

# Estatus epiléptico: seguimiento e individualización farmacoterapéutica

CONEJO I<sup>1</sup>, RIERA P<sup>1,2,3</sup>, BALDIRÀ J<sup>4</sup>, FERNÁNDEZ DE GAMARRA-MARTÍNEZ E<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (España)

2 Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (España)

3 Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona (UB). Barcelona (España)

4 Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 15/03/2020 - Fecha de aceptación: 30/03/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210002000021>

## RESUMEN

El estatus epiléptico superrefractario es un cuadro muy grave que pone en riesgo la vida de los pacientes. En este sentido, la monitorización rigurosa de los antiepilépticos es clave para un desenlace favorable. La excepcionalidad del

caso presentado radica en la superrefractoriedad del cuadro, que dificultó su manejo terapéutico y requirió un elevado grado de implicación del farmacéutico hospitalario en el seno de un equipo multidisciplinar.

Palabras clave: **Estatus epiléptico, refractoriedad, seguimiento farmacoterapéutico, individualización, adecuación.**

## *Status epilepticus: follow-up and pharmacotherapy individualization*

### SUMMARY

Super-refractory epileptic status is a really serious and life-threatening condition. In

this sense, rigorous monitoring of antiepileptic drugs is key to a favourable outcome. The exceptionality of the case

presented lies in the super-refractoriness of the clinical profile, which made its therapeutic management difficult and required a high degree of involvement of the pharmacist's hospital within a multidisciplinary team.

Key words: **Status epilepticus, refractory, pharmacotherapeutic monitoring, individualization, adequacy.**

## INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) es una emergencia médica que se define como una crisis epiléptica prolongada, de 5-30 minutos de duración, o una serie de crisis entre las que se no recobra plenamente el nivel de conciencia<sup>1</sup>. Su desarrollo característico consta de una primera fase con un incremento de la actividad simpática, seguida de una segunda fase de descompensación que cursa con lactacidemia, disminución del flujo cerebral, hipoglucemia, hipoxia y necrosis neuronal<sup>2</sup>.

El tratamiento de primera línea se realiza con una benzodiazepina intravenosa (IV) a la que se añaden uno o varios anticomociales como levetiracetam, ácido valproico o fenitoína, administrados vía IV y con una primera dosis de impregnación para alcanzar el estado estacionario lo antes posible<sup>1,3</sup>. En casos donde la clínica persiste más de 60 minutos pese a recibir tratamiento anticomocional adecuado, el EE se clasifica como refractario y está indicada la inducción de un coma barbitúrico con tiopental o pentobarbital en bomba de infusión continua (BIC)<sup>1</sup>. El objetivo es parar las crisis a nivel clínico y conseguir un electroencefalograma sin actividad para disminuir el daño neuronal<sup>1,3</sup>. Si el EE persiste más de 24h o recurre en caso de disminución de la anestesia, se clasifica como EE superrefractario, cuyo manejo terapéutico consiste en mantener el coma barbitúrico y utilizar

antiepilépticos de segunda línea como lacosamida, topiramato o perampanel.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

El caso trata de un varón de 28 años natural de Arabia Saudí que fue traído a urgencias por una crisis comicial, siendo tratada con clonazepam y levetiracetam IV. No constaban crisis epilépticas claras entre los antecedentes pero sí cuadros encefalopáticos en contexto de síndromes febriles. Dada la falta de respuesta al tratamiento, se valoró como EE y se trasladó a la UCI, iniciándose ácido valproico, levetiracetam, lacosamida y fenitoína IV. Las pautas de estos fármacos y los que a continuación se comentan se detallan en la tabla 1.

Desde el Servicio de Farmacia seguimos y monitorizamos el valproico y la fenitoína, realizando las recomendaciones necesarias para mantener sus concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico, 300-752 µmol/L para el ácido valproico<sup>4</sup> y 40-79 µmol/L para la fenitoína<sup>5</sup>. También valoramos interacciones farmacológicas, observando una disminución de las concentraciones de valproico debido al efecto inductor de la fenitoína y a posibles interacciones por desplazamiento, atribuible a que ambos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas.

Tabla 1. Líneas de tratamiento antiepiléptico con detalle de dosis

Clasificación clínica	Fármaco	Dosis de carga y tiempo de infusión	Dosis de mantenimiento	Dosis mantenimiento recibidas
<b>Crisis-Urgencias</b>	Clonazepam	1 mg bolus 3-5 min	0,5 mg/8h	0,5 mg/8h
	Levetiracetam	40-60 mg/kg 15 min	Máx: 1500 mg/12h	1000 mg/12h
<b>EE</b>	Ácido valproico (RT: 300-752 $\mu\text{mol/L}$ )	20-40 mg/kg 30 min	Máx: 60 mg/kg/día BIC (0,5-1 mg/kg/h) o cada 8h	20 mg/kg/día 400 mg/8h
	Levetiracetam	40-60 mg/kg 15 min	Máx: 1500 mg/12h	2000 mg/12h
	Lacosamida	200-400 mg 15-60 min	Máx: 200 mg/12h	200 mg/12h
	Fenitoína (RT: 40-79 $\mu\text{mol/L}$ )	15-20 mg/kg $\pm$ 5-10 mg/kg 50 mg/min	5-7 mg/kg/día cada 8h	10 mg/kg/día 200 mg/8h
<b>EE Super-Refractario 1ª línea</b>	Ácido valproico (RT: 300-752 $\mu\text{mol/L}$ )	20-40 mg/kg 30 min	Máx: 60 mg/kg/día BIC (0,5-1 mg/kg/h) o cada 8h	75 mg/kg/día 1500 mg/8h
	Levetiracetam	40-60 mg/kg 15 min	Máx: 1500 mg/12h	2000 mg/12h
	Lacosamida	200 mg 15-60 min	Máx: 200 mg/12h	200 mg/12h
	Midazolam BIC	0,2 mg/kg bolus 5-10 min	0,05-2 mg/kg/h	2 mg/kg/h
	Pentobarbital BIC (RT: 132-176 $\mu\text{mol/L}$ )	5 mg/kg 15 min	0,5-5 mg/kg/h	2-5 mg/kg/h
	Ketamina BIC	1-4,5 mg/kg o 1-2 mg/kg (+ benzodiazepina)	6-30 mg/h	120 mg/h
<b>EE Super-Refractario 2ª línea</b>	Topiramato SNG	600 mg	200 mg/12h	200 mg/12h
	Perampanel SNG	12 mg	4 mg/día $\pm$ 2 mg/día hasta Máx de 12 mg/día	12 mg/día
	Pentobarbital BIC (RT: 132-176 $\mu\text{mol/L}$ )	5 mg/kg 15 min	0,5-5 mg/kg/h	2-5 mg/kg/h
	Ketamina BIC	1-4,5 mg/kg o 1-2 mg/kg (+ benzodiazepina)	6-30 mg/h	120 mg/h

BIC: bomba de infusión continua; SNG: sonda nasogástrica; RT: rango terapéutico.

Dada la persistencia clínica se clasificó como EE super-refractario, se mantuvo tratamiento con valproato, levetiracetam y lacosamida, se inició midazolam en BIC y se indujo un coma barbitúrico con pentobarbital en BIC. Finalmente se añadió también una BIC de ketamina para suprimir la actividad eléctrica. Se realizaron niveles de ácido valproico y pentobarbital, con niveles objetivo para el segundo de 132-176  $\mu\text{mol/L}$ <sup>6</sup>, observándose una disminución de las concentraciones de valproico debido a la inducción farmacológica del barbitúrico.

Por indicación de Neurología, se sustituyeron los antiepilépticos clásicos por unos de segunda línea, iniciándose topiramato y perampanel por sonda nasogástrica (SNG), y se

mantuvo el coma barbitúrico con pentobarbital y ketamina. Desde el Servicio de Farmacia se revisó la información disponible sobre la administración por SNG de ambos fármacos<sup>7</sup>.

Tanto las crisis como la actividad eléctrica reaparecían al disminuir las perfusiones. Los intensivistas valoraron la posibilidad de que se tratase de un paciente metabolizador rápido y plantearon la opción de realizar un estudio genético. El Servicio de Farmacia revisó el metabolismo y eliminación de todos los fármacos utilizados y tras constatar que las enzimas metabolizadoras involucradas eran variadas y que varios antiepilépticos se eliminaban mayoritariamente por vía urinaria, se descartó que la superrefractoriedad del paciente se debiera a un metabolismo acelerado.

Tabla 2. Sospechas diagnósticas y tratamientos empíricos correspondientes

Sospecha diagnóstica	Tratamiento
<b>Encefalopatía infecciosa</b>	Ampicilina 2 g/4h (IV) Ceftriaxona 2 g/12h (IV) Aciclovir 10 mg/kg/8h (IV)
<b>Encefalopatía autoinmune</b>	Metilprednisolona bolus 1g/día x 5 días (IV) Plasmaféresis
<b>Aciduria glutárica Metabolopatía mitocondrial</b>	Riboflavina (vitamina B <sub>2</sub> ) <sup>a</sup> 100-300 mg/día (SNG) L-Carnitina 100-200 mg/kg/día (IV) Dieta enteral baja en lisina y triptófano Tiamina (vitamina B <sub>1</sub> ) 100 a 300 mg/día (IV)

<sup>a</sup>: elaboración de cápsulas de 10 mg como FM para administración por SNG; IV: intravenoso.

Paralelamente al control de las crisis, se realizaron varias pruebas para intentar filiar el origen del EE, valorándose como posibles etiologías una encefalopatía infecciosa o autoinmune, una aciduria glutárica o una metabolopatía con afectación mitocondrial. A la espera de los resultados de dichas pruebas, y dada la persistencia del cuadro clínico, se iniciaron los correspondientes tratamientos empíricos (tabla 2). El paciente no respondió a ningún tratamiento y los resultados de las pruebas diagnósticas no fueron concluyentes.

Ante la superrefractoriedad del cuadro y el desconocimiento etiológico, se hizo una búsqueda bibliográfica que condujo a una sospecha diagnóstica de *Síndrome de ganglios basales con respuesta a biotina y tiamina*. Esta enfermedad, de herencia autosómica recesiva, se debe a una mutación del gen *SLC19A3*, que codifica para un transportador de tiamina. La mutación genera un cambio de aminoácido, dando lugar a una alteración en la funcionalidad del transportador. La mayoría de casos se han descrito en población saudí, con consanguineidad y que debutaron durante la infancia con algún episodio febril<sup>8</sup>.

El tratamiento consiste en suplementar, a dosis altas, con tiamina 20 mg/kg/día, por el déficit existente debido a la disfuncionalidad del transportador, y biotina 10 mg/kg/día, por estudios que muestran que niveles bajos ocasionan una menor expresión del transportador<sup>8,9</sup>. Por ello, se decidió añadir biotina a dosis de 10 mg/kg/día (600 mg/día) y contactar con el Servicio de Genética para realizar el estudio de la mutación. Dado que las referencias bibliográficas no especificaban vías ni formas de administración, se consensuó la elaboración de cápsulas de biotina de 600 mg para administración por SNG. El paciente tampoco respondió al tratamiento, los resultados del estudio genético fueron negativos y finalmente fue trasladado a su país, en situación de EE, por petición familiar.

## DISCUSIÓN

El tratamiento del EE es complejo y requiere el uso de varios fármacos. La individualización del tratamiento y la adecuación de formas farmacéuticas según las necesidades y ca-

racterísticas del paciente son parte importante de la labor del farmacéutico. Además, nuestra figura también contribuye al abordaje global del paciente con el seguimiento y monitorización farmacocinética de tratamientos antimicrobiales, para garantizar la efectividad y disminuir la aparición de efectos adversos. El estudio de interacciones entre los fármacos implicados también es de gran interés clínico.

Por otro lado, la colaboración entre profesionales de la salud de distintas especialidades siempre es enriquecedora, y la realización de estudios genéticos puede ser de gran utilidad tanto como herramienta diagnóstica como en la optimización del tratamiento.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Corral-Ansa, J. I. Herrero-Messeguer, M. Falip-Centellas, M. Aiguabella-Macau. Estatus epiléptico. Puesta al día en Medicina Intensiva: Neurointensivismo. *Med Intensiva*. 2008;32(4):174-82
- Palencia Luaces, Rafael. Estado de mal convulsivo: protocolo de actuación. *Protocolos de Neurología*. Asociación Española de Pediatría. 2008.
- Gretchen M. Brophy, Rodney Bell, Jan Claassen, Brian Alldredge, Thomas P. Bleck, Tracy Glauser, Suzette M. LaRoche, James J. Rivello Jr., Lori Shutter, Michael R. Sperling, David M. Treiman, Paul M. Vespa. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. Published online; April 2012.
- Ficha técnica Ácido valproico. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60352/FT\\_60352.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60352/FT_60352.html).
- Phenytoin: Drug information. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/phenytoin-drug-information>.
- Pentobarbital: Drug information. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pentobarbital-drug-information>.
- Gomes D, Pimentel J, Bentes C, Aguiar de Sousa D, Antunes AP, Alvarez A, Silva ZC. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Acta Med Port*. 2018 Oct;31(10):598-605.
- Brahim Tabarki, Shatha Al-Shafi, Saad Al-Shahwan, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: Clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology*. 2013;80;261.
- Florian S. Eichler, M.D., Kathryn J. Swoboda, M.D., Ann L. Hunt, D.O., Dean M. Cestari, M.D., and Otto Rapalino, M.D. Case 38-2017: A 20-Year-Old Woman with Seizures and Progressive Dystonia. *N Engl J Med*. 2017;377:2376-85.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.