

el estado epiléptico

El estado epiléptico es una emergencia médica que consiste en crisis epilépticas repetidas durante al menos 20-30 minutos o dos o más crisis seguidas sin recuperación de la conciencia entre ellas. Una definición más operativa es: crisis convulsivas continuas que duren al menos 5 min o dos o más crisis convulsivas entre las cuales hay una incompleta recuperación de la conciencia. Esta definición difiere de la de crisis graves, que son dos o más crisis convulsivas que ocurren en un período corto (minutos u horas) pero entre las cuales el paciente recupera la conciencia.

Es importante considerar que puede haber pacientes en coma que presentan estado epiléptico objetivable mediante electroencefalografía y que sin embargo no tienen convulsiones.

En general el estado epiléptico provocado por situaciones agudas de tipo metabólico, infeccioso, hipoxia y traumatismos tiene peor pronóstico que el desencadenado por situaciones crónicas como la epilepsia, la retirada de antiepilepticos, la abstinencia aguda de alcohol y los tumores cerebrales.

C. Rodríguez Moreno^a, E. Donado Budíño^a, J. Tarragó Bofarull^a, C. Durán Parrondo^b, F. Tato Herrero^a, A. Pato Pato^c, M. Velasco González^a y P. López Vázquez^a

^aServicio de Farmacología Clínica. ^bServicio de Atención Primaria, Centro de Salud de Lalín.

^cServicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. España.

El objetivo del tratamiento farmacológico del estado epiléptico es el cese de la crisis convulsiva lo más pronto posible debido a que sabemos que su persistencia puede causar secuelas neurológicas permanentes y que a mayor duración peor es la respuesta al tratamiento. Para ello el tratamiento debe ser precoz y agresivo y adquiere gran relevancia la actuación rápida y adecuada en el medio extrahospitalario.

Asimismo siempre se debe incluir un tratamiento general o de soporte que es similar al de cualquier situación médica de urgencia, buscando la estabilización del paciente y la prevención de complicaciones y un tratamiento farmacológico específico.

El tratamiento farmacológico debe tener en cuenta que, en ocasiones, existe un proceso epiléptico subyacente que es necesario tratar. Por esta razón, es importante no sólo controlar de manera aguda el estado epiléptico, sino también conseguir y mantener un adecuado control del proceso epiléptico subyacente. Si un solo medicamento no nos garantiza ambos objetivos utilizamos dos como en el caso de la asociación de diazepam con fenitoína. No es recomendable utilizarlos aislados porque el diazepam en tratamiento agudo tiene una corta duración de acción y la fenitoína requiere una administración lenta y tardamos en conseguir el efecto.

Una vez controlada la crisis puede no ser necesario administrar medicación adicional si la causa del estado epiléptico es corregida. Cuando existe riesgo elevado de nuevos episodios, hemos empleado un medicamento de corta acción (diazepam), existe una epilepsia subyacente o cuando no se ha conseguido controlar la crisis empleamos además medicamentos antiepilepticos.

Los medicamentos con más experiencia de uso, más utilizados y contrastados son las benzodiacepinas (sobre todo lorazepam y diazepam) y la fenitoína. En España no disponemos de lorazepam intravenoso y los otros dos no cumplen las condiciones del anticonvulsivo idóneo: comienzo rápido, prolongada duración, fácil manejo y escasa toxicidad. Por esta razón se plantea la búsqueda de alternativas que cumplan estas condiciones. En la bibliografía hemos encontrado datos de evaluación para ácido valproico, fosfenitoína, barbitúricos y otras benzodiacepinas (midazolam y clonazepam). Sin embargo, a pesar de que hay datos alentadores, en

ninguno de estos casos se ha realizado una evaluación rigurosa: los ensayos clínicos son escasos, pequeños y muy heterogéneos y lo más frecuente es encontrar series de casos sin un grupo de control adecuado. La evaluación ideal, es decir, un estudio clínico suficientemente grande que incluya varios grupos de tratamiento con los fármacos mencionados y que valore eficacia y seguridad en la misma serie de pacientes se ha realizado muy infrecuentemente.

Tratamiento farmacológico intravenoso (i.v.)

Benzodiacepinas (BZD)

Son fármacos anticonvulsivos potentes. Su mecanismo de acción está relacionado con un receptor de BZD que aumenta la transmisión gabaérgica. A concentraciones superiores también limitan la descarga neuronal repetitiva de forma similar a la carbamacepina y la fenitoína. Entre sus efectos adversos se incluyen depresión respiratoria (3-10%), hipotensión (< 2%) y empeoramiento del nivel de conciencia (20-60%).

Diazepam

El diazepam es un fármaco muy liposoluble, lo que le permite alcanzar concentraciones altas en el sistema nervioso central y revertir las crisis con gran rapidez (1-2 min) y eficacia (54-100%), pero pasa muy pronto a los compartimientos grasos periféricos, por lo que su acción, en tratamientos agudos, no suele prolongarse más de 20-30 min (menos de 2 h para otros autores). La administración en perfusión continua evitaría este problema pero presenta riesgo de efectos acumulativos indeseables y no ha sido adecuadamente evaluada. Es el anticonvulsivo con mayor evaluación y experiencia de uso y relativamente bien tolerado, por lo que es de elección en países que no disponen de lorazepam parenteral. El diazepam i.v. es insoluble en agua, por lo que se utilizan como disolventes el etanol y el propilenglicol, igual que para la fenitoína, lo que incrementa el riesgo de reacciones locales y de hipotensión arterial. La solución parenteral o presentaciones para administración rectal presentan plena eficacia (28,6-100%) y un comienzo rápido por vía rectal, por lo que puede ser utilizado cuando no sea posible la vía intravenosa. Por el contrario, no es recomendable la administración intramuscular por absorción errática.

Lorazepam

El lorazepam es menos liposoluble y tarda algo más en revertir las crisis (3 min), pero es claramente eficaz (82-100%) y tiene una mayor duración de acción (12-24 h), por lo que es el anticonvulsivo preferido en países donde se dispone de la presentación intravenosa (no

en España). Habitualmente se usa por vía i.v. pero también puede usarse la vía sublingual, que presenta un rápido efecto y no sufre metabolismo de primer paso por el hígado. También se ha utilizado la vía rectal, pero está menos evaluado que el diazepam rectal y parece tener una absorción más lenta.

Clonazepam

El clonazepam es una BZD con propiedades similares al diazepam pero con una vida media más larga. Su acción por vía intravenosa es inmediata (1-2 min) y su duración es de unas 24 h. A pesar de ello se estudia y utiliza con mucha menos frecuencia, probablemente debido a que al no haberse comercializado en EE.UU., no ha tenido la misma difusión. Se ha sugerido que la depresión respiratoria y cardiovascular del clonazepam podría ser mayor que para el resto de BZD, pero esta afirmación debe ser tomada con cautela mientras no se confirme.

Midazolam

El midazolam es una BZD con un rápido comienzo (1-2 min) y una corta duración de acción (menos de 2 h). Desde su introducción como agente antiepileptico, el midazolam ha sido utilizado por vía i.v., i.m., rectal y sublingual, presentando una gran rapidez de acción por todas estas vías. Se ha utilizado sobre todo para el estado epiléptico refractario, aunque comienza a ser estudiado también como fármaco de primera línea. Su principal interrogante es su eficacia comparativa y su tolerancia por vía i.v. en estos pacientes (especialmente apnea e hipotensión). Es soluble en agua por lo que se puede usar con disolventes de solución salina o con dextrosa, es mejor tolerado localmente y produce menor irritación venosa que el diazepam cuando se usa por vía parenteral (i.v. o i.m.). Por el momento no hay suficientes datos obtenidos de estudios clínicos controlados para generalizar su uso, pero sí varias series de casos que aportan datos prometedores sobre su seguridad y eficacia (entre 80 y 100% según las vías).

En la bibliografía hay publicados casi un centenar de estudios que comparan la eficacia y la seguridad de diferentes BZD por vía i.v. en el tratamiento inicial del estado epiléptico. Sin embargo, muy pocos son controlados y aleatorios y encontramos múltiples diseños y variable grado de rigurosidad. En conjunto todos muestran una eficacia similar: 39-100% para diazepam, 60-100% para clonazepam y 63-100% para lorazepam. Los datos del midazolam i.v., más recientes y escasos y no comparativos, muestran una eficacia del 100%. Las comparaciones directas entre lorazepam y diazepam muestran una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor respuesta al lorazepam. La tardanza en yugular las crisis es similar (2 min para el diazepam y 3-4 para el lorazepam) pero la duración es mucho ma-

yor con el lorazepam (12-24 h frente a menos de una hora). En nuestra opinión la mayor crítica a estos estudios es que probablemente emplean dosis no equivalentes y que favorecen al lorazepam, ya que usan dosis entre 2 y 8 de lorazepam y entre 5 y 20 de diazepam con una equivalencia de 5 mg de diazepam por 2 mg de lorazepam cuando algunos autores sitúan esta equivalencia en 5 mg de diazepam frente a 0,5-1 mg de lorazepam.

El estudio posiblemente más correcto en este campo es el de Treiman et al. que consiste en un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria, doble ciego, en el que se compararon 4 regímenes intravenosos diferentes: diazepam (0,15 mg/kg) seguido por fenitoína (18 mg/kg), lorazepam (0,1 mg/kg), fenobarbital (15 mg/kg) y fenitoína (18 mg/kg) en 384 pacientes con *status epilepticus*. El tratamiento fue exitoso en el 64,9% de los pacientes con lorazepam; 58,2%, con fenobarbital; 55,8%, con diazepam y fenitoína, y 43,6%, con fenitoína. Sólo alcanzaron significación estadística las diferencias entre lorazepam y fenitoína. Los autores concluyen que, como tratamiento inicial para el *status epilepticus* convulsivo generalizado, lorazepam es más efectivo que fenitoína y que aunque lorazepam no es más efectivo que fenobarbital o diazepam y fenitoína, es más fácil de utilizar y mejor tolerado.

Fenitoína

La fenitoína es un fármaco muy liposoluble, por lo que sus concentraciones cerebrales son 3-5 veces superiores a las plasmáticas, y consigue con rapidez la respuesta terapéutica, que se mantiene durante muchas horas. Esta liposolubilidad también lo hace inadecuado para la administración intramuscular, y que para la administración intravenosa tenga que ser vehiculado con etanol y propilenglicol. Hay evidencias que indican que estas sustancias podrían ser las causantes de gran parte de los efectos adversos que produce la fenitoína i.v. tanto locales (quemazón local, dolor) como sistémicos (hipotensión, arritmias), aunque localmente también produce que el pH de la solución sea extremadamente alcalino. La fenitoína i.v. puede inducir hipoventilación en el 9,9% de los casos, hipotensión arterial en el 27% y trastornos del ritmo cardíaco en el 6,9%, por lo que se debe tener precaución en pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardíaca. Se ha descrito una incidencia de 5,9% del síndrome de guante morado, una reacción de tejidos blandos que se caracteriza por una gran hinchaçon de la mano que puede llegar a ser tan grave como para causar oclusión arterial y necrosis tisular, que requiera amputación. Es posible que sea debido al pH extremadamente alcalino de la solución.

Aunque no se han realizado muchos ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia de la fenitoína en el estado epiléptico, su amplia experiencia clínica como

agente antiepiléptico la ha convertido en el fármaco de referencia. Sin embargo, la toxicidad de la solución para administración intravenosa limita la velocidad recomendable de administración, lo que origina que en definitiva se produzca el efecto terapéutico con un cierto retraso y determina que la fenitoína no sea adecuada como único medicamento en el tratamiento del estado epiléptico.

Fosfenitoína

La fosfenitoína es un profármaco de la fenitoína, soluble en agua, lo que permite su administración sin el disolvente liposoluble que lleva la fenitoína, el propilenglicol. Como se considera que este disolvente es el causante de parte de la toxicidad cardiovascular de la fenitoína intravenosa, la fosfenitoína se puede administrar en infusión hasta tres veces más rápido que la fenitoína. Las concentraciones terapéuticas plasmáticas se alcanzan en menos de 10 min.

En general la evaluación de la relación beneficio/riesgo de la fosfenitoína frente a la fenitoína es bastante inadecuada: hemos encontrado series de casos en voluntarios sanos y en enfermos tratados con fosfenitoína, algunas comparaciones farmacoeconómicas entre ambos pero pocos ensayos clínicos comparativos.

El primer argumento a favor de la fosfenitoína, esa mayor rapidez de administración, no parece que se traduzca en una mayor rapidez de acción. La fosfenitoína necesita 15 min para ser transformada en fenitoína por fosfatases plasmáticas y un tiempo añadido para pasar al sistema nervioso central (SNC), por lo que no parece que en la práctica haya una mayor rapidez en la respuesta. Esto ha sido confirmado en un metaanálisis, donde Kugler et al encuentran que la fosfenitoína y la fenitoína tardan un tiempo similar en controlar las crisis. Además no está justificado esperar ni siquiera esos 10 min cuando se puede conseguir un control adecuado en 2 min con diazepam. Por ello, ya que hay que usar BZD, la rapidez de administración no es un argumento de preferencia hacia la fosfenitoína.

El segundo argumento a favor de la fosfenitoína es que la solución de administración es menos agresiva para los tejidos que la de fenitoína, lo que origina menos problemas de dolor y los debidos a la extravasación de fármaco. Esto parece ser cierto pero también se han descrito reacciones cutáneas asociadas al uso de fosfenitoína como prurito o parestesias, aunque menos frecuentes y menos agresivas que con fenitoína. El síndrome del guante morado es menos frecuente.

Otra supuesta ventaja es su menor toxicidad cardiovascular por no estar diluida con etanol y propilenglicol. Algun estudio sugiere una menor incidencia de hipotensión y arritmias, pero también con ella se han descrito problemas cardiovasculares (hipotensión y arritmias)

y la menor toxicidad, cuando se administran ambas correctamente, no está claramente demostrada.

Una ventaja clara de la fosfenoína sobre la fenitoína es la posibilidad de su administración y eficacia por vía i.m. y una desventaja también clara es el coste mucho mayor para la primera.

Fenobarbital

El fenobarbital tras su inyección i.v. se distribuye en primer lugar a órganos muy vascularizados, por lo que su entrada en el sistema nervioso central no es inmediata sino que suele demorar 30 min. Sin embargo, el hipermetabolismo cerebral que condiciona la crisis epiléptica acelera de tal modo la distribución del fenobarbital que a los 3 min de su inyección alcanza concentraciones suficientes en el SNC para yugular la crisis convulsiva.

El fenobarbital es un medicamento claramente eficaz pero con mayores riesgos y problemas que las BZD, por lo que no se considera de elección. Su administración por vía intravenosa ocasiona hipoventilación en el 13,2% de los casos, hipotensión arterial en el 34,1% y trastornos del ritmo cardíaco en el 3,3%. En ocasiones puede producir una parada respiratoria que, aunque breve, puede ser mortal; el riesgo es mayor cuando se administra previamente una BZD. Por otra parte, la hipotensión arterial, que depende de la dosis inyectada, limita la utilización de dosis elevadas de fenobarbital. En la mayoría de los consensos y protocolos el fenobarbital es considerado tan sólo una alternativa si han fallado las BZD y la fenitoína.

Ácido valproico

Por la toxicidad de los medicamentos mencionados hasta ahora, existe interés en la utilización del ácido valproico en el estado epiléptico. Se sabe que su acceso al cerebro es muy rápido y la incidencia de efectos adversos sistémicos y locales del valproico i.v. es baja. Puede producir hipotensión, depresión respiratoria y sedación, pero no se han efectuado comparaciones directas con otras alternativas.

El ácido valproico no debe utilizarse en pacientes con alteraciones hepáticas agudas, o antecedentes personales o familiares de hepatotoxicidad por medicamentos; el riesgo es mayor en los niños menores de 2 años en politerapia, con errores congénitos del metabolismo, con epilepsias graves que acompañan al retraso mental y con alteraciones cerebrales orgánicas. También está contraindicado en caso de hipersensibilidad al ácido valproico y en trastornos de la coagulación. Las dosis altas de ácido valproico (más de 50 mg/kg o niveles por encima de rango) pueden originar trombopenia con cierta frecuencia.

Los primeros datos que hemos encontrado de utilización del valproico en estados epilépticos datan de 1992 y desde entonces han aparecido bastantes estudios publicados. Sin embargo, la totalidad consiste en series de casos en los que se ha utilizado en niños, adultos y ancianos, en estados epilépticos refractarios y, a veces, como primer tratamiento. En todos ellos aparecen datos prometedores porque parece presentar eficacia, rapidez y buena tolerancia. Sin embargo no hemos encontrado ensayos clínicos controlados de adecuada metodología comparativa que nos permitan situarlo en el contexto de las diferentes alternativas disponibles en esta indicación. Por ello, actualmente, el ácido valproico no puede ser considerado una primera alternativa ni queda claro su papel respecto a los tratamientos conocidos.

Algunos autores consideran que podría ser una alternativa en pacientes con alteraciones cardíacas, ancianos, etc. en los que la fenitoína puede presentar problemas o en pacientes que toman habitualmente valproico y cuyo estado epiléptico se debe a bajos niveles, pero la falta de ensayos comparativos con fenitoína incluida en este tipo de pacientes no nos permite conocer si esta actitud tendrá mejor relación beneficio/riesgo que el tratamiento estándar. También se ha sugerido que en casos refractarios a diazepam + fenitoína debería administrarse valproico antes que fenobarbital. Una vez más la falta de ensayos comparativos con fenobarbital hace inviable la utilización habitual del valproico.

Disponemos de una presentación de valproato sódico inyectable, que permite su administración por vía intravenosa. Sólo debe suministrarse por vía i.v., no por vía i.m., y aunque no se han descrito incompatibilidades con otros fármacos, no deben suministrarse simultáneamente en el mismo gotero ni por la misma vía.

Otras vías de administración

La administración i.v. es la preferible, pero puede estar limitada por una imposibilidad de obtener acceso, lo que puede ser frecuente en el medio extrahospitalario. El diazepam rectal (0,5 mg/kg) es la medicación más estudiada y comúnmente más utilizada antes de la llegada al hospital. Aunque ha demostrado ser eficaz y adecuada, puede ser impopular por las particularidades de índole social de esta ruta de administración. Por ello se han buscado vías alternativas, i.m., sublingual, intranasal, etc., pero que han sido escasamente evaluadas de manera comparativa, excepto quizás el midazolam i.m., que presenta resultados prometedores.

Vía rectal

La utilización de la solución parenteral por vía rectal en niños se realizó por primera vez en 1975. Knudsen mostró que el diazepam rectal era efectivo en el trata-

miento de las crisis y en la prevención de las convulsiones febres. Desde entonces el diazepam ha sido utilizado ampliamente en esta situación. Se dispone de varios ensayos clínicos que demuestran la eficacia del diazepam rectal en el control inicial del estado epiléptico (28,6-100%), aunque la mayoría de los estudios se ha realizado en niños, en parte por los problemas físicos y sociales de esta vía de administración en adultos. Como en el caso de la vía i.v., la duración del diazepam por vía rectal en tratamiento agudo es muy corta.

La administración rectal de solución parenteral de lorazepam no ha sido estudiada tan profundamente como el diazepam rectal. Ambos consiguen un grado de control de las crisis similar, pero el lorazepam tiene un comienzo mucho más tardío ($T_{\text{máx}} 67,5 \pm 42,1$ min) y el grado de absorción es mucho más variable. Aunque la duración es mayor que para el diazepam, esta tardanza parece inadmisible.

Las soluciones parenterales de clonazepam y midazolam también presentan una absorción rápida por vía rectal, ya que consiguen concentraciones anticonvulsivas en 10-30 min (clonazepam en adultos) y 16-30 min (midazolam en niños) similares a las del diazepam (4-10 min en niños y 16-20 min en adultos). En un estudio la biodisponibilidad del midazolam rectal resultó muy escasa (18%).

Vía intramuscular

El diazepam no es adecuado por vía i.m. ya que la absorción es lenta (95 min) y errática, y el lorazepam y el clonazepam han sido escasamente estudiados por esta vía.

Sin embargo el midazolam sí ha sido estudiado por vía i.m. como agente de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico fundamentalmente en el ámbito hospitalario. La mayoría de los estudios es con series de casos, pero también hay ensayos clínicos comparativos con diazepam i.v. En estos estudios se ha demostrado que el midazolam i.m. es una opción de tratamiento efectiva (93-100%) y rápida ($T_{\text{máx}}$ 10-30 min) cuando el acceso intravenoso no puede ser asegurado, con menor riesgo de efectos adversos cardiorrespiratorios y hemodinámicos que cuando se administra por vía i.v., y es bien tolerado localmente en la mayoría de los pacientes.

Otras vías

Otras vías utilizadas son la sublingual y la intranasal. Se ha demostrado que el midazolam sublingual (realmente bucal, o sea en contacto con la mucosa de toda la cavidad bucal) se absorbe rápidamente, con un inicio de acción en 5 a 10 min. En dos estudios comparativos entre midazolam bucal (10 mg) y diazepam rectal (10 mg) se demostró que el midazolam bucal es al me-

nos tan eficaz como el diazepam rectal en el tratamiento de las crisis agudas, con la ventaja de que la administración en la boca es más fácil, práctica y socialmente aceptable que la rectal; en contrapartida existe un riesgo no despreciable de aspiración. El tiempo desde la administración del fármaco al final de la crisis no tuvo diferencias significativas entre ambos tratamientos y no aparecieron efectos adversos cardiorrespiratorios graves en ambos grupos.

La administración nasal de midazolam ha sido utilizada como agente sedante y preinductor en anestesia. Aunque hay algún estudio en niños, la evaluación por esta vía es escasa, la absorción no parece ser más rápida que por vía rectal, y presenta menor biodisponibilidad posiblemente por la dificultad física y la presencia variable de secreciones.

Tratamiento extrahospitalario

Hasta hace unos años los pacientes con estados epilépticos eran recogidos fuera del ámbito hospitalario y el inicio del tratamiento no comenzaba hasta llegar al servicio de urgencias del hospital, lo que conllevaba un retraso en el inicio del tratamiento. En los últimos años, el personal de los Servicios Móviles de Urgencias en determinados países ha incluido en sus protocolos el inicio del tratamiento con benzodiacepinas. Los beneficios potenciales incluyen la prevención de secuelas neurológicas y sistémicas debidas a las convulsiones prolongadas, mientras que los riesgos potenciales incluyen depresión respiratoria y compromiso cardiovascular asociados al uso de BZD y errores de diagnóstico que acarreen un inapropiado tratamiento. Por el momento hay pocos estudios que hayan evaluado estos aspectos. En un ensayo clínico con distribución aleatoria y doble ciego se evaluó la administración i.v. de 5 mg de diazepam, 2 mg de lorazepam o placebo por personal paramédico en el tratamiento de adultos con estado epiléptico fuera del ámbito hospitalario. Ambos tratamientos activos fueron claramente superiores a placebo en controlar las crisis. La incidencia de complicaciones respiratorias o hemodinámicas fue del 10,6% en el grupo lorazepam, 10,3% en el grupo diazepam y 22,5% en el grupo placebo, por lo que concluyeron que el tratamiento prehospitalario con BZD es seguro y efectivo en adultos con estados epilépticos.

En conclusión, el medicamento con mejor relación riesgo/beneficio en el control inicial del estado epiléptico es el lorazepam por vía i.v. Como no disponemos de él, la alternativa más rápida y eficaz es el diazepam por vía i.v. teniendo en cuenta que su corta duración obliga en la mayoría de las ocasiones a asociarlo a fenitoína en perfusión continua. Esta asociación es por tanto la pauta estándar para el tratamiento de primera línea de ma-

nera habitual. Si las crisis no ceden está indicada la utilización de fenobarbital.

La fosfenoína es una alternativa a la fenitoína que presenta una menor irritación y toxicidad local. El resto de las supuestas ventajas no ha sido adecuadamente demostrado. En contrapartida es mucho más cara, por lo que su disponibilidad depende de la decisión que tome el hospital.

Los datos de relación eficacia/riesgo comparativos con valproico y midazolam son escasos para ser considerados de primera línea, pero pueden ser utilizados cuando no se disponga, estén contraindicados o no baste con los anteriores.

El diazepam rectal y el midazolam i.m. abren nuevas posibilidades para el tratamiento prehospitalario o cuando no sea posible el acceso venoso, pero no son de elección si se puede utilizar la vía i.v.

Tratamiento farmacológico del estado epiléptico

En presencia de crisis activas se iniciará tratamiento con diazepam con la siguiente pauta: 0,2 mg/kg a velocidad máxima de 3-5 mg/min hasta un máximo de 20 mg (algunos autores recomiendan un máximo de 10 mg en la primera dosis). Si el estado epiléptico continúa después de 5-10 min puede repetirse una dosis similar.

En el caso de que las crisis cedan puede no ser necesario administrar medicación adicional si la causa del estado epiléptico es corregida. La administración de fenitoína será de utilidad en los pacientes con riesgo elevado de nuevos episodios, en aquellos que queramos prolongar el efecto anticonvulsivo del diazepam o en los que la administración de éste no haya controlado el estado epiléptico. La pauta es: 20 mg/kg i.v. a una velocidad máxima de 50 mg/min (25 mg/min en niños, ancianos y cardiópatas; 1-3 mg/kg/min en neonatos). Si la crisis continúa (tras 25-35 min) puede darse una dosis adicional de 5-10 mg/kg i.v. a la velocidad mencionada. La dosis de mantenimiento debe instaurarse a las 12 h de la dosis inicial y será de 5 mg/kg/día en adultos. Hay que monitorizar entonces las concentraciones plasmáticas. Si el paciente llevaba tratamiento crónico anterior con fenitoína, sería muy deseable la determinación de sus concentraciones plasmáticas antes de comenzar su administración.

Es recomendable utilizar un filtro de 0,22 micras en el sistema de administración. Contiene etanol y la solución tiene un pH alcalino (pH = 12), por lo que se recomienda administrar suero fisiológico antes y después de su administración para evitar irritación local (unos 20 ml). Sólo es compatible con suero fisiológico. No se recomienda diluir en más de 250 ml de suero fisiológico.

co dado que la estabilidad disminuye al disminuir la concentración.

Si no cede la crisis, la siguiente medida terapéutica a considerar es la administración de fenobarbital, teniendo en cuenta que por su efecto depresor sobre la respiración (incrementado por la administración previa de diazepam) puede hacer necesaria la intubación orotraqueal si previamente no se había realizado. Dosis: 10-20 mg/kg i.v. diluido 1/10 en agua estéril para inyección a una velocidad máxima de 50-60 mg/min (en otros textos, 100 mg/min). Puede administrarse una dosis adicional de 5-10 mg/kg i.v.

El estado epiléptico que no responde a estos tratamientos se considera refractario y requiere un tratamiento más agresivo. Los tratamientos más usados en este caso son las infusiones continuas i.v. de midazolam a dosis anestésicas, propofol o barbitúricos de acción corta (tiopental), junto con una monitorización intensiva tanto cardiovascular como neurológica y soporte ventilatorio.

Otras pautas alternativas son:

Diazepam rectal: 0,5 mg/kg. Midazolam i.m.: 5-10 mg (niños 0,2 mg/kg). Puede repetirse una vez si el estado epiléptico continúa tras 15 min. Clonazepam i.v.: 1-2 mg en bolo (velocidad máxima 0,5 mg/min; algunos autores recomiendan una velocidad máxima de 0,2 mg/min). Niños, 0,25-0,5 mg a pasar en 2-5 min. Dosis máxima de 4 mg. Midazolam bucal: 0,3-0,5 mg/kg/dosis hasta un máximo de 10 mg. Midazolam i.v.: 0,1-0,3 mg/kg (diluir en 500 ml de suero fisiológico o G5% administrado a una velocidad de 0,005-0,1 mg/kg/h). Es estable 24 h a temperatura ambiente una vez diluido. Compatible con suero fisiológico, G5%, Ringer y Ringer lactato. Ácido valproico: 15 mg/kg en 3-5 min seguido de perfusión continua a 1 mg/kg/h. Las soluciones con ácido valproico se tienen que utilizar en las 24 h siguientes tras la reconstitución, y desechar la fracción restante. La solución es compatible con ClNa 0,9 mg/100 ml; glucosa 5 g/100 ml, 10 g/100 ml, 20 g/100 ml y 30 g/100 ml; glucosa 2,55 g + ClNa 0,45 g/100 ml; bicarbonato sódico 0,14 g/100 ml; todas ellas a razón de dosis de 400 mg de ácido valproico en 500 ml de las soluciones descritas. Lorazepam: 0,1 mg/kg a velocidad máxima de 2 mg/min. Otros autores: administrar 2 mg/3 min hasta que ceda o se alcance la dosis de 8 mg.

Bibliografía general

- Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:689-90.
- Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care* 2002;6:137-42.
- Chapman MG, Smith M, Hirsch. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001;56:648-59.

- Detoledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus. Improved tolerability versus increased costs. *Drug Safety* 2000;22:459-66.
- Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pollock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869-75.
- Grupo de consenso. Therapeutic Guidelines: Neurology, 2th ed 2002, Melbourne.
- Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus. *Pediatric Clinics of North America* 2001;48:683-94.
- Herranz JL, Argumosa A. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento de las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol* 2000;31:757-62.
- Holle LM, Gidel BE, Collins DM. Valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1995;29:1042-4.
- Keegan MT, Bondy LR, Blackshear JL, Lanier WL. Hypocalcemia-like electrocardiographic changes after administration of intravenous fosphenytoin [abstract]. *Mayo Clin Proc* 2002;77:584-6.
- Kugler AR, Knapp LE, Eldon MA. Attainment of therapeutic phenytoin concentrations following administration of loading doses of fosphenytoin: a metaanalysis [abstract]. *Neurology* 1996;46 (Suppl):A176.
- Lockey AS. Emergency department drug therapy for status epilepticus in adults. *Emerg J Med* 2002;19:96-100.
- Lowenstein DH, Alldredge B. Status epilepticus. *NEJM* 1998;338: 970-6.
- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:409-24.
- Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55:722-4.
- Smith BJ. Treatment of status epilepticus. *Epilepsy* 2001;19:347-69.
- Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med* 1999;17:323-8.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veteran Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group*. *NEJM* 1998; 339:792-8.
- Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients. Epidemiology and treatment options. *Drugs & Aging* 2001;18: 133-42.
- White JR, Santos CS. Intravenous valproate associated with significant hypotension in the treatment of status epilepticus [abstract]. *J Child Neurol* 1999;14:822-3.