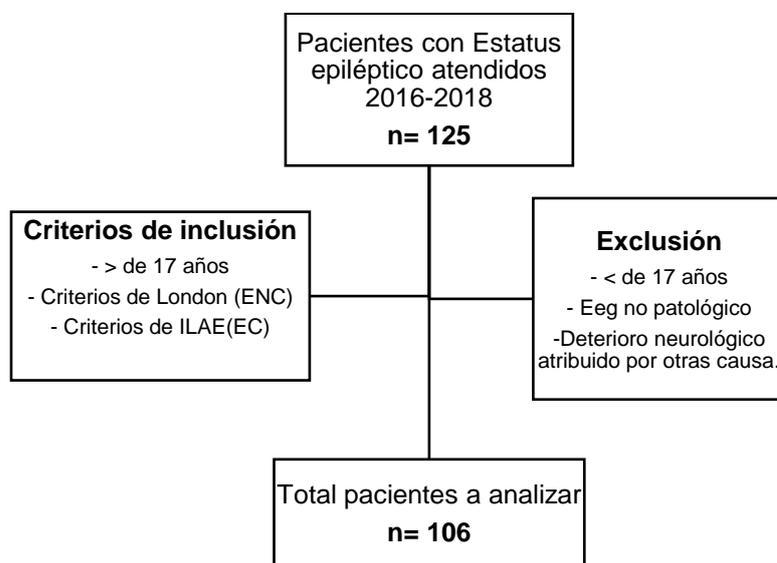
Se solicitó autorización a los directivos del Hospital Luis Vernaza para realizar recolección de datos a partir de la historia clínica de los pacientes, almacenada en sistema Servinte, la Liga internacional contra la epilepsia ILAE es una entidad encargada de la investigación de crisis convulsivantes y no convulsivantes, distintas entidades como la (SAN) Sociedad Americana de Neurología en conjunto con la (SEN) Sociedad española de neurología, han estudiado de forma ardua esta patología, por lo que la principal justificación para este trabajo investigativo es la provisión de una herramienta para la detección oportuna del estatus epiléptico, de sus factores precipitantes y de aquellas condiciones relacionadas con un pronóstico deletéreo.

CAPITULO IV

RESULTADOS

La población total constó de 125 pacientes con diagnóstico presuntivo de Estatus epiléptico, ingresados a la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital “Luis Vernaza”, fueron incluidos pacientes mayores de 17 años, que cumplieron criterios de estatus epiléptico convulsivo o no convulsivo acorde a los criterios de London, y fueron excluidos menores de 17 años, con estigmas sugestivos de crisis no convulsivantes, que no puedan ser correlacionados con electroencefalograma, o que el deterioro neurológico sea atribuido por otra causa que no sea descarga epileptogénica; obteniendo un total de 106 pacientes a analizar. **Gráfico 3º**

GRÁFICO Nº 3: Selección de la muestra para el análisis de Estatus epiléptico.



ILAE (Liga Internacional contra la epilepsia), ENC (Estatus no convulsivo), EC (Estatus convulsivo), EEG (Electroencefalograma).

Se analizaron 106 pacientes con una distribución por género masculino n=65 (61%), femenino n=41(39%); la media de edad es de 38

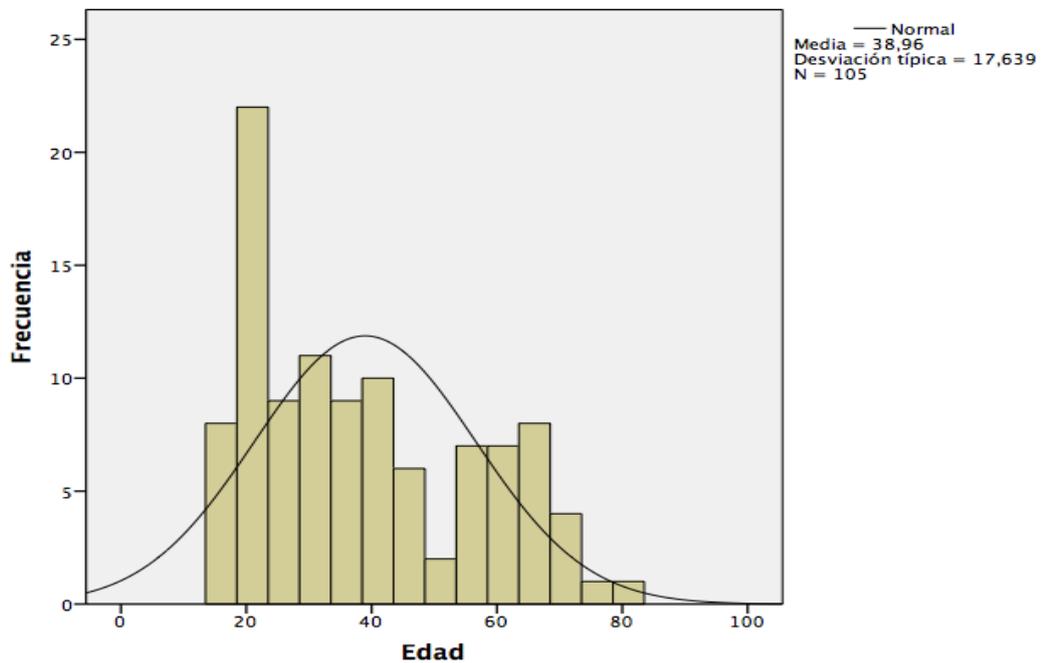
años con una DE +- 17.6. **(Gráfico 4)** Acorde a la clasificación por etiología las más frecuentes se atribuyen a trauma (34.90%), neuroinfecciones (18.90%), ictus (12.30%) y encefalopatías (11.30%) (Sepsis/anóxica). El tipo de crisis más frecuente fue de tipo no convulsivo (53,80%) diagnosticado por criterios de London, seguido por crisis tónico clónico generalizada (40,60%) diagnosticada por criterios según ILAE **(Gráfico 5)**; con una mortalidad de 50%, n=(53). La mediana de estancia en Uci fue de 33 días. **(Tabla 16)**.

TABLA Nº 16: Caracterización epidemiológica de los pacientes con Estatus

Edad	Rangos	n (%)	Media/ DE
	< 65 años > 65 años	99 (93.3 %) 7(6.6%)	38, +- 17.6
Sexo	Género	n (%)	
	F M	41(39%) 65(61%)	
Antecedentes	Rangos	n (%)	
	Epilepsia previa Estatus de novo	4 (3.9%) 102 (96%)	
Etiología	n	%	
Autoinmune	7	6,5	
Cese de FAE	1	0,9	
Encefalopatía	12	11,3	
Fármacos	4	3,8	
HSA	2	1,9	
Ictus	13	12,3	
Idiopática	8	7,6	
Infeciosa	20	18,9	
Trauma	37	34,9	
Tumor	2	1,9	
Tipo de crisis			
No convulsivo	57	53,8	
Parcial simple - parcial compleja o mioclonía	6	5,7	
Tónico clónica generalizada	43	40,6	
Estancia	Mediana	Desviación estándar	
	33	+- 25	
Outcome	Vivos n(%)	Muertos n(%)	
	53 (50%)	53 (50%)	

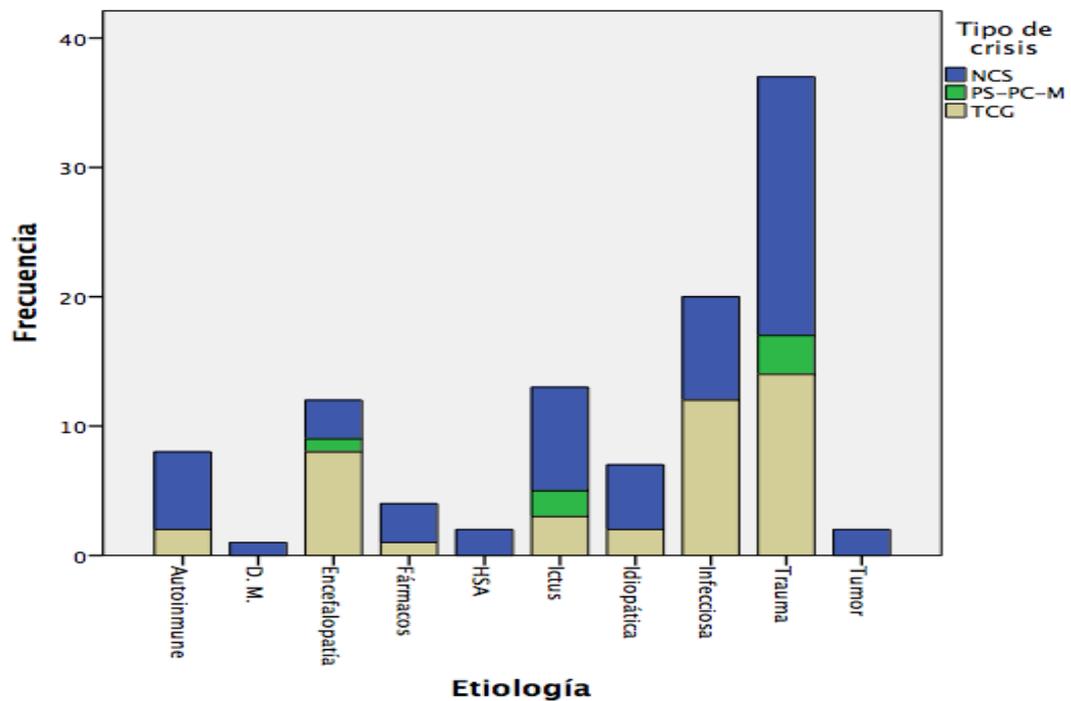
Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza. FAE (Fármaco anti-epiléptico), HSA (Hemorragia subaracnoidea).

GRÁFICO Nº 4: Distribución por Edad



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO Nº 5: Distribución de etiología acorde a tipo de crisis



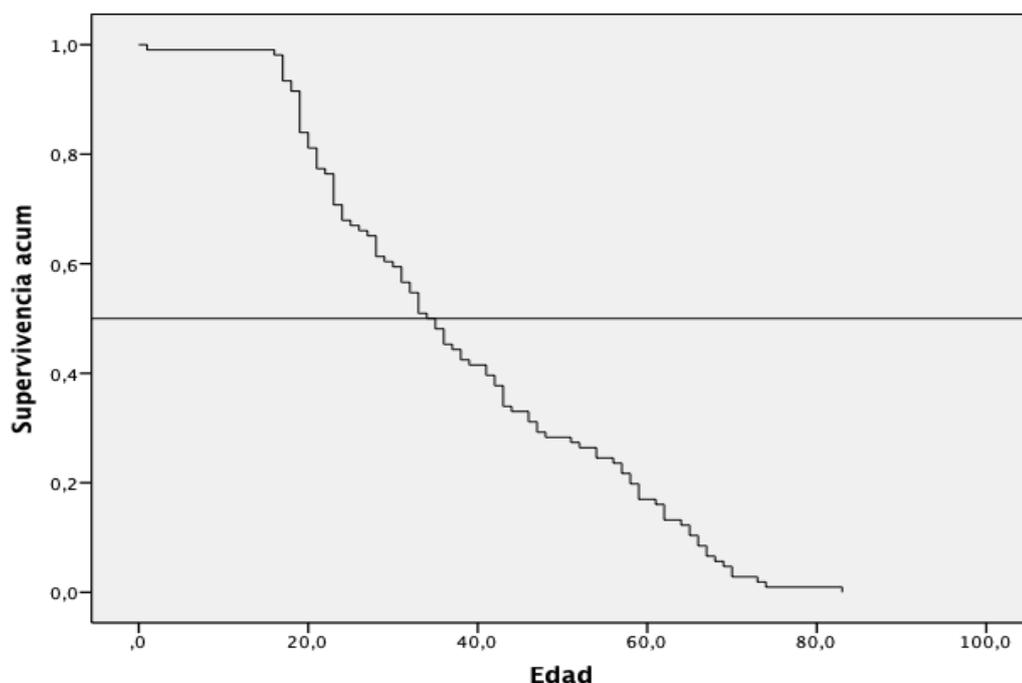
Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

NCS (Estatus epiléptico no convulsivo), PS(parcial simple), PC (parcial compleja), M(mioclonías), TCG(Tónico-clónico generalizada), D.M. (Deprivación de medicamentos), HSA (Hemorragia subaracnoidea).

FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO

En la valoración de la edad como factor de riesgo, existe una correlación positiva entre pronóstico, medido con la escala modificada de Rankin y edad. A mayor edad peor pronóstico ($p < 0.05$). En lo que respecta a mortalidad, se encontró que a mayor edad se incrementa riesgo de mortalidad, como lo muestra el modelo de supervivencia de Cox utilizado para este propósito. **(Gráfico 6)**

GRÁFICO Nº 6: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por edad



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

Fue analizada la muestra buscando alguna relación entre morbilidad y mortalidad con etiología. La causa de estatus epiléptico más asociada a mortalidad fue el trauma, seguida de infecciones del sistema nervioso central y encefalopatías principalmente asociadas a sepsis y a anoxia post paro cardiocirculatorio. La gravedad de la lesión anatómica medida con la escala de Marshall y el pronóstico reflejado en el Rankin, presentan

una correlación positiva, pero no alcanza significancia estadística, a mayor Marshall peor Rankin como score clínico $p > 0.05$. (Tabla 17 y 18)

TABLA Nº 17: Relación entre Rankin (Score neuro-funcional) y Marshall.

Correlación de Pearson

		rankin	marshall
rankin	Correlación de Pearson	1	,272
	Sig. (bilateral)		,114
	N	35	35
marshall	Correlación de Pearson	,272	1
	Sig. (bilateral)	,114	
	N	35	35

Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

TABLA Nº 18: Relación entre Rankin (Score neuro-funcional) y Marshall.

Correlación de Tau_b de Kendall

			rankin	marshall
Tau_b de Kendall	rankin	Coefficiente de correlación	1,000	,215
		Sig. (unilateral)	.	,069
		N	35	35
	marshall	Coefficiente de correlación	,215	1,000
		Sig. (unilateral)	,069	.
		N	35	35

Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

En general, no se encontró diferencia en riesgo de mortalidad ni de mal pronóstico cuando se estratificó la muestra por etiología; sin embargo el poder estadístico para encontrar una diferencia en este punto no es suficiente por efecto del tamaño de la muestra. (Gráfico 7)

Entre los factores de riesgo tanto para mortalidad como para mal pronóstico más estudiados está el tipo de crisis, si es tónico – clónica

generalizada (TCG), un estatus epiléptico no convulsivo (NCS) y crisis parciales simples o compleja o mioclonías (PS PC M). **(Gráfico 8)**

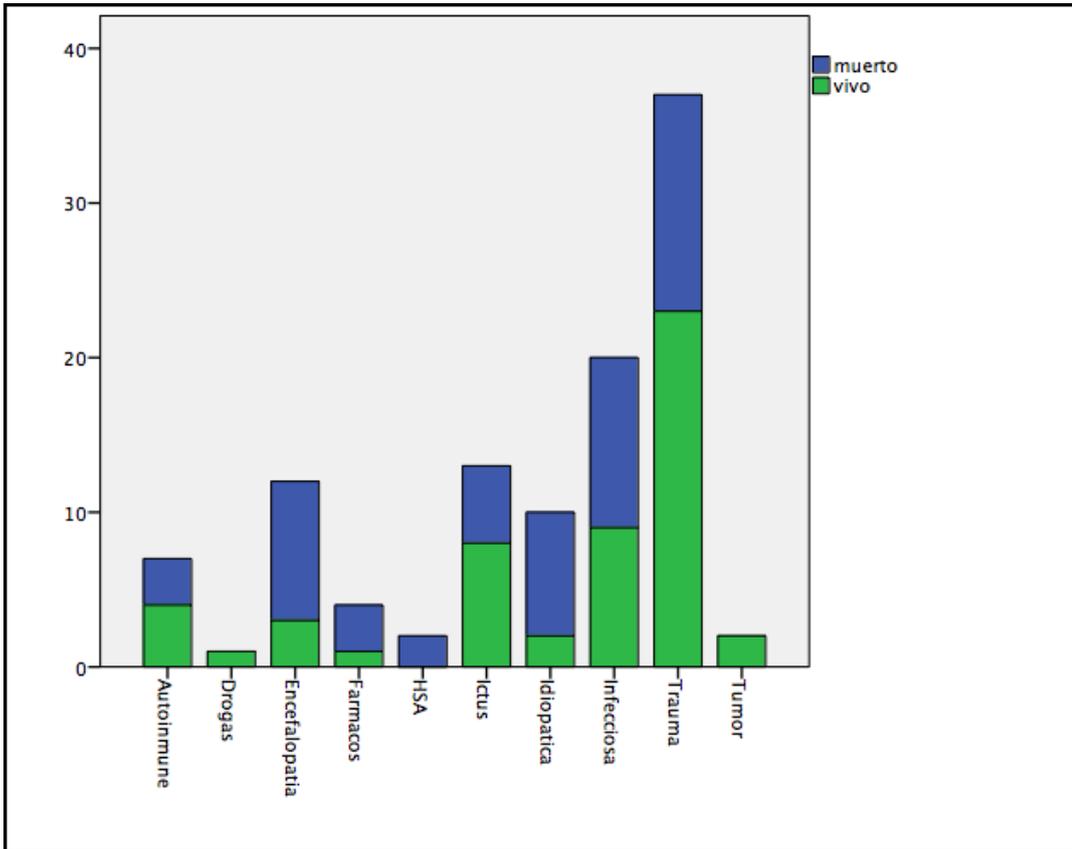
Se compararon las medianas de mRankin en la muestra estratificada por tipo de crisis, no encontrándose diferencia significativa entre los distintos grupos. Así mismo cuando la estratificación es por la presencia o no del antecedente de epilepsia **(Gráfico 9)**, tampoco se encontró diferencia en el pronóstico medido por la escala modificada de Rankin. **(Tabla 19)**

TABLA N° 19: Mortalidad por etiología, tipo de crisis y antecedentes de epilepsia

		Outcome			
		Muerto 53(50%)		Vivo 53(50%)	
		N	%	N	%
Etiología	Autoinmune	3	42,9%	4	57,1%
	Drogas	0	0,0%	1	100,0%
	Encefalopatía	9	75,0%	3	25,0%
	Fármacos	3	75,0%	1	25,0%
	HSA	2	100,0%	0	0,0%
	Ictus	5	38,5%	8	61,5%
	Idiopática	5	62,5%	3	37,5%
	Infeciosa	11	55,0%	9	45,0%
	Trauma	14	37,8%	23	62,2%
	Tumor	0	0,0%	2	100,0%
Tipo de crisis	No convulsivo	24	42,1%	33	57,9%
	Parciales	3	50,0%	3	50,0%
	Tónico - clónicas	25	58,1%	18	41,9%
Antecedente de epilepsia	No	46	51,7%	43	48,3%
	Si	6	35,3%	11	64,7%

Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

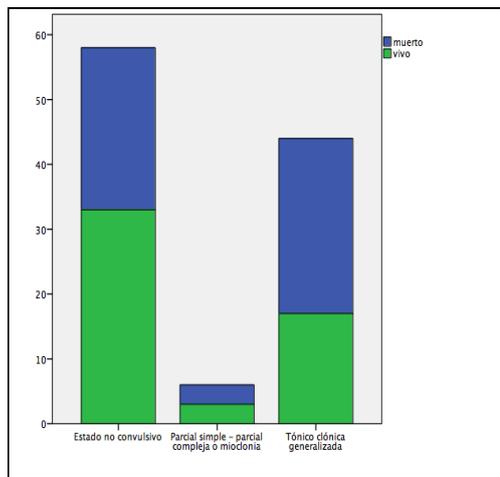
GRÁFICO N° 7: Distribución de etiología y mortalidad



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO N° 8

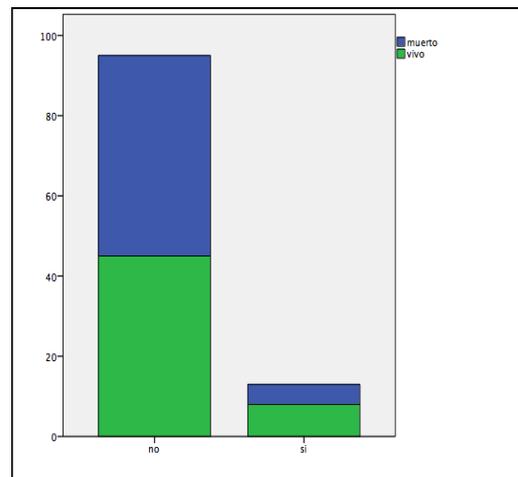
Distribución de tipo de crisis y mortalidad



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO N° 9

Distribución de antecedentes y mortalidad



En lo que concierne a factores de riesgo de mortalidad y morbilidad modificables, se encuentran aquellos relacionados al manejo del estatus. Se analizaron la influencia que pudiera tener la droga anticomicial elegida o el retraso en el inicio de la sedación. La selección de alguno de los 3 fármacos: ácido valproico, levetiracetam o fenitoína, no representó un incremento en el riesgo de mortalidad ni de morbilidad sin embargo el tamaño de la muestra previene la significancia estadística (**Tabla 20**).

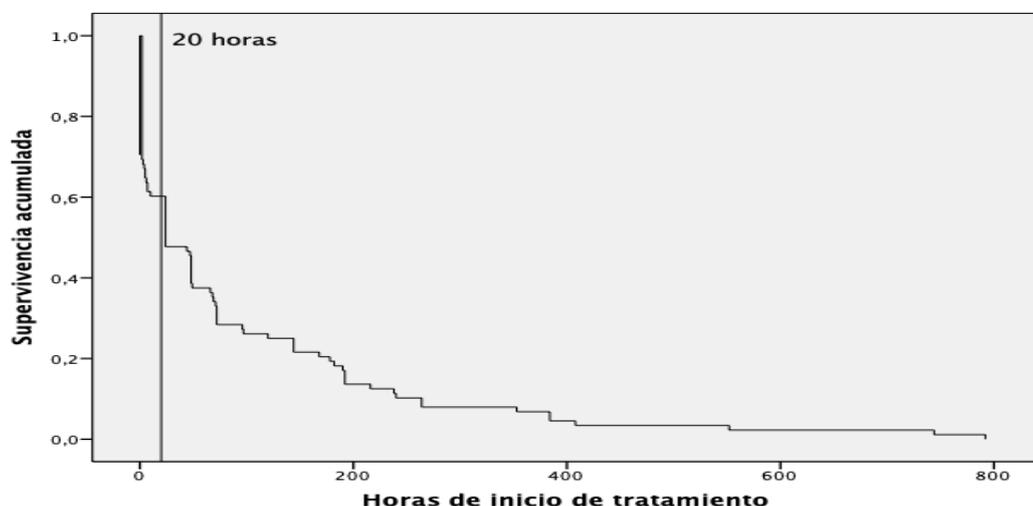
TABLA N° 20: Tipo de fármaco antiepiléptico acorde a tipo de crisis

		Outcome			
		Muerto		Vivo	
		N	%	N	%
Ácido valproico	ENC	8	40,0%	12	60,0%
	PS-PC-M	1	50,0%	1	50,0%
	TCG	6	54,5%	5	45,5%
Fenitoína	ECN	9	37,5%	15	62,5%
	PS-PC-M	1	50,0%	1	50,0%
	TCG	13	56,5%	10	43,5%
Levetiracetam	ECN	7	53,8%	6	46,2%
	PS-PC-M	1	50,0%	1	50,0%
	TCG	5	71,4%	2	28,6%

Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

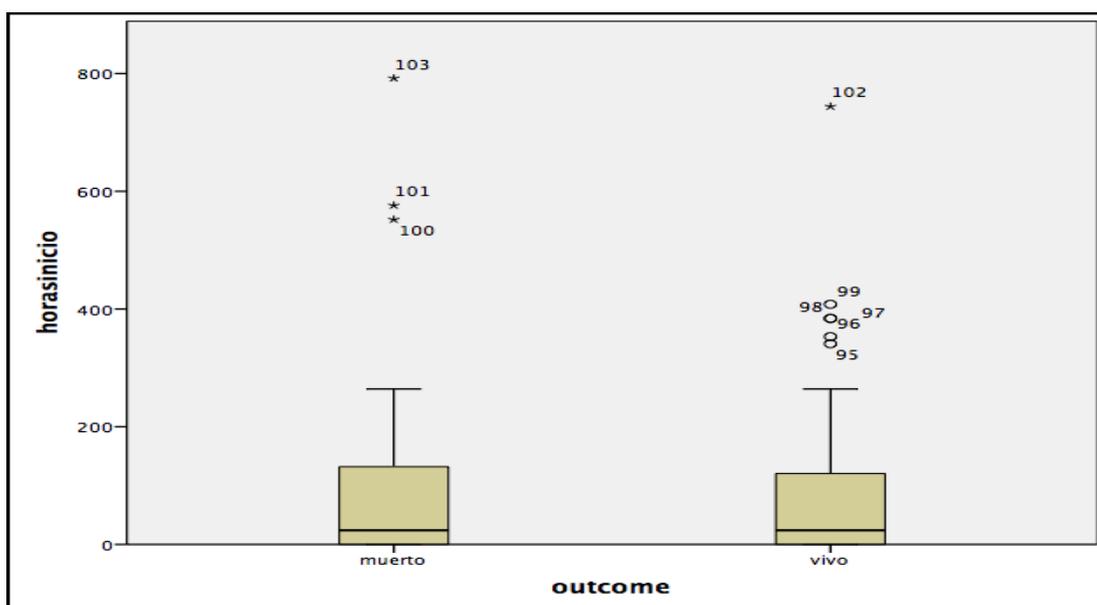
En cuanto al tiempo desde la primera crisis y el inicio del tratamiento, se pudo observar que el retraso del abordaje terapéutico disminuye la supervivencia, más aún cuando este tiempo es mayor a 20 horas. Existe una correlación positiva (a mayor retraso de inicio terapéutico se asocia a peor pronóstico), pero sin embargo el efecto de muestra no es significativo. (**Gráfico 10 y 11**)

GRÁFICO Nº 10: Retraso de abordaje terapéutico por Modelo de supervivencia de Cox



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

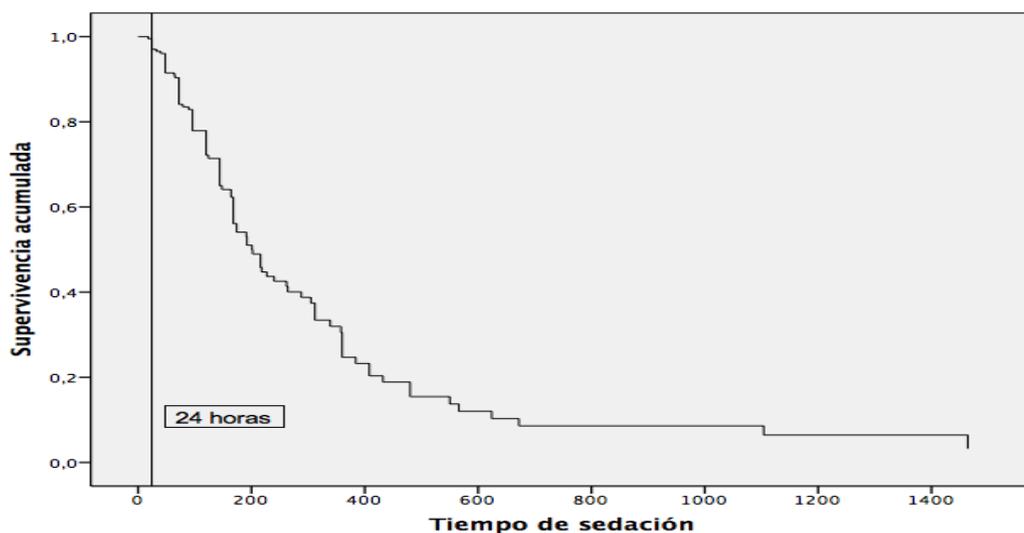
GRÁFICO Nº 11: Retraso de abordaje terapéutico por diagrama de barras



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

El tiempo de sedación hasta el momento de la finalización de la crisis tiene relación directa con el pronóstico, todas las complicaciones relacionadas al cuidado intensivo participan en este factor de riesgo. Se pudo observar que entre mayor es el tiempo de duración de sedación después de las 24 horas disminuye la supervivencia. **(Gráfico 12)**

GRÁFICO N° 12: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por tiempo de sedación



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

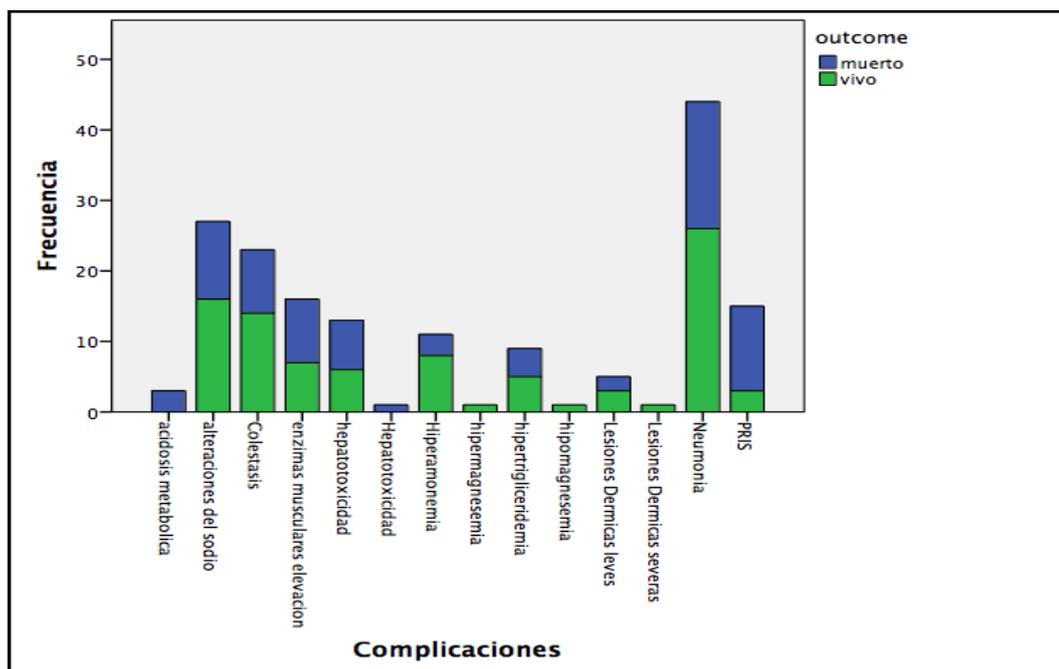
La mortalidad en estatus es multifactorial y uno de los factores a estudiar son aquellos derivados de la potencial toxicidad de las drogas utilizadas. **(Gráfico 13)** No se encuentra influencia alguna en la mortalidad con la presencia de alguna complicación derivada de su manejo OR 1.2, IC 95% 0.8-1.2. **(Tabla 21)**

TABLA N° 21: Complicaciones

COMPLICACIONES		N	%
Complicaciones	Acidosis metabólica	3	1,8
	Disnatremia	27	15,9
	Colestasis	23	13,5
	Elevación enzimas musculares	16	9,4
	Hepatotoxicidad	15	8,8
	Hiperamonemia	11	6,5
	Hipermagnesemia	1	,6
	Hipertrigliceridemia	9	5,3
	Hipomagnesemia	1	,6
	Lesiones dérmicas leves	5	2,9
	Lesiones dérmicas severas	1	,6
	Neumonía	37	25,9
	PRIS	10	8,2
	Total	170	100,0

Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO N° 13: Distribución por complicaciones y mortalidad



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

STESS (Score de severidad en estatus epiléptico) y Rankin (Score neurofuncional)

El **STESS** en nuestro estudio relacionado a resultados favorables con un media de 3 (Desviación estándar ,996), (**Gráfico 14**) mientras que el relacionado con resultados desfavorables **mRankin** con un media 4 (Desviación estándar 1,824). (**Tabla 22**).

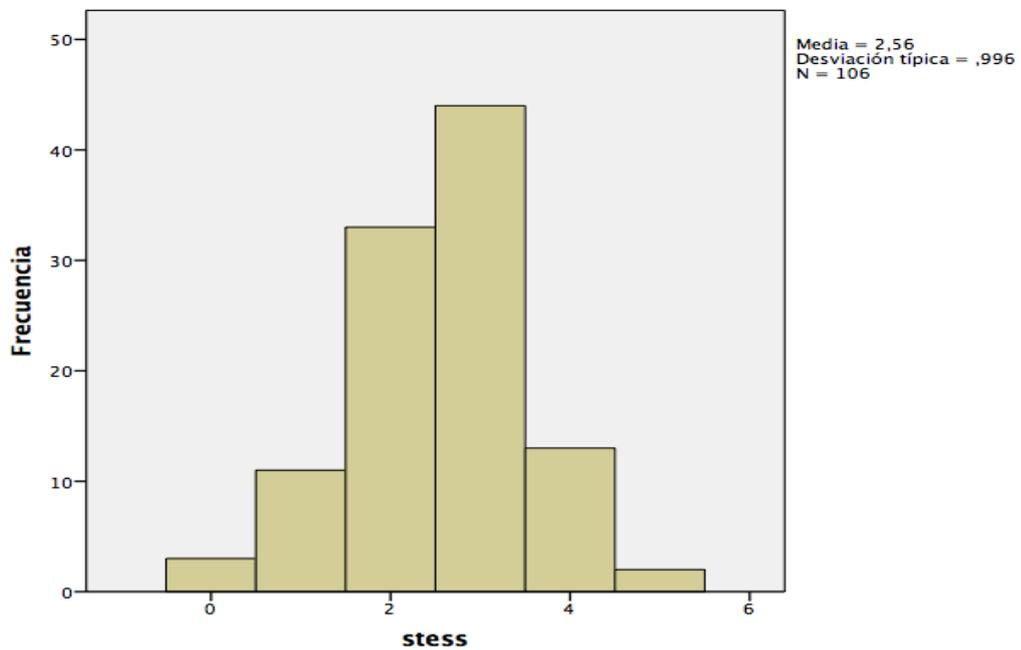
Según el modelo de supervivencia de Cox: la probabilidad de supervivencia por STESS disminuye a medida que aumenta la puntuación del mismo. (**Gráfico 15**)

TABLA N° 22: Stess (Score de severidad en estatus epiléptico) y Rankin (Score neurofuncional)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Stess	106	0	5	3	,996
Rankin	106	0	6	4	1,824

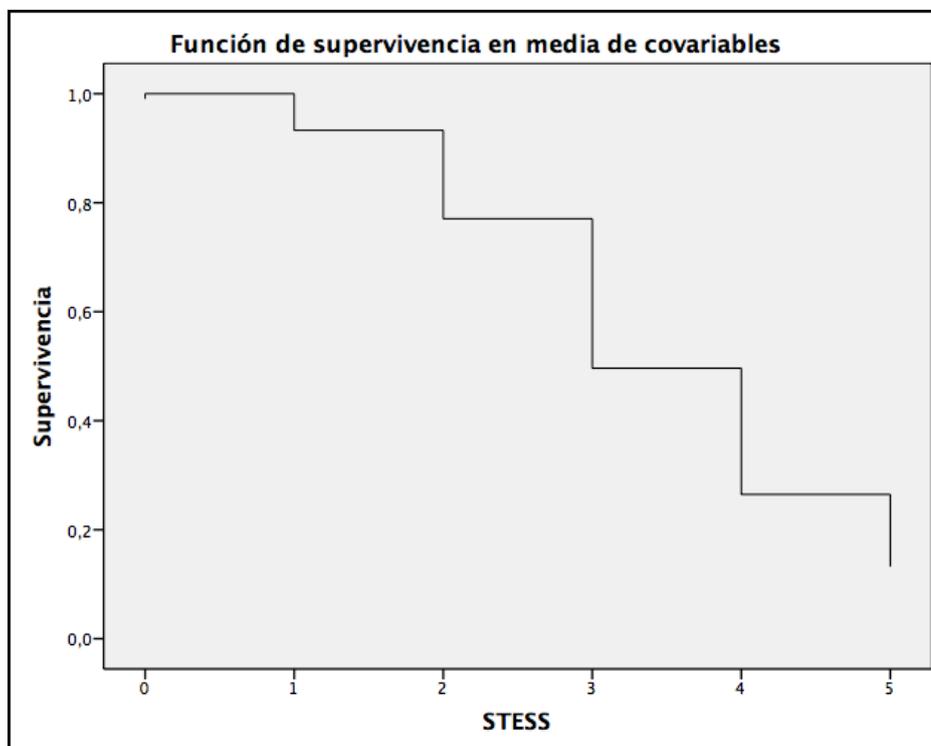
Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO Nº 14: Distribución por STESS (Score de severidad en Estatus Epiléptico)



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

GRÁFICO Nº 15: Modelo de supervivencia de Cox: probabilidad de supervivencia por STESS



Fuente: Base de datos Hospital Luis Vernaza.

En nuestra investigación el STESS tuvo sensibilidad de 54.72%, especificidad de 43.40%, valor predictivo positivo de 49.15%, valor predictivo negativo de 48%, en relación con Rankin al egreso a mayor STESS empeora el puntaje acorde a Rankin. **(Tabla 23)**

TABLA N° 23: STESS (Score de severidad en estatus epilèptico)

	Vivos n(%)	Muertos n(%)	Total n(%)
Score 0-2	25 (60.9%)	16(39.1%)	41 (38.6%)
Score 3-6	23 (35.4%)	42 (64.6%)	65 (61.3%)
Total	48 (45.2%)	58(54.7%)	106 (100%)

Sensibilidad: 54.72% (IC 40.45 a 68.44%)

Especificidad: 43.40% (IC 29.84 a 57.72%)

Valor predictivo positivo: 49.15% (IC 40.76 a 57.59%)

Valor predictivo negativo: 48% (38.4 a 59.49%)

CAPITULO V

DISCUSION

Discusión de caracterización epidemiológica

La incidencia a nivel mundial de EE es de 20 casos /10000 habitantes por año, pero en relación con la edad en > de 60 años, puede estar incrementada hasta 86 casos/10.000 (2), por lo tanto se debe tomar en cuenta la alta incidencia de dicha patología; en nuestra estadística local existe una población considerable que padece de EE, se recabaron un total de 106 pacientes los cuales fueron analizados durante un período de dos años, no existe una distribución clara por género, sin embargo la causas autoinmunitarias tienen mayor predisposición en el género femenino.

El impacto de esta patología está determinado por una serie de factores algunos, de ellos no modificables como son edad y género; un estudio durante 9 años (desde el 2004-2012) de paciente con diagnóstico de estatus epiléptico, el 90% eran < de 65 años con una media de edad de 48.1 años, y el género masculino imperaba en un 65.70%, la mayoría de los pacientes admitidos en hospitales de cuidados terciario. En los pacientes registrados en nuestro estudio la media de edad fue de 38 años, y el género masculino impera en un 63%, atribuido a que la mayor parte de nuestra estadística corresponde a pacientes socialmente activos, donde el trauma por accidente de tránsito es una de las derivaciones preponderantes.

La estancia en UCI en estadísticas internacionales fue de 28 días, y la mayoría de los pacientes presentan un estado secuelar neurológico

tales como encefalopatía o déficit neurológico. (3) La mediana de estancia en Uci en nuestro estudio fué de 33 días, con Rankin modificado (escala utilizada para medir el resultado funcional neurológico) al egreso de terapia intensiva > a 4 mRS en un 74%, acorde a estadísticas mundiales, debido a que las descargas producen daño neuronal irreversible.

El EE acorde a su evolución en tiempo se clasifica en estatus epiléptico no refractario (EENR) contribuyendo al 57.50% de todas crisis, estatus epiléptico refractario (EER) 26.10% y estatus epiléptico super-refractario (EESR) 16.40%, (52) en nuestra estadística la incidencia de superrefractoriedad (persistencia de crisis > de 24 horas a pesar de benzodiazepinas en infusión continua) fue del 95%. Una de nuestras limitaciones es la ausencia de electroencefalograma continuo, que impide la titulación de dosis guiadas para cese de actividad epileptiforme en el registro neurofisiológico, lo que promueve a la evolución desde refractoriedad a super-refractoriedad.

El tipo de crisis juega un rol importante en el STESS, score utilizado para pronóstico cuya puntuación más alta es atribuida al estatus epiléptico no convulsivo (EENC). (50)

En este estudio el EENC estuvo en 57 pacientes (53.80%), mientras que el tónico clónico estuvo en 43 (40.60%) y las crisis parciales 5.70%, se asume que es debido a la predisposición del tipo no convulsivo a estatus e incluso asociado a peor pronóstico.

En un metanálisis publicado en (Seizures in critical care) 2017 por Galman Osman, la etiología preponderante en pacientes con estatus en niños fue la neuroinfección, seguida por anoxia, y posteriormente injuria cerebral traumática(4); mientras que en adultos en primer lugar epilepsia previa, neuroinfección seguida por injuria cerebral traumática, en nuestra estadística local la etiología más frecuentes fue por trauma, se lo vincula a que el HLV, es un hospital de referencia en la atención de pacientes con politraumatismo, otras etiologías en orden descendente son

neuroinfecciones, seguido de encefalopatías.

Discusión de factores asociados a mal pronóstico

Edad y sexo:

Los pacientes con edad > de 60 años, paciente femenino y pacientes en hospitales primarios tienen pobre pronóstico 36.1%, 39.6% y 40.90% respectivamente.(3)

En los pacientes registrados la media de edad fue de 38 años, y el género masculino impera en un 63%, se demuestra que los pacientes mayores de 65 años tienen pobre pronóstico con una mortalidad del 80%, y la mortalidad asociada a género (masculino) tuvo peor desenlace al alta por Rankin modificado (mRs) > 4.

Etiología:

La etiología juega un rol de importancia en el pronóstico de estatus, sin embargo en nuestra investigación no se encontró diferencia cuando se estratifica por etiología, en cuanto a pronóstico y mortalidad posiblemente por efecto de muestra.

La presencia de crisis convulsiva en TCE se asocia a mal pronóstico, en un artículo publicado sobre una serie de 94 pacientes con TCE moderado a severo, un total de 21 pacientes es decir el 22.3% presentaron crisis electroencefalográficas, de los cuales 6 intercurrieron con un estatus, de los cuales la mortalidad fue del 100%, comparando con una mortalidad del 24 % de los que no intercurrieron con estatus epiléptico, por lo que el estatus epiléptico se lo vinculó con mal pronóstico. (23) En nuestro estudio la etiología en relación al Rankin muestra al trauma con peor pronóstico, sin alcanzar significancia estadística.

La asociación de Marshall y Rankin presenta una correlación positiva, (a mayor Marshall peor Rankin como score clínico), pero no alcanza

significancia estadística, debido a efecto de muestra. Presenta un $Tau=0.132$, $p > 0.05$.

Tipo de crisis:

El tipo de crisis juega un rol importante en el STESS, score utilizado para pronóstico cuya puntuación más alta es atribuida al no convulsivo dentro de los tipos de crisis.

Antecedente de epilepsia:

Se ha informado que la mejor tasa de supervivencia se logró cuando el EE se produce en pacientes con epilepsia establecida en comparación con los pacientes sin epilepsia previa. (20)

El STESS score valida el uso del antecedente como factor de riesgo de mal pronóstico, sin embargo en el análisis de resultados de los paciente con estatus epiléptico del HLV, el riesgo de mortalidad presenta un OR 2.4; IC 95% 0.77-7.5, es decir no significancia estadística, por efecto de muestra.

Retraso de abordaje clínico terapéutico:

El manejo óptimo en EE, se basa en la anticipación de complicaciones médicas por la liberación de catecolaminas y el efecto adverso inducido por la terapéutica, esto se obtiene mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento precoz, por lo que un abordaje clínico terapéutico temprano juega un rol crucial.(33) En una serie de casos publicado como relevancia del tiempo en el estatus epiléptico no convulsivo, desde el 2014-2016, con un total de 38 casos, demostró en regresión lineal que por cada retraso en horas de tiempo de inicio de tratamiento se prolonga el control de crisis.

En el análisis de resultados de los pacientes con estatus epiléptico del HLV el retraso de abordaje terapéutico disminuye la supervivencia,

cuando el inicio del tratamiento se retrasa por encima de 20 horas valorado por prueba no paramétrica como es Tau_b de Kendall (a mayor retraso de inicio terapéutico se asocia a peor pronóstico), pero sin embargo el efecto de muestra no es significativo.

EVOLUCIÓN DE ESTATUS

La frecuencia de estatus epiléptico no refractario es de (EENR) 57.5%, estatus epiléptico refractario (EER) 26.10% y estatus epiléptico super-refractario (EESR) 16.4%. El estatus epiléptico persiste en el 23-43% de los pacientes, en conclusión más de un tercio de pacientes progresan a estatus epiléptico refractario (EER), a pesar de la administración de (DAE). (6)(53)

El rango de mortalidad global en metanálisis para Estatus Epiléptico no refractario es de 18.20%, Estatus epiléptico refractario 20%, Estatus epiléptico super-refractario 45.50%. En nuestro estudio los pacientes ingresados a UCI fueron tratados como super-rferactario, debido a la carencia de eeg para monitoreo de titulación, la mortalidad fue del 50 %, en el modelo de supervivencia de Cox se puede observar que entre mayor es el tiempo de duración de sedación después de las 24 horas disminuye la supervivencia, mortalidad asumida por daño neuronal irreversible de crisis persistentes.

Tipo de droga:

En un estudio se reporta que el EE fue tratado apropiadamente en solo el 48 % de los pacientes (3,). La guía americana para manejo de estatus epiléptico promueve el uso de drogas intravenosas, tanto de fármacos de primera línea (benzodicepinas), como fármacos de segunda línea (anticomiciales como fenitoína, levetiracetam, ácido valproico, etc), la ausencia de medicación apropiada podría promover la falta de tratamiento adecuado a la dosis idónea; no se ha demostrado

superioridad de un fármaco anticomitial sobre otro.

Ninguno de los 3 fármacos seleccionados en nuestro estudio presentó un incremento en el riesgo de mortalidad, de igual manera el pronóstico medido por STESS no se vio afectado (es decir riesgo de peor pronóstico) entre los que iniciaron su tratamiento con ácido valproico, levetiracetam o fenitoína.

Complicaciones:

Las complicaciones en estatus epiléptico son como resultado inicialmente de liberación masiva catecolaminérgica para compensar la gran demanda metabólica, y posteriormente por efectos adversos secundario a la terapia médica. Los efectos sistémicos acumulados debido a crisis prolongadas y terapéuticas, contribuyen a morbi-mortalidad en esta condición. Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes, y están presentes en el 23 % de los pacientes críticamente enfermos (28), y pueden complicar hasta el 50 % del EE, e incrementan la mortalidad, estancia hospitalaria, e incremento del tratamiento refractario de estatus epiléptico, en su mayoría son infecciones del tracto respiratorio representando el 71%.

Las infecciones fueron la complicación más frecuente del análisis de esta investigación teniendo una frecuencia del 25.9 %, de los cuales fallecieron 45%, sin embargo la presencia de cualquier complicación no afecta el pronóstico ni la mortalidad, es una tendencia clara aunque no alcanza significancia estadística (OR 1.2, IC 95% 0.8-1.2), por efecto de muestra.

Discusión de Score funcional neurológico

Rankin (Score funcional neurológico)

Todos los paciente fueron evaluados con la escala de Rankin

modificada (mRS) al alta de UCI, los grados 4-5 fueron registrados con alta discapacidad.

En un estudio publicado en el 2018 donde se analiza un total de 41 pacientes con estatus epiléptico, 21 pacientes (51.2%) tuvieron un pronóstico deletéreo, 8 pacientes (19.5%) tuvieron alta discapacidad al alta de UCI, y fallecieron 13 pacientes (31.7%).

De nuestro estudio 74(74.50%) tuvieron peor pronóstico ($> 4mRs$), 21(24.5%) tuvieron alta discapacidad al alta de UCI (4-5 mRs), y fallecieron 53(50%) ($> 6mRs$). Valores similares en estudios se han registrado como discapacidad en los sobrevivientes entre el 11 y 23%.

STESS (Status Epilepticus Severity Score)

El STESS cuyo punto de corte es de 3, un valor superior al mismo indica un resultado desfavorable. El STESS relacionado a resultados favorables con una media de 2.35 (Desviación estándar 1.38), mientras que el relacionado con resultados desfavorable con un media 3.29 (Desviación estándar 1.23).

En un estudio publicado en el 2018 donde se analiza un total de 41 pacientes con estatus epiléptico el STESS tuvo una sensibilidad de 76%, especificidad del 60%, valor predictivo positivo 71%, valor predictivo negativo 67%.

En nuestra investigación el STESS tuvo sensibilidad de 54.72%, especificidad de 43.40%, valor predictivo positivo de 49.15%, valor predictivo negativo de 48%, en relación con Rankin al egreso a mayor STESS empeora el puntaje acorde a Rankin. Sin embargo no hay una definición estándar clara de discapacidad motriz y cognitiva posterior al estatus epiléptico, por lo que debería establecerse un diseño que permita llevar un registro de manera uniforme.

FORTALEZAS (APORTES)

Farmacoeconomía:

En cuanto a la farmacoeconomía el costo del manejo de pacientes con status epiléptico es alto, no obstante el manejo de fármacos sedantes a dosis altas sin contar con un monitoreo como es el EEG continuo hace que la titulación no sea acorde a las demandas, pudiendo en ciertos casos sobredosificar al paciente.

El Midazolam en presentación de ampollas de 15 mg tiene un costo de \$1.08, de 50 mg \$3.50, dosis máxima de 4mg/Kg/h, en pacientes de 70 Kg aproximadamente se utilizan un total de 280 mg por hora que en presentación de 50 mg sería un total de 5 a 6 ampollas por hora, con un total de \$17.5 por hora, que en 24 horas serían 420 dólares.

Propofol al 1% de 10 mg/ml (100 mg) tiene un costo \$1.87, y al 2% de 20 mg/ml (1000mg) de \$18, dosis máxima de 200 mcg/Kg/min, en pacientes de 70 Kg aproximadamente se utilizan un total de 840 mg por hora que en presentación al 1% sería un total de 4 ampollas por hora, con un total de \$7.48 por hora, en 24 horas 179.5 dólares.

En estadísticas mundiales la estancia en terapia intensiva era de 10.9 días, actualmente es de 7- 8 días y cada vez en descenso, lo que representaría un gasto solo en fármacos sedantes de 2.940 dólares; en nuestra estadística local la estancia hospitalaria tiene una media de >30 días siendo un total de 10.000 a 12.600 dólares , llegando a la conclusión de que nuestros pacientes terminaran utilizando el triple de sedantes durante su estadía por lo tanto el costo del manejo farmacológico será más alto.

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra, y la distribución no ecuánime de las etiologías. Las escalas de evaluación de pronóstico no toman en cuenta el tratamiento, refractariedad y duración de crisis; por lo que podríamos subestimar el pronóstico sin estos datos.

CONCLUSIONES

El objetivo general planteado en la investigación, involucra la determinación de factores asociados a mal pronóstico, consolidando conceptos claros, que permitan la detección precoz de los mismos; mejorando la calidad vida de nuestros pacientes, al tiempo que se propone una herramienta futura como es un bundle para prevención de complicaciones en el estatus epiléptico con miras a nuevas investigaciones. Para un mejor discernimiento.

1. La mortalidad atribuida a estatus es alta, el 50% de los pacientes mueren por estatus epiléptico, se vuelve imprescindible el tratamiento oportuno debido a las complicaciones generadas tanto por la enfermedad como la derivada por medicación.
2. La ausencia de monitorización mediante EEG Continuo que es parte del diagnóstico promueve que nuestras estadísticas sean muy diferentes a los estándares mundiales; como consecuencia del mismo se prologan los días de estancia hospitalaria, alto requerimiento de fármacos sedantes, mayor efectos adversos asociados a las altas dosis de sedantes como PRIS (síndrome de infusión de propofol).
3. El retraso de inicio de tratamiento es uno de los factores que mayor impacto tuvo en cuanto a morbimortalidad en los pacientes con estatus epiléptico.

RECOMENDACIONES

1. La obtención de monitoreo neurofisiológico continuo (EEG Continuo), al pie de la cama del paciente, para titulación de dosis.

2. Escalonamiento precoz de sedantes en el caso de refractariedad, y fomentar el uso de anticomiciales intravenosos.
3. Los agentes usados como sedantes en infusión continua (midazolam, propofol y pentobarbital) deberían ser instaurados de forma precoz ante evidencia de refractariedad.
4. La utilización de STESS como score de gravedad, permite un análisis pronóstico en cuanto a evolución clínica y mortalidad, se recomienda la evaluación de este score al ingreso.
5. La instauración de un protocolo de manejo proporciona un criterio unificado, mejorando los niveles de actuación terapéutica, acompañado de un bundle para prevención de complicaciones que permita la interpretación de datos, que pudiesen pasar desapercibidos y a la vez esquematizar de forma ordenada las prioridades ante un paciente con estatus epiléptico.

PROPUESTA

La prevalencia mundial en estatus epiléptico oscila entre 3.3 - 34% en UCI. El estatus epiléptico es una de las urgencias neurológicas más importantes a nivel mundial con una incidencia de 61/100.000 por año, con una mortalidad estimada del 20% y para el caso del estatus epiléptico refractario del 38-42%. En el Ecuador no se conocen cifras oficiales sobre la incidencia de esta patología, se ha realizado esfuerzos individuales incluyendo una serie de casos del Hospital Luis Vernaza con una cohorte de 106 pacientes hasta la fecha.

El estatus epiléptico está vinculado a una alta morbimortalidad, se lo clasifica acorde al tiempo de crisis epileptogénica en diferentes estadios: EE inicial, establecido, refractario, super-refractario. La falta de diagnóstico retrasa el inicio del tratamiento lo que contribuye fisiopatológicamente a la refractariedad. (54) El concepto de estatus refractario está supeditado por el fracaso de las medidas terapéuticas para el cese de las crisis con fármacos sedantes de primera línea y antiepilépticos de segunda línea; mientras que el concepto de estatus superrefractario está dado por la carencia de control de crisis posterior al uso de fármacos sedantes por más de 24 horas en infusión continua.

El estatus epiléptico es una emergencia médica, que requiere un tratamiento agresivo e inmediato por la injuria neuronal irreversible. En el presente documento se presentan alternativas terapéuticas en los diferentes estados tanto fármacos sedantes (benzodiacepinas/barbitúricos) como drogas antiepilépticas no sedantes, al final un algoritmo con referencia a las tablas muestra el flujo de la toma de decisiones, acompañado de un bundle de prevención de complicaciones sistémicas.(55)(56)

TABLA Nº 24: POSOLOGÍA DE SEDANTES EN TRATAMIENTO INICIAL EMERGENCIA

SEDANTES	Dosis de Carga	Dosis máxima	Ampollas	Vía de adm.
MIDAZOLAM	0.2 mg/Kg iv (D.máx. 10 mg) D. Peds: 10 mg im (>40 kg); 5 mg im (13-40 kg)	D.máx. 10 mg (única dosis)	15 mg/3ml, 50 mg/10 ml	iv im
DIAZEPAM	0.15- 0.2 mg/kg iv	D.máx. 10 mg/ dosis, se puede repetir en 5 min	Amp. 10 mg/2ml	iv
SI LAS TRES OPCIONES ARRIBA MENCIONADAS NO ESTAN DISPONIBLES, ELEGIR UNA DE LAS SIGUIENTES:				
FENOBARBITAL	15 mg/Kg	Dosis única	Amp. 120 mg/2ml	iv
DIAZEPAM	0.2- 0.5 mg/kg	D.max 20 mg/dosis (dosis única)	Amp. 10 mg/2ml	Rectal

D. Peds. (Dosis pediátricas), D.máx (dosis máxima)

TABLA Nº 25: POSOLOGIA DE FAE (Fármacos antiepilépticos)

Excepto el topiramato todos deben ser usados por vía endovenosa

FÁRMACOS ANTICOMICIALES	Unidades	Vía de adm	Dosis de Carga	Dosis de mantenimiento	Ampollas/ Tabletas	Dosis total/ día
FENITOÍNA	mg/Kg/día	IV	15-20 mg/Kg	4-6 mg/kg/día	250mg/5ml	280-420 mg/día
ACIDO VALPROICO	mg/kg/día	IV	40 mg/kg	20-40 mg/kg/día (2 o 3 veces al día)	500 mg/5 ml	1000-3000 mg /día
LEVETIRACETAM	mg/kg/día	IV	60 mg/kg	10-40mg/kg/día (2 veces al día)	500 mg/5 ml	1000- 3000 mg/día
LACOSAMIDA	mg /día	IV	200-400 mg	400-600 mg/día (2 veces al día)	100 mg/10ml	400-600 mg/día
TOPIRAMATO	mg/día	VO	200-400 mg	300-1600 mg/día por vía oral (2-4 tomas diarias)	25, 50, 100 mg	300-1600 mg/día
FENOBARBITAL (barbitúrico de acción larga)	mg/kg/día	IV	5-15 mg/kg	0.5-5 mg/kg/día (2 o 3 veces al día)	120 mg/2ml	240-350 mg/día

IV (intravenoso), VO (vía oral)

TABLA Nº 26. POSOLOGÍA DE SEDANTES EN ESTATUS EPILÉPTICO REFRACTARIO (INFUSIONES CONTINUAS) (31)

SEDANTES	Unidades	Dosis de Carga	Dosis de mantenimiento (infusión continua)	Ampollas
MIDAZOLAM	mg/Kg/h	0.2 mg/Kg (D. máx. 10 mg) D. Peds: 10 mg. IM (>40 kg); 5 mg. IM (13-40 kg)	0.5-2 mg/kg/h	15mg/3ml, 50 mg/10 ml
PROPOFOL	mg/Kg/h mcg/kg/min	1-2 mg/kg IV	1-5 mg/Kg/h 30-80 mcg/kg/min	1%-200 mg/20ml 2%-1000 mg/50 ml
PENTOBARBITAL barbitúrico de acción corta (3 horas)	mg/kg/h	5-15 mg/kg IV	0.5-5 mg/kg/h	1000 mg/20 ml
TIOPIENTAL barbitúrico de acción ultracorta (30 min)	mg/kg/h	2-7 mg/kg IV	0.5-5 mg/kg/h	1000 mg/50 ml
KETAMINA	mg/kg/h	1-2 mg/Kg	0.6-10 mg/Kg/h	500 mg/10 ml

D. Peds. (Dosis pediátricas), D.máx (dosis máxima), IV(intravenoso), VO(vía oral)

TABLA Nº 27: OPCIONES TERAPÉUTICA EN ESTATUS EPILÉPTICO SUPER-REFRACTARIO

	DOSIS INICIAL	DOSIS MANTENIMIENTO	PRESENTACION
SULFATO DE MAGNESIO	4 g	2 - 6 g/h	1g / 10 mL
METILPREDNISOLONA	PULSOS DE 1 g DIA POR 3 DIAS	1mg /Kg /día por 7 dias	AMP 125, 500 y 1000 mg
INMUNOGLOBULINA IV	2 g /Kg REPARTIDOS EN 4 A 5 DIAS		AMP 6, 10 g
PLASMAFERESIS	3 a 5 CICLOS DE INTERCAMBIO PLASMÁTICO		
HIPOTERMIA, DIETA CETOGÉNICA (10), ESTIMULACION VAGAL, TERAPIA ELECTROCONVULSIVA			

FÁRMACOLOGÍA INTEGRAL EN ESTATUS EPILÉPTICO

FÁRMACOS SEDANTES

BENZODIACEPINAS (BZD): Las BDZ son consideradas terapia de primera línea en el manejo de estatus epiléptico. El mecanismo de acción es mediante la unión al receptor GABA_A que permite la apertura de los canales de cloro, lo que conlleva a hiperpolarización de la neurona, y se considera que tiene un potente efecto anticonvulsivante.

Debido a la internalización de los receptores las BZD son eficaces en etapa temprana, el lorazepam es el fármaco de elección dentro de las BZD para manejo de estatus epiléptico. El midazolam es el fármaco de elección cuando el acceso intravenoso no está disponible, puede ser utilizado por ruta intramuscular. El Clonazepam no es utilizado en etapa aguda debido a la ausencia de formulación intramuscular disponible.

Debido al efecto corto anticonvulsivante del midazolam, otras benzodiazepinas (diazepam, lorazepam) son a menudo utilizadas en el tratamiento de emergencia de crisis en UCI.

En un estudio del manejo de crisis convulsivante en el prehospitalario se demostró que el midazolam IM fue estadísticamente superior al lorazepam IV (73% vs 63%), en relación al cese de crisis. (38)

TABLA Nº 28. MIDAZOLAM (Clase I, Nivel A)

FARMACOCINÉTICA							
M I D A Z O L A M	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión de carga	Volumen de distribución	T.V 1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	0.2-0.3mg/Kg pasar en bolo	0.5-2 mg/kg/hora	0.03-0.1 mg/Kg (4mg/min)	0.7-1.2 L/Kg	1,5-2,5 horas	96-98%	Metabolismo: H Eliminación: R 1% inalterada
R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
FARMACODINAMIA							
<p>Midazolam es un fármaco utilizado en UCI, con frecuencia para infusión en el tratamiento de crisis no convulsiva como en el estatus epiléptico no convulsivo. La vía de administración en uci va desde IV e IM, la vía intranasal y bucal del midazolam no ha sido recomendado en UCI.</p> <p>El mecanismo de acción es mediante la unión al receptor GABA_A que permite la apertura de los canales de cloro, lo que conlleva a hiperpolarización de la neurona, y se considera que tiene un potente efecto anticonvulsivante (pero corto < 5 min). Es metabolizada en el hígado por el citocromo P450 (CYP450).</p> <p>El paciente en UCI tiene un aumento del volumen de distribución lo cual resulta en una vida media larga del midazolam, y se acumula en tejidos periféricos, siendo más marcado en pacientes mayores, con disfunción renal y hepática, pacientes obesos o en quienes reciben inhibidores CYP3A4.</p>							
<p>EFFECTOS ADVERSOS</p> <p>Deterioro del sistema nervioso central/ depresión respiratoria /hypotensión/ tromboflebitis.</p> <p>PRECAUCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia hepática: Inductor de encefalopatía. -Insuficiencia renal: Disminución aclaramiento renal (1 hidroximidazolam glucurónico). -Ancianos: Aumento 2,5 veces niveles séricos. -Obesos: semivida 5,9 horas. 							

TABLA Nº 29. PROPOFOL

FARMACOCINÉTICA								
P R O P O F O L	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO	
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión de carga	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H	
	1-2mg/Kg	1-5 mg/Kg/h 30-200 mcg/Kg/min	5 min	0.5 L/Kg	0.5-1 H	95-99%	Eliminación: R	
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
	FARMACODINAMIA							
	El propofol actúa sobre el complejo receptor GABA _A en un sitio diferente que el correspondiente a los barbitúricos y las benzodiazepinas, aumentando la conductancia del cloro. Es también un “antagonista del glutamato” a la altura del receptor NMDA.							
	EFECTOS ADVERSOS							
	CARDIOVASCULAR: Hipotensión por vasodilatación periférica, como depresión miocárdica, PRIS Síndrome por infusión de propofol: causa acidosis láctica, rabdomiolisis, hiperpotasemia, falla renal, y colapso cardiovascular, siendo dosis y tiempo dependiente vinculada > 80 µg/kg/min y tratamiento > de 48 horas, el uso de vasopresores, esteroides y dieta cetogénica también han sido vinculados como factores precipitantes, con una incidencia baja del 1%, pero con alta mortalidad del 30 %.							

TABLA Nº 30. TIOPENTAL (Anestésico barbitúrico de inicio de acción rápida y ultracorta).

FARMACOCINÉTICA								
T I O P E N T A L	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO	
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H	
	2-7 mg/kg en bolo	0.5-5 mg/Kg/h	250 mg/min	0.2 L/Kg	14-34 h	72-86%	Metabolismo: H (oxidación o sulfuración) Eliminación: R	
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
	Inicio de acción: 10-15 seg Pico de acción: 30-40 seg Duración: 10 a 30 min.							
	FARMACODINAMIA							
	Unión al complejo GABA-receptor a través de un receptor diferente de las benzodiazepinas.							
	INDICACIONES							
	Inducción de la anestesia general. • Anestesia de corta duración (no más de 15 minutos). • Para controlar estados convulsivos resistentes. • Reducción de la hipertensión intracraneal en pacientes neuroquirúrgicos.							
	EFECTOS ADVERSOS							
Cardiovascular. Hipotensión, arritmia Respiratorio. Depresión respiratoria. Neurológico. Cefalea, delirio, somnolencia. Vascular. Tromboflebitis, necrosis y gangrena.								
INTERACCIONES								
Interacciones calcitriol, metoprolol, minociclina, propranolol.								

TABLA Nº 31. PENTOBARBITAL (Anestésico barbitúrico de inicio de acción rápida y corta).

FARMACOCINÉTICA							
P E N T O B A R B I T A L	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	5–15 mg/kg	0.5–5 mg/ kg/h	50 mg/min	0.6l /Kg	22 h	20 - 45%	Eliminación: H
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático						
	FARMACODINAMIA						
	Actúan principalmente a nivel de la formación reticular, en la subunidad β de los receptores GABA _A .						
	INDICACIONES						
	Estatus convulsivo Hipertensión intracraneal refractaria						
	EFECTOS ADVERSOS						
	Depresión del sistema nervioso central						

TABLA Nº 32. KETAMINA

FARMACOCINÉTICA							
K E T A M I N A	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	2-3 mg/kg IV	0.6 -10 mg/kg/h				1-3 horas	
R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
FARMACODINAMIA							
La Ketamina bloquea el Receptor N-Metil D-Asparatato y reducir la liberación presináptica de glutamato. A nivel de opioides interactúa con los receptores mu, delta y kappa. (15)(57)							
EFECTOS ADVERSOS							
<p>Neurológicos: aumento de la presión intracraneana, incremento en el consumo cerebral de oxígeno, Incremento en el flujo cerebral.</p> <p>Respiratorio: Disminución transitoria en la ventilación minuto.</p> <p>Cardiovascular: Taquicardia e hipertensión tras la inducción, debido a liberación de noradrenalina de las terminales sinápticas, de tal manera que si el paciente tiene depletado los niveles de noradrenalina, el efecto observado es una depresión miocárdica con hipotensión. (17)</p>							

TABLA Nº 33. FÁRMACOS ANTICOMICIALES

ACIDO VALPROICO AVP (Clase IIA, Nivel A)

Una meta-análisis reportó la eficacia del AVP para el tratamiento de Estatus epiléptico resistente a BDZ la cual fue del 76%, siendo superior a la eficacia de la fenitoína la cual fue del 50%. (1)(58)

FARMACOCINÉTICA							
V A L P R O A T O	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	20-40mg/Kg	10-15 mg/Kg/día (2-3 veces al día) oral e IV similar biodisponibilidad, pero en casos que se requieran un nivel terapéutico rápido, la forma intravenosa tiene ventajas significativos.	3-6 mg/kg/min	0.1-0.2l/Kg	9-16 horas	> 90 %	Metabolismo: H en el 90% Eliminación: 70 - 80% por vía renal
R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
FARMACODINAMIA							
-Inhibe canales de sodio. -Aumenta la producción de GABA aumentando los niveles del ácido glutámico descarboxilasa, enzima responsable de la síntesis del GABA y disminuye la degradación, inhibiendo la GABA transaminasa (GABA-T), enzima encargada de la degradación de GABA. Se une en gran parte a proteínas en un aproximado de 90%, por lo que la fracción libre, es decir, aquella que atraviesa la barrera hematoencefálica y es responsable de la acción antiepiléptica, es de aproximadamente un 10%. -Inhibición de N-metil D- Aspartato.							

	<p>INDICACIONES Es útil tanto en crisis convulsivas (crisis tónico-clónica generalizada, mioclónicas, crisis parciales) como no convulsivas (crisis de ausencia).</p>
	<p>EFFECTOS ADVERSOS Baja incidencia de efectos adversos < 10%. La trombocitopenia y la hiperamonemia efectos adversos comunes, pueden ser limitado con la reducción de la dosis y por el reemplazo de carnitina. Cardiovascular: Hipotensión pero en menor proporción que fenitoína y barbitúricos (90). Digestivo: Colestasis. Hepatotoxicidad: Monitorizar las enzimas hepáticas y las funciones de síntesis hepática, como niveles de fibrinógeno y tiempo de protrombina, niveles crecientes de enzimas hepáticas al inicio deben alertar la posibilidad de suspender el fármaco. Pancreatitis Hematológico: Trombocitopenia, disfunción plaquetaria y coagulopatías. Es considerado una contraindicación relativa en cirrosis o falla hepática debido a que se acumula el fármaco y promueve a un mayor daño.</p>
	<p>INTERACCIONES AVP+PHT: Ambos fármacos circulan altamente ligados a las proteínas (cerca del 90%). Al desplazar el VPA a la PHT, se eleva la fracción libre de PHT con riesgo de causar intoxicación. AVP+PB: los niveles séricos de PB se elevan de un 15% a un 70% a causa de un incremento de su vida media, inhibe la biotransformación de PB a metabolitos oxidados. AVP+ESM: Por otro lado, VPA aumenta los niveles de ESM, posiblemente mediante la inhibición de su oxidación. AVP+LTG: La vida media de la LTG, que usualmente es 15 a 50 horas en monoterapia, se incrementa de 30 a 90 horas en pacientes que reciben VPA. Se describe un aumento de la concentración de LTG de hasta el 164%, siendo necesaria la reducción de las dosis de uno o ambos agentes.</p>
	<p>DOSAJE: Niveles séricos de 50-100 (µg/mL) pueden ser usados, niveles > 175 µg/mL pueden ser usados en estatus epiléptico refractario. (1) > 75 µg/mL: letargia y ataxia. > 100 µg/mL: temblor > 175 µg/mL: Coma</p>

AVP (Ácido valproico), PHT (fenitoína), PB (fenobarbital), LTG (lamotrigina).

TABLA Nº 34. FENITOÍNA PHT (Clase IIA, Nivel B)

En un metanálisis se encontró que la eficacia de la fenitoína en el tratamiento del EE, después que fallan las BZD es del 50 %, se la sigue considerando en la práctica común como terapia de primera línea para EE después que las BZD fallan comparado con ácido valproico/ fenobarbital y levetiracetam, sin embargo la evidencia no soporta el uso de este fármaco como terapéutica de primera línea.

FARMACOCINÉTICA								
F E N I T O Í N A	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO	
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H	
	18-20 mg/Kg (PI)	5-7 mg/Kg/día (3 veces al día)	50 mg/min.	0.5-0.8l/Kg	6-24 horas	> 90-95 %	95 % metabolismo hepático por el CYP2C9.	
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
	Efecto pico: La concentración máxima a nivel cerebral posterior a la carga llega entre los 20- 25 minutos.							
	FARMACODINAMIA							
	La fenitoína es insoluble en agua, la presentación parenteral contiene 40 % de propilenglicol que le proporciona características de solubilidad. Actúa a nivel de los canales de sodio, bloqueando el desarrollo de la actividad epileptiforme, se bloquean las células vecinas al foco de descarga, evitando la propagación							
	INDICACIONES							
	Es útil tanto en crisis convulsivas (crisis tónico-clónica generalizada, mioclónicas, crisis parciales) como no convulsivas (crisis de ausencia). Es importante tomar en cuenta el peso para la dosis pacientes obesos dosis de 20 mg/Kg IBW +(1.33 X excesos de pesos > IBW) (40). Es común utilizar la misma dosis de carga en la mayoría de los paciente conocido como (one size fits all) pero esta dosis podría resultar insuficiente en muchos adultos. En pacientes con hipoalbuminemia se utiliza el nivel sérico de la fenitoína/ [(0.2 x albumina) + 0.1]; debido a que en caso de hipoalbuminemia la cantidad libre sérica es mayor.							

	<p>EFFECTOS ADVERSOS No causa sedación ni depresión respiratoria como barbitúricos o benzodiazepinas.</p> <p>Cardiovascular: Atribuida al propilenglicol como hipotensión (28-50 %), arritmias en el 2 % (bradicardia, bloqueo en la conducción atrioventricular/2^{ndo} y 3^{er} grado), mayores efectos adversos han sido descritos en paciente > de 50 años y pacientes con enfermedad cardíaca. (5)</p> <p>Hepatotoxicidad: Monitorizar las enzimas hepáticas y las funciones de síntesis hepática, como niveles de fibrinógeno y tiempo de protrombina, niveles crecientes de enzimas hepáticas al inicio deben alertar la posibilidad de suspender el fármaco.</p> <p>Hematológicos: Trombocitopenia, leucocitopenia, pancitopenia, discrasia sanguínea</p> <p>Dérmicos: Síndrome del guante purpura (cambio en coloración, edema, dolor), se da por extravasación; Stevens Johnson.</p> <p>Otros: Fiebre y falla renal.</p>
	<p>INTERACCIONES</p> <p>AVP+PHT: Ambos fármacos circulan altamente ligados a las proteínas (cerca del 90%). Al desplazar el VPA a la PHT, se eleva la fracción libre de PHT con riesgo de causar intoxicación.</p> <p>FNT+PB: Son fuertes inductores del metabolismo hepático, asociados presentan niveles séricos bajos.</p>
	<p>DOSAJE</p> <p>El Nivel terapéutico es 10-20 µg/mL, en el cual el 90% del total de la concentración en plasma esta ligada a proteína. El conteo de fenitoína libre es 1–2.5 µg/mL. (1)</p> <p>>20 ug/ml: Nistagmus, ataxia</p> <p>30-40ug/ml: Disartria, letargia, alteraciones mentales</p> <p>40-60 ug/ml: Estupor</p> <p>> 60 ug/ml: Bradicardia, bloqueo en la conducción atrioventricular</p>

TABLA Nº 35. FENOBARBITAL PBT (Clase IIB, Nivel A)

El fenobarbital se lo ha vinculado con una respuesta del 2% como droga antiepiléptica de primera línea, por lo que neurólogos consideran el fenobarbital como una droga de terapia de tercera línea en vez de primera y segunda línea.

(19)

FARMACOCINÉTICA								
F E N O B A R B I T A L	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO Y ELIMINACION	
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H	
	20 mg/Kg	1.5–2 mg/ kg/día (2-3 veces al día) 10 mg / kg / día (niveles séricos de > 100 µ g / ml)	60 mg/min	0.6-0.7L /Kg	100 horas (2-7 días)	50 %	Metabolismo: H CYP450 Eliminado: 25 - 50% por vía renal	
	Inicio de acción: 5 minutos / Efecto pico: 30 minutos / Duración de acción: 4-10 h.							
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático							
	FARMACODINAMIA							
	A nivel presináptico reduce la entrada de calcio, y así disminuyendo la exocitosis de los neurotransmisores, asociado a un efecto postsináptico al inhibir los receptores GABA _A , en el que se permite el ingreso de iones de cloro aumentando la carga negativa y así alterando el voltaje con efecto de hiperpolarización neuronal.							
	INTERACCIÓN							
	Fenitoina podría empeorar la hiperamonemia inducida por ácido valproico.							
	EFECTOS ADVERSOS							
Neurológico: Sedación, confusión y obnubilación. Si la dosis es > 65 µ g / ml coma con reflejos de tronco; > 100 µ g / ml sin reflejos de tronco.								
Cardiovascular: Inestabilidad hemodinámica dosis dependiente.								
Respiratorio: > 60 µ g / ml depresión respiratoria. Depresión respiratoria e hipotensión aumentan si ha recibido BZD previamente.								
DOSAJE								
Niveles terapéuticos 15–40 (µg/mL), niveles superiores se podrían requerir > 100 µg/mL en EE, con dosis que pudiesen llegar a 10 mg/Kg/día.								

TABLA Nº 36. LEVETIRACETAM (Clase IIB, Nivel C)

Fármaco utilizado en UCI debido a la disponibilidad de una formulación IV, con mínimos efectos adversos mínimos e interacciones de drogas. Una meta-análisis de la eficacia de DAE en BZD resistente encuentra una eficacia de 69 %.

FARMACOCINÉTICA							
L E V E T I R A C E T A M	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	60 mg/Kg	1000 - 3000 mg/día o 20 mg/Kg (pasar en 15 min)	-	-	6-8h	< 10 %	Metabolismo (Hidrólisis y no por citocromo P450) Eliminación: R 66%
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático						
	Se debe ajustar a función renal, debido a que la eliminación es afectada por parámetros renales.						
	FARMACODINAMIA						
	-A nivel presinaptico Inhibe la corriente de los canales de calcio.						
	-Facilita la transmisión inhibitoria GABAérgica.						
	-Actúa a nivel de la glicoproteína 2 A vesícula sináptica (regula el tráfico vesicular y la liberación de neurotransmisores)						
	EFECTOS ADVERSOS						
	Menos complicaciones al ser comparados con otras drogas anticonvulsivas.						
	Depresión del Sistema nervioso central						
	INTERACCIONES						
	No se ha demostrado existan interacciones farmacológicas.						
	DOSAJE						
	Niveles terapéuticos 1-5 (µg/mL), no ha demostrado que el nivel sérico ayude en el manejo de las crisis en pacientes en UCI.						

TABLA Nº 37. LACOSAMIDA (Clase IIB, Nivel C)

Es una droga nueva con cada vez más apogeo en UCI. Demostró efectividad en el 57% de los pacientes con EE cuando fue utilizado como anticomicial (48), sin embargo no hay suficiente evidencia existente que promueva el uso rutinario para EE refractario a BZD.

FARMACOCINÉTICA							
L A C O S A M I D A	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	400 mg IV (3-5 min)	200 mg/día IV (2 veces al día). Igual disponibilidad VO o IV, no se requiere reformulación de dosis. D. máx. 400 mg/ día.	-	-	13 h.		Metabolismo H CYP3A4 Eliminación: R 90%
R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático Efecto pico: 1-4horas Dosis ajustada a función renal y hepática.							
FARMACODINAMIA							
Inhibe los canales de sodio.							
EFFECTOS ADVERSOS							
Neurológico: Leve sedación (más común efecto adverso).							
Cardiovasculares: Hipotensión, prolongación del PR, Bloqueo de 2 ^{ndo} y 3 ^{er} grado.							
Dérmicas: Angioedema, reacción alérgica en piel y prurito.							
INTERACCIONES							
Con drogas que prolongan el PR.							

TABLA Nº 38. TOPIRAMATO: (Clase IIB, Nivel C). Parece ser bien tolerada.

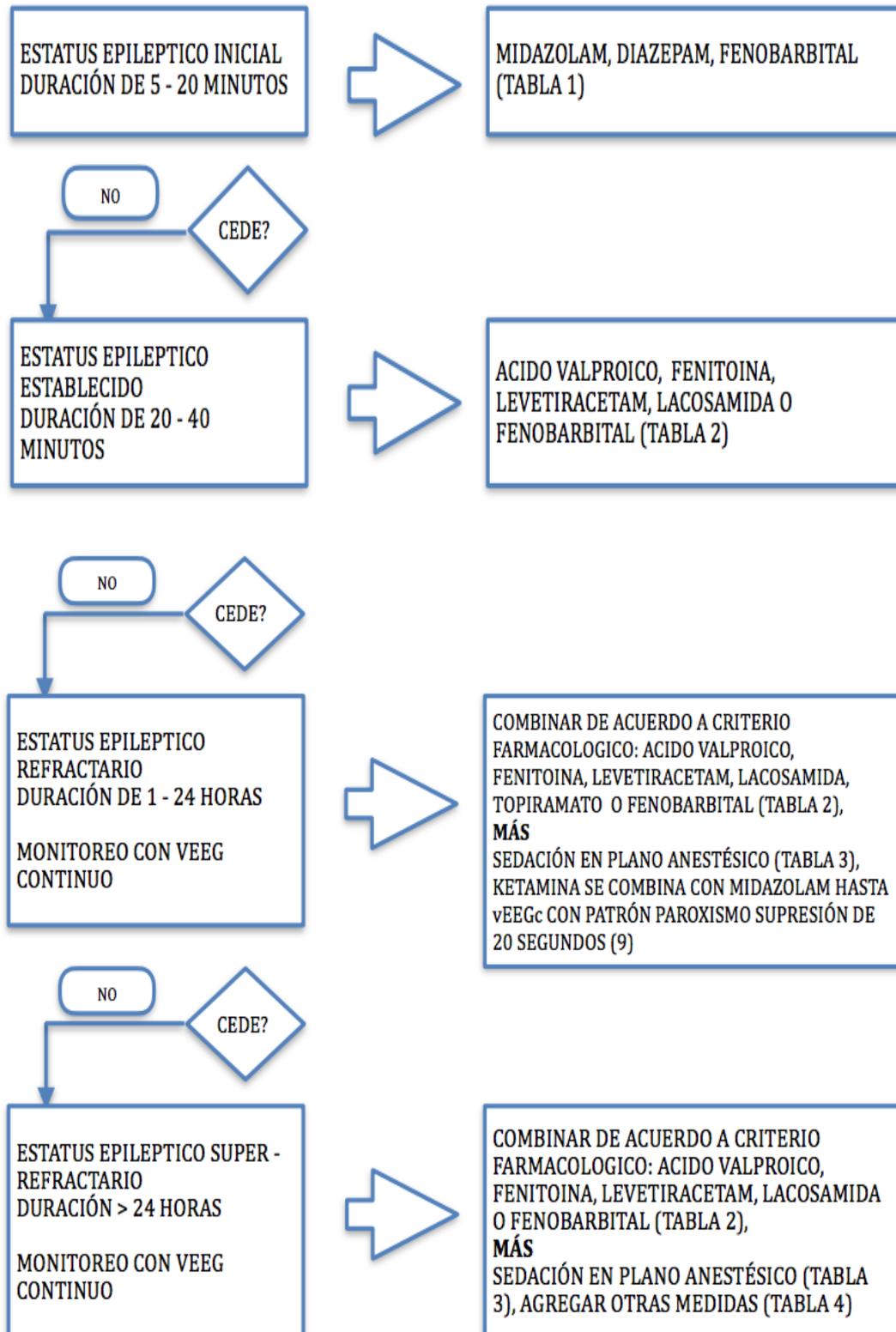
Eficacia terapéutica de 18 - 71% en estudios retrospectivos, a pesar de su vía de administración oral es un fármaco bien tolerado en EE refractario.

FARMACOCINÉTICA							
T O P I R A M A T O	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento	Vía de administración	Volumen de distribución	T.V ^{1/2}	Unión a proteínas	R-H-R/H
	-	Dosis inicial: 200-400 mg /día (común dosis 100 mg de 4-6 veces al día) D. máx: 1600 mg/día.	VO	-	21 horas	15-41%	Metabolismo H Eliminación: 70% renal
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático						
	Efecto pico entre 1-4 horas						
	FARMACODINAMIA						
	-Inhibe los canales de sodio. -Aumenta la actividad GABA _A . - Inhibe receptors AMPA.						
	EFFECTOS ADVERSOS						
	Acidosis metabólica hiperclorémica no anion gap (inhibición de enzimas anhidrasa carbónica). Hiperamonemia, nefrolitiasis, letargia.						

TABLA Nº 39. CLONAZEPAM: La sociedad de neurocríticos no incluye al clonazepam en las recomendaciones para el tratamiento de estatus epiléptico; sin embargo en una serie de casos de 17 pacientes con Estatus epiléptico refractario el 76% (13 pacientes) presentan una respuesta exitosa después de una mediana de tres drogas antiepilépticas fallidas.

FARMACOCINÉTICA							
C L O N A Z E P A M	DOSIS			DISTRIBUCIÓN			METABOLISMO
	Impregnación	Mantenimiento (D. mant)	Velocidad de infusión	Volumen de distribución	T.V1/2	Unión a proteínas	R-H-R/H
	-	Dosis inicial: 15.8 mg/day Dosis posteriores: 22.4 mg/day.	-	-	36-42 horas	80-90%	Metabolismo: H (Vía CYP3A4) Eliminación: 70% renal
	R: renal, H: hepático, R/H: renal/hepático						
	Efecto pico entre 0.5-4 horas						
	FARMACODINAMIA						
	Aumenta la actividad GABA _A , al unirse a la unidad ω_2 del receptor gabaérgico.						
	EFFECTOS ADVERSOS						
	Sedación el único efecto adverso visto en el 38% de los pacientes.						

GRÁFICO Nº 16: ALGORITMO DE MANEJO DE ESTATUS EPILEPTICO



Las complicaciones sistémicas vinculadas al estatus epiléptico tienen un efecto negativo en relación al pronóstico, por este motivo se diseña un bundle con el objetivo de detección precoz de las mismas, y actuación ante el análisis diario de la plantilla.

BUNDLE PARA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES SISTÉMICAS VINCULADAS A ESTATUS EPILÉPTICO.

DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA	
Terminar convulsiones para prevenir complicaciones	
<input type="checkbox"/>	Asegurarse que la terapia de Benzodicepinas sea la máxima.
<u>Si fenitoína es usada:</u>	
<input type="checkbox"/>	Infusión en un rango no mayor de 50 mg/min.
<input type="checkbox"/>	Monitoreo cardiaco continuo.
<input type="checkbox"/>	Rápido escalamiento de DAE para permitir control de crisis.
<input type="checkbox"/>	Control rápido de fiebre, tratamiento de hipoglicemia y corrección de anormalidades de electrolitos.
	Tiempo de retraso de inicio de tratamiento. <input type="checkbox"/>
ADMISIÓN DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	
Tratamiento específico	
<u>Barbitúricos/Midazolam</u>	
<input type="checkbox"/>	Concentrar infusión para prevenir acumulación de fluidos.
<u>Propofol</u>	
<input type="checkbox"/>	Evitar dosis >5 mg/Kg/h o > 80 mcg/Kg/min o dosis acumulada > 360 mg/Kg
<input type="checkbox"/>	Monitoreo de CPK, Ph, lactato, electrolitos, triglicéridos y función renal.
Score de severidad del estatus epiléptico (STESS)	
<input type="checkbox"/>	Score 0-2 (favorable)
<input type="checkbox"/>	Score 3-6 (desfavorable)

Seguimiento de complicaciones médicas

- Estudios imagenológicos si está indicado ante cambios neurológicos.
- Rx de torax para evaluar edema agudo de pulmón y signos de neumonía.
- Electrocardiograma para visualizar cambios isquémicos o anomalías de repolarización sugestivas de Takotsubo.
- EEG continuo si el paciente no recupera su estado basal previo dentro de 30 minutos.

Antecedente de epilepsia:

- Si: Niveles séricos del fármaco utilizado con anterioridad.
- No: Niveles séricos Ácido valproico/fenitoína a las 48 horas de iniciado el fármaco.



Tiempo de retraso entre inicio de crisis y Eeg.

Seguimiento de fármacos utilizados (Laboratorios)

- CPK, lactato, gasometría arterial, urea, creatinina, triglicéridos (PRIS)
- Amonio (ácido valproico)
- Perfil hepático (Fenitoína, ácido valproico)

Estrategias de prevención temprana (1eras 24 horas)

- Rabdomiolisis:** Adecuada hidratación (gasto urinario > 0.5 ml/Kg/h, > 100 ml/h).
- Hipertermia:** Antipiréticos reglados/mantas de enfriamiento.

Cuidados generales < 24 horas

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (mecánica o farmacológica)
- Movilización diaria progresiva en caso de no estar contraindicado por la enfermedad de base.

DESPUÉS DE > 24 HORAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Cuidados generales 24-48 horas

- Nutrición enteral temprana
- Balance de fluido neutro
- Evaluación diaria de integridad en piel
- Movilización pasiva diaria y (chair mode) 2-3 veces al día

Cuidados generales > 48 horas

- Nutrición enteral acorde a requerimiento.
- Balance negativo.
- Evaluación diaria de integridad en piel.
- Movilización pasiva diaria y (chair mode) 2-3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farrokh S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin Iii JJ, Mirski MA. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(153):1–12.
2. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Epilepsy & Behavior Status epilepticus : A critical review. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2009;15(1):10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.027>
3. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Epilepsy & Behavior Incidences and outcomes of status epilepticus : A 9-year longitudinal national study. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2015;9–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.040>
4. Varelans PN, Editors JC, Edition T. Seizures in Critical Care.
5. O'Connor KL, Westover MB, Phillips MT, Ifimia NA, Buckley DA, Ogilvy CS, et al. High Risk for Seizures Following Subarachnoid Hemorrhage Regardless of Referral Bias. *Neurocrit Care*. 2014;21(3):476–82.
6. Riviello JJ, Claassen J, Laroche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, et al. Treatment of status epilepticus: An international survey of experts. *Neurocrit Care*. 2013;18(2):193–200.
7. Claassen J, Vespa P. Electrophysiologic Monitoring in Acute Brain Injury. *Neurocrit Care [Internet]*. 2014;21(S2):129–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-014-0022-8>
8. Vespa PM, Xu Y, Hovda D. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. 2010;
9. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, Marchis GM De, Pugin D, Falo CM, et al. Nonconvulsive Seizures in Subarachnoid Hemorrhage Link Inflammation and Outcome. 2014;
10. Cloostermans MC, Meulen FB Van, Eertman CJ, Hom HW, Putten MJAM Van. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: A prospective cohort study*. 2012;40(10):2867–75.
11. Bs MCG, Komotar RJ, Ba RMS, Bs MBM, Otten ML, Connolly ES. Predictors of seizure onset after intracerebral hemorrhage and the role of long-term antiepileptic therapy. *J Crit Care [Internet]*. 2009;24(3):335–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.10.015>
12. Polito A, Eischwald F, Maho A Le, Polito A, Azabou E, Annane D, et al. Pattern of Brain Injury in the Acute Setting of Human Septic Shock. 2013;
13. Jeannin-mayer S, André-obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC. Clinical Neurophysiology EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis : Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2019;130(2):289–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.017>
14. Betjemann JP. Current Trends in Treatment of Status Epilepticus and Refractory Status Epilepticus. 2015;
15. Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, Masi S De, Biggeri A, Fabbro G, et al. Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: A protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open*. 2016;6(6):1–6.
16. Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. 2018;3:165–8.
17. Kramer AH. Early ketamine to treat refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;16(2):299–305.
18. Dorandeu F. Expert Review of Neurotherapeutics status epilepticus ? Not quite yet Ketamine for the treatment of (super) refractory status epilepticus ? Not quite yet. *Expert Rev Neurother [Internet]*. 2017;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1288099>

19. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0859-1>
20. Yuan F, Jia R, Gao Q, Yang F, Yang X, Jiang Y, et al. Early Predictors of Drug-Resistant Epilepsy Development after Convulsive Status Epilepticus. *Eur Neurol* [Internet]. 2018;79(5–6):325–32. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/490900>
21. Malek AM, Wilson DA, Martz GU, Wannamaker BB, Wagner JL, Smith G, et al. Mortality following status epilepticus in persons with and without epilepsy. *Seizure Eur J Epilepsy* [Internet]. 2016;42:7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.009>
22. Kantanen A, Kälviäinen R, Parviainen I, Ala-peijari M, Bäcklund T, Koskenkari J, et al. Predictors of hospital and one-year mortality in intensive care patients with refractory status epilepticus : a population- based study. 2017;1–7.
23. Angeles L. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. 1999;91:750–60.
24. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke : A population-based study. 2008;49(6):974–81.
25. Vespa PM, Phelan KO, Shah M. progressive midline shift and outcome Acute seizures after intracerebral hemorrhage A factor in progressive midline shift and outcome. 2013;
26. Kalita J, Misra UK, Singh VK, Dubey D. Predictors and outcome of status epilepticus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9145-8>
27. Sethi NK, Torgovnick J, Arsura E, Sethi PK, Delhi N, Krauss GL. PERIODIC DISCHARGES AFTER.
28. Goldstone AB, Bronster DJ, Anyanwu AC, Goldstein MA, Filsoufi F, Adams DH, et al. Predictors and Outcomes of Seizures After Cardiac Surgery : A Multivariable Analysis of 2 , 578 Patients. *ATS* [Internet]. 2011;91(2):514–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.10.090>
29. De G, De T, De E, Sociedad L, Argentina N, Belén Viaggio M, et al. Guías De Epilepsia Status Epiléptico: Consideraciones Clínicas Y Guías Terapéuticas. *Rev Neurológica Argentina*. 2007;32:56–62.
30. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009;50(6):1566–71.
31. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, Hirsch LJ. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*. 2013;18(3):374–85.
32. Care N, Koren J, Herta J, Drashtak S, Pötzl G, Fürbass F, et al. Early Epileptiform Discharges and Clinical Signs Predict Nonconvulsive Status Epilepticus on Continuous EEG. *Neurocrit Care* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0563-3>
33. Gutiérrez-Viedma Á, Parejo-Carbonell B, Cuadrado ML, Serrano-García I, Abarrategui B, García-Morales I. The relevance of timing in nonconvulsive status epilepticus: A series of 38 cases. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;82:11–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.029>
34. Gutiérrez-viedma Á, Parejo-carbonell B, Cuadrado M, Serrano-garcía I. Epilepsy & Behavior The relevance of timing in nonconvulsive status epilepticus : A series of 38 cases ☆. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;82:11–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.029>

35. Mad D, Reindl C, Giede-jeppe A, Bobinger T, Sprügel MI, Knappe RU, et al. Impact of timing of continuous intravenous anesthetic drug treatment on outcome in refractory status epilepticus. 2018;1–8.
36. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus—A Systematic Review. 2017;(3):1–8.
37. Hawkes MA, Hocker SE. Systemic Complications Following Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(2):1–9.
38. Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. :173–7.
39. Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of epilepsy : a wider approach. 2016;270–4.
40. D EFMWM, D RDHM. mayo Acute Acid-Base Disorders Associ ated With Status Epilepticus. *Mayo Clin Proc [Internet].* 1994;69(11):1044–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61370-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61370-6)
41. Suchomelova L, Niquet J, Kubova H, Wasterlain CG. HYPERTHERMIA AGGRAVATES STATUS EPILEPTICUS-INDUCED EPILEPTOGENESIS AND NEURONAL LOSS IN IMMATURE RATS. *Neuroscience [Internet].* 2015;(August). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.006>
42. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. 2015;43(10).
43. Sutter R, Rüegg S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs A systematic review. 2015;
44. Vicente V, Angelo AD, Nisio M Di. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation An international consensus. 2016;896–904.
45. Swisher CB, Doreswamy M, Gingrich KJ, Vredenburg JJ, Kolls BJ. Phenytoin, levetiracetam, and pregabalin in the acute management of refractory status epilepticus in patients with brain tumors. *Neurocrit Care.* 2012;16(1):109–13.
46. Rodin E, Krogstad MH, Aukland P, Lando M, Møller HS, Gesche J, et al. High long - term mortality after incident status epilepticus in adults : Results from a population - based study. 2018;(August):1–9.
47. Semmlack S, Kaplan PW, Spiegel R, Marco G, Hunziker S, Tisljar K, et al. Illness severity scoring in status epilepticus — When STESS meets APACHE II , SAPS II , and SOFA. 2018;(November).
48. Rossetti AO, Milligan TA, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS) A tool to orient early treatment strategy. 2008;1561–6.
49. Szklener S, Godek M, Korchut A, Rejdak R, Rossetti AO, Rejdak K. Outcome prediction in patients with acute repetitive seizures : Application of the Status Epilepticus Severity Score. 2018;(February).
50. Zhang Y, Chen D, Xu D, Tan G, Liu L. Clinical utility of EMSE and STESS in predicting hospital mortality for status epilepticus. 2018;60(January 2016):23–8.
51. Care N, Rodríguez DR, Matamoros CS, Sam K, Sacoto DD, Samaniego NM, et al. Evaluation of STESS , mRSTESS , and EMSE to Predict High Disability and Mortality at Hospital Discharge in Ecuadorian Patients with Status Epilepticus. *Neurocrit Care [Internet].* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0549-1>
52. Ciurans J, Grau-lópez L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M, Becerra JL. Refractory status epilepticus : Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. *Seizure Eur J Epilepsy [Internet].* 2018;56:98–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.007>

53. Nelson BSE, Varelas PN. By Sarah E. Nelson, MD; Panayiotis N. Varelas, MD, PhD, FNCS, FAAN. 2018;1683–707.
54. Super-refractário ME, Alvarez A, Costa Z. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus Protocolo de Consenso para o Tratamento do Estado de. 2018;598–605.
55. Bauerschmidt A, Martin A, Claassen J. Advancements in the critical care management of status epilepticus. 2017;23(2).
56. Rosati E, Tramacere L. Accepted Manuscript. 2017;
57. Höfler J, Rohrer A, Kalss G, Zimmermann G, Dobesberger J, Pilz G, et al. (S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: A Retrospective Study. *CNS Drugs*. 2016;30(9):869–76.
58. Misra UK, Dubey D, Kalita J. Epilepsy & Behavior Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus : A pilot study. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017;5–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.005>

ANEXOS

Anexo # 1: Definición de Estatus epilepticus no convulsivo criterios de London (STESS).

EEG terminology and criteria for NCSE	
Table 1. Working clinical criteria for nonconvulsive status epilepticus	
Patients without known epileptic encephalopathy EDs > 2.5 Hz, or EDs ≤ 2.5 Hz or rhythmic delta/theta activity (>0.5 Hz) AND one of the following: EEG and clinical improvement after IV AED ^a , or Subtle clinical ictal phenomena during the EEG patterns mentioned above, or Typical spatiotemporal evolution ^b	
Patients with known epileptic encephalopathy Increase in prominence or frequency of the features mentioned above, when compared to baseline with observable change in clinical state Improvement of clinical and EEG ^a features with IV AEDs	
Modified from Kaplan (2007). EDs, epileptiform discharges (spikes, poly spikes, sharp-waves, sharp-and-slow-wave complexes); IV AEDs: intravenous antiepileptic drugs. ^a If EEG improvement occurs without clinical improvement, or if fluctuation without definite evolution, this should be considered possible NCSE. ^b Incrementing onset (increase in voltage and change in frequency), or evolution in pattern (change in frequency > 1 Hz or change in location), or decrementing termination (voltage or frequency).	

Beniczky et al, Epilepsia 2013

Anexo # 2: Escala de Rankin modificada.

Puntuación	Nivel de incapacidad	Descripción
1	Sin incapacidad	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales
2	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda
3	Incapacidad moderada	Tiene restricción para realizar significativamente sus actividades, requiere ayuda para sus necesidades personales
4	Incapacidad moderada-severa	Requiere ayuda para realizar la mayoría de sus actividades personales
5	Incapacidad severa	Totalmente dependiente para la realización de sus actividades. Necesita asistencia día y noche
6	Muerte	

Anexo # 3: Grupo Neuro-Ictus. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
Score de severidad del estatus epileptico (STESS)

	Features	STESS
Consciousness	Alert or somnolent/confused	0
	Stuporous or comatose	1
Worst seizure type	Simple-partial, complex-partial, absence, myoclonic*	0
	Generalized-convulsive	1
	Nonconvulsive status epilepticus in coma	2
Age	< 65 years	0
	≥ 65 years	2
History of previous seizures	Yes	0
	No or unknown	1
Total		0–6

Score 0–2 (favorable)
Score 3–6 (unfavorable)
Total

Andrea O. Rossetti. J Neurol (2008) 255:1561–1566

ANEXO Nº4

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2017											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC
Curso sobre elaboracion de tesis y ficha metodológica.		■										
Solicitud por escrito para realizacion de tesis			■									
Aprobación de la solicitud de realización de tesis			■									
Revisión bibliográfica y elaboracion del marco teórico				■								
Elaboración de Marco teórico, y análisis de bibliografía revisada					■							
Elaboración del anteproyecto						■						
Entrega del borrador del anteproyecto y aprobación							■					
Revisión de historias clínicas y recolección de datos.								■	■	■	■	■

ANEXO Nº4

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2018										
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV
	Creación de la base de datos	■	■								
Análisis estadístico			■	■							
Elaboración de la discusión					■	■					
Conclusiones y recomendaciones							■	■			
Entrega del borrador final de la tesis									■		
Aprobación del borrador final de la tesis									■		
Ajustes finales de la tesis										■	
Entrega final de la tesis											
Sustentación de la tesis											