



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



CrossMark

Artículo original

Indicación de dosis de carga de fármacos antiepilépticos en un hospital público

Ayelén Daniela Pacheco*, Juan Martín Messina y Alberto Gregorio Zinnerman

Servicio de Neurología, Unidad de Epilepsia, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2016

Aceptado el 29 de junio de 2016

On-line el 1 de septiembre de 2016

Palabras clave:

Epilepsia

Carga de fármaco antiepiléptico

Hospital público

Difenilhidantoína

R E S U M E N

Introducción: Se denomina carga de fármaco antiepiléptico (FAE) a la administración de una dosis elevada, necesaria para alcanzar rápidamente niveles terapéuticos en sangre. En la mayoría de las situaciones clínicas no hay necesidad de realizar carga de FAE.

Objetivos: Evaluar la indicación y la posología de la dosis de carga de FAE. Recabar efectos adversos.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 110 historias clínicas (HC) de pacientes que consultaron a nuestro servicio por convulsiones o epilepsia entre mayo del 2014 y mayo del 2015. Se excluyeron las crisis no epilépticas. Se evaluaron los siguientes parámetros: tratamiento previo, adherencia a este tratamiento, existencia de criterios de estatus epiléptico, indicación y posología de carga de FAE, y efectos adversos.

Resultados: El 56% no cumplía el tratamiento indicado previamente. El 9,6% cumplía criterios de status epiléptico (definición operativa). Se realizó carga de FAE en el 47% del total. Se utilizó fenitoína en el 83%, levetiracetam en el 4%; no se especificó el fármaco en el 13%. Las cargas se administraron correctamente en el 33%, en el 25% no se especificó la forma de administración y en el 42% se administraron incorrectamente. Se reportaron efectos adversos en el 4%: bradicardia y somnolencia. No se registraron efectos adversos en el sitio de punción.

Conclusiones: Existió una sobreindicación de carga de FAE. Se realizaron incorrectamente en un alto porcentaje. La fenitoína fue el FAE más utilizado. Se realizó un subregistro de los efectos adversos.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antiepileptic drugs loading dose indication in a public hospital

A B S T R A C T

Keywords:

Epilepsy

Loading dose

Antiepileptic drugs

Introduction: Antiepileptic drug (AED) loading dose is defined as the administration of a high dose of the AED, necessary to quickly achieve therapeutic blood levels. In most clinical cases, it is not necessary to load AEDs.

Objectives: To evaluate the indications for AED loading dose and to assess its side-effects.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pacheco.ayelen@gmail.com (A.D. Pacheco), jumarme@gmail.com (J.M. Messina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.06.003>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Public hospitals
Phenytoin

Materials and methods: A retrospective analysis was performed based on 110 medical records (MR) of patients that consulted at our department for seizure episodes or epilepsy between May 2014 and May 2015. Differential diagnoses were excluded. The following parameters were evaluated: prior treatment, adherence to it, indication and mode of AED loading, existence of clinical criteria of status epilepticus; and reported side-effects informed.

Results: The statistic analysis showed the following results: 56% did not adhere to the treatment properly; 9.6% met the clinical criteria for status epilepticus (operational definition); AED loading was performed in 47%. Phenytoin was used in 83% of the cases; 4% of patients received levetiracetam and the drug used was not specified in the remaining 13%. A correct mode of administration was found in 33% of the sample. In 42% of cases, the loading dose was incorrectly administered. In the remaining 25%, the mode of administration was not specified. Side-effects were reported in 4% of all patients, mainly bradycardia and drowsiness. No local adverse effects were reported.

Conclusions: AED loading dose was over-indicated in the analyzed sample. There was a high percentage of incorrect loading doses, with phenytoin as the most widely used AED. There was an under-recording of focal and systemic side-effects.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se denomina dosis de carga de un fármaco antiepiléptico (FAE) a aquella necesaria para alcanzar rápidamente niveles plasmáticos en rango terapéutico¹.

Existen situaciones clínicas, como el estatus epiléptico, en las cuales están claramente establecidos la necesidad y el beneficio de la administración de dosis de carga de FAE^{2,3}. En la mayoría de los episodios convulsivos, que suelen ser autolimitados, dicha medida terapéutica no está indicada.

De ser necesario iniciar un tratamiento con un FAE, se prefiere la monoterapia eligiendo el fármaco adecuado al síndrome epiléptico diagnosticado. Algunas se deben titular lentamente y con otras se puede iniciar directamente con la dosis de mantenimiento^{4,5}.

En el medio hospitalario en estudio, la disponibilidad de FAE es limitada, siendo la fenitoína la de mayor uso. Existe una extensa lista de efectos adversos descriptos para cada FAE, algunos de los cuales se presentan o son más severos con la dosis de carga, lo que influye en la valoración del riesgo beneficio de dicha indicación.

Se observó durante la actividad hospitalaria diaria la falta de racionalización en la indicación de dosis de carga de FAE, muchas veces incluso, sin tener en cuenta el síndrome epiléptico ni la necesidad de alcanzar rápidamente niveles terapéuticos en sangre, como así también subestimando los probables efectos adversos de la misma y los costos generados al sistema de salud. Esto fue lo que motivó la realización de este trabajo.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo basado en las historias clínicas (HC) de 110 pacientes por los que se consultó al Servicio de Neurología del Hospital Posadas en un periodo de 12 meses,

comprendidos entre el 1 de junio del 2014 y el 31 de mayo del 2015.

Se utilizó como criterio de búsqueda en la base de datos a aquellos pacientes ingresados con el diagnóstico de epilepsia o convulsiones. Se incluyó a los pacientes que presentaron crisis convulsivas, independientemente de haber tenido, o no, diagnóstico previo de epilepsia y de encontrarse, o no, bajo tratamiento medicamentoso (n = 104).

Fueron excluidos aquellos eventos paroxísticos interpretados como no epilépticos en el momento de la evaluación por el Servicio de Neurología (6 casos)^{6,7}.

Se analizaron los siguientes parámetros: existencia de tratamiento previo, adherencia al mismo, indicación, dosificación y administración de la carga de FAE, presencia de criterios clínicos de estatus epiléptico y efectos adversos comunicados.

Se definió estatus epiléptico según la definición operativa de la ILAE: crisis convulsivas generalizadas de 5 min o más de duración o 2 o más crisis convulsivas entre las cuales no se recupera el estado basal de consciencia^{8,9}.

Establecimos como parámetros de correcta dosificación y administración de FAE los siguientes: fenitoína 15-20 mg/kg por vía intravenosa (IV) a una velocidad de 25-50 mg/min diluido en solución salina normal (NaCl al 0,9%) en una proporción de 3-10 mg/ml y levetiracetam 1.000 a 3.000 mg IV, 2 a 5 mg/kg/min^{2,3,9}.

Resultados

Del total de 104 pacientes incluidos, el 79% tenía diagnóstico previo de epilepsia. De este grupo, el 56% no se encontraba realizando correctamente el tratamiento previamente indicado por su médico de cabecera.

El 9,6% cumplía criterios clínicos de estatus epiléptico convulsivo; de este grupo, en el 100% se administró carga de FAE, en el 60% la misma fue indicada dentro de los parámetro previamente establecidos como adecuados y en el 40% no se especificó cómo se realizó la carga.

Tabla 1 – Tipos de errores en la administración y composición de las dosis de carga de FAE

Tipo de error	Comentario	% pacientes
Velocidad de infusión (mg/min) ^a	Rápido	0
	Lento	20
Dosis (mg/kg) ^b	Alta	0
	Baja	50
Velocidad y dosis	Rápido y Alta	0
	Rápido y Baja	0
	Lento y Alta	0
	Lento y Baja	20
Dilución ^c	En Dextrosa 5%	10
Total		100

^a Velocidad de infusión: entre 25-50 mg/min. Rápido: > 50 mg/min. Lento: < 25 mg/min.
^b Dosis: 15-20 mg/kg. Alta: > 20 mg/kg. Baja: < 15 mg/kg.
^c Dilución: en solución salina normal (0,9%) en proporción 3-10 mg/ml.

Se realizó carga de FAE en el 47% del total de la población estudiada (49 pacientes), incluyendo los 10 casos de estatus epiléptico y los 39 casos que no cumplían criterios para el mismo.

Se utilizó difenilhidantoína en el 83% de los casos y levetiracetam en el 4%; no se especificó el fármaco en el 13% restante.

Las cargas se administraron correctamente en el 33% de los casos, de manera incorrecta en el 42% y no se especificó la forma de administración en el 25%. Se subclasificó este grupo según el tipo de error: en un 50% en el cálculo de dosis, aplicándose en todos estos casos dosis muy bajas para un adulto promedio, en un 20% en la velocidad de infusión y el cálculo de dosis, consistiendo esta combinación de errores en menor dosis y en una velocidad más lenta, en un 20% en la velocidad de infusión (la solución se indicó a pasar en por lo menos el doble de tiempo del necesario) y en un 10% por error en la dilución, siendo estos casos por realizarse la dilución de fenitoína en dextrosa al 5% (tabla 1).

Se comunicaron efectos adversos sistémicos en el 4% de los casos, siendo los mismos bradicardia y somnolencia. No se registraron efectos adversos en el sitio de punción.

Discusión

En el ámbito hospitalario en donde se realizó este estudio existen numerosas variables que intervienen en la adherencia de los pacientes a los tratamientos de las enfermedades crónicas y en particular de la epilepsia. Consideramos entre ellas, en primer lugar, que la baja condición socioeconómica convierte a los pacientes en dependientes de la completa gratuidad de los medicamentos, sumado a las notables dificultades burocráticas de los diferentes programas de cobertura de salud para el correcto y oportuno abastecimiento de los mismos. En segundo lugar, las dificultades en la comunicación entre el profesional y el paciente llevan a errores de interpretación de las indicaciones médicas, incluyendo en este ítem el tiempo limitado destinado a la consulta, que impide explicaciones más detalladas y el uso de un lenguaje no adaptado al nivel educacional del paciente. Los factores arriba mencionados

podrían explicar, por lo menos en parte, la baja adherencia al tratamiento encontrada en nuestro grupo de pacientes.

Actualmente, en nuestro hospital, no se dispone de electroencefalografía durante las 24 h, lo que dificulta el diagnóstico del estatus epiléptico no convulsivo. En nuestro grupo de pacientes todos los estatus epiléptico fueron convulsivos y diagnosticados clínicamente según la definición operativa de la ILAE⁸. Todos ellos recibieron carga de FAE. El 60% de las mismas se realizaron siguiendo los parámetros actualmente considerados adecuados y previamente aclarados y en el 40% restante no se especificó en la HC cómo se realizó la administración. Encontramos en este punto un problema inherente a los trabajos retrospectivos y fundamentalmente un error en la confección de las HC.

Vinculamos el uso casi exclusivo de fenitoína para la indicación de carga de FAE con la extremadamente limitada disponibilidad en nuestro hospital de otros fármacos con mejor perfil de efectos adversos y similar eficacia, como, por ejemplo, fosfenitoína^{3,10}, ácido valproico¹¹ o levetiracetam¹²⁻¹⁴. Aclaramos, en primer lugar, que la fenitoína, es uno de los fármacos aceptados y recomendados para el tratamiento de la epilepsia, tanto focal como generalizada^{5,15}, así como también es una de las FAE recomendadas en la primera línea de tratamiento en el estatus epiléptico luego de la administración de benzodiazepinas entre los 20 y 40 min con nivel de evidencia U al igual que el ácido valproico (nivel B) y levetiracetam (nivel U)³. Es fundamental reconocer que la fenitoína posee un amplio espectro de efectos adversos, entre los más serios, hipotensión, bradicardia y paro cardíaco, los cuales se vinculan en gran medida con uno de los diluyentes (propilenglicol), que posee un importante efecto vagotónico^{3,9,10,16}. Algunos efectos adversos, como los neurotóxicos, se relacionan con la concentración plasmática alcanzada y otros, limitados al sitio de punción (flebitis y síndrome de la mano púrpura con necrosis de piel y tejido celular subcutáneo por extravasación), con la administración IV del fármaco.

Consideramos que no existió una clara justificación para la mayoría de las cargas de FAE efectuadas, habiéndose realizado un excesivo número de las mismas, que alcanzó aproximadamente a la mitad de los pacientes que presentaron crisis convulsivas, exponiéndolos de forma innecesaria a los potenciales efectos adversos que la dosis de carga conlleva.

En cuanto a los efectos adversos registrados en las HC, solo se presentaron en el 4% de los pacientes incluidos, siendo estos bradicardia y somnolencia. Encontramos al respecto una importante discordancia con lo publicado en la bibliografía. Michael et al. publicaron una serie de 200 pacientes asistidos en una sala emergencias hospitalaria a los que se les realizó carga IV de fenitoína sódica diluida en solución salina normal a una velocidad de infusión promedio de 29 mg/min. Se registraron 72 efectos adversos en 51 pacientes (25,5% del total de los pacientes incluidos): 29 pacientes con dolor quemante en el sitio de infusión, 43 pacientes con complicaciones sistémicas, siendo las neurológicas las más prominentes como ataxia, confusión y mareos, 7 pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares como arritmias, en particular bradicardia, e hipotensión arterial¹⁷, debido a las altas concentraciones de fármacos o a la rápida velocidad administración. En relación con este punto, estimamos que esta discordancia se explicaría

por diferentes motivos, siendo el más importante quizás la falta de búsqueda y el reconocimiento de los efectos adversos que la infusión de dosis de carga de FAE, particularmente fenitoína, puede provocar, ya que en ningún caso se especifica que se haya realizado monitorización clínica, hemodinámica ni cardiovascular. Debemos tener en cuenta también en este punto que en nuestra muestra todos los errores en las indicaciones de cargas de FAE resultaron en menor dosis y/o mayor tiempo de infusión que el calculado para un adulto promedio; estos errores podrían eventualmente influir en la escasa aparición de efectos adversos, tanto sistémicos como del sitio de punción, ya que muchos de ellos están en relación directa con la concentración del fármaco.

Queremos destacar la importancia de realizar la indicación correcta de carga de FAE en cada caso, utilizando el mejor fármaco disponible y, en todos los casos, ajustándose a las recomendaciones de dosificación, velocidad de infusión y monitorización de efectos adversos establecidos para cada FAE. Para mejorar esta práctica cotidiana, se actualizan continuamente las guías de atención de pacientes con convulsiones y con estatus epiléptico, para lo cual en el Hospital Posadas una copia de estos algoritmos fue entregada al Servicio de Guardia. Creemos, sobre la base de los datos obtenidos en este trabajo, que es también nuestra responsabilidad como integrantes del Servicio de Neurología enfatizar sobre este tema y abarcar también los servicios de Terapia Intensiva y Medicina Interna con el objeto de mejorar la comunicación y el trabajo interdisciplinario, y, por lo tanto, la práctica asistencial.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Frasle FA. Guía de la buena prescripción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. p. 87.
2. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
3. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48-61.
4. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th ed. United States: Mc Graw Hill Education; 2014.
5. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(3 Epilepsy):643-55.
6. Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: Clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. *Lancet Neurol*. 2009;8:370-81.
7. Curt LaFrance W Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54:2005-18, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12356>.
8. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti O, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23, doi: 10.1111/epi.13121.
9. Gallop K. Review article: Phenytoin use and efficacy in the ED. *EMA*. 2010;22:108-18, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-6723.2010.01269.x>.
10. De Toledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: Improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf*. 2000;22:459-66.
11. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, ver Hoef L, Paige AL, Dutta S, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia*. 2007;48:478-83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00989.x>.
12. Gámez-Leyva G, Arístín JL, Fernández E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: A retrospective case series. *CNS Drugs*. 2009;23:983-7, <http://dx.doi.org/10.2165/11311100-000000000-00000>.
13. Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosci*. 2012;122:277-83, doi: 10.3109/00207454.2012.657376. Epub 2012 Feb 23.
14. Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res*. 2015;114:13-22, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.04.003. Epub 2015 Apr 17.
15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Nnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12074>.
16. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado. Diphenylhydantoin 2015.
17. Michael P, Earnest MD, John A, Marx MD, Lawrence R, Drury MD. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. *JAMA*. 1983;249:762-5.