



11237  
201  
71  
**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

**Hospital General  
Centro Médico "LA RAZA"  
I. M. S. S.**

**Utilidad de la administración intrarectal del  
jarabe de ácido valproico en el control del  
status epilepticus refractario.**

*García*  
**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener la especialidad en:

**PEDIATRIA MEDICA**

Presenta:

**DR. RUBEN MANUEL LADRON DE GUEVARA  
HERNANDEZ**

Asesor de Tesis: DR. EDUARDO RAFAEL GARCIA GONZALEZ

México, D. F.

1989.

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

TITULO:.....	1
OBJETIVO:.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS:.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	6
HIPOTESIS:.....	6
DISEÑO:.....	7
MATERIAL Y METODOS:.....	7
CRITERIOS DE INCLUSION:.....	7
CRITERIOS DE NO INCLUSION:.....	7
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	7
METODOS DE LABORATORIO:.....	8
ANALISIS ESTADISTICO:.....	8
RUTA CRITICA.....	8
REQUERIMIENTOS ETICOS:.....	8
RESULTADOS.....	8
DISCUSION:.....	13
CONCLUSIONES:.....	15
BIBLIOGRAFIA:.....	16

**Título:**

Utilidad de la administración intrarectal del jarabe de ácido valproico en el control del status epilepticus refractario.

**Objetivo:**

Confirmar la utilidad del jarabe de ácido valproico administrado por vía intrarectal en el tratamiento del status epilepticus refractario.

**Antecedentes científicos:**

Se considera al status epilepticus como una verdadera urgencia médica — que requiere reconocimiento temprano y un tratamiento vigoroso inmediato, ya que puede ocurrir la muerte o secuelas neurológicas permanentes si no se instala tratamiento o si éste es inadecuado<sup>(1,2)</sup>. En 1824, Calmeil describe en su tesis "De l'Epilepsie", que "existen casos donde tan pronto cesa un ataque otro inicia y así sucesivamente hasta llegar a 40 o 60 ataques ininterrumpidos, de tal forma que entre los mismos pacientes lo llaman estado de mal"<sup>(3)</sup>. Posteriormente, hacia 1870, Hughlings Jackson reconoce que la supresión brusca de anticonvulsivos, no solo motiva la tendencia convulsiva, sino que por sí misma desencadena el status<sup>(1)</sup>. En 1876, Bourneville se refiere al status epilepticus como "estado de mal"; sin embargo, no fué sino hasta 1962 en que surge su definición como: "crisis convulsivas que se repiten tan frecuentemente o tan prolongadas que crean una condición epiléptica precisa y duradera", aplicándose el término a crisis convulsivas continuas con una duración mínima de 30 minutos, aún sin afectación del estado de conciencia<sup>(3,4)</sup>.

El status epilepticus actualmente se clasifica de la siguiente manera: - 1).- Status epilepticus convulsivo, en el cual el paciente no recupera el estado de alerta entre las crisis tónico-clónicas repetidas; 2).- Status epilepticus no convulsivo y 3).- Crisis parciales continuas, en la cual se preserva el estado de conciencia<sup>(3)</sup>.

Se ha estimado que en Estados Unidos, más de un millón de individuos sufren de epilepsia, y de éstos del 3 al 8% experimentarán un episodio de status epilepticus por lo menos una vez en su vida, con una mortalidad del 6 al 18%<sup>(4)</sup>. En series con adultos, del 20 al 40% de los episodios de status son — idiopáticos, del 13 al 23% secundarios al cambio de medicación, 30% relacionados a infecciones sistémicas o del Sistema Nervioso Central (SNC) y 30% aso

ciado a enfermedad subyacente del mismo<sup>(4,5)</sup>. En la serie de Aicardi y Chevrie en pacientes pediátricos, se encontró que aproximadamente en el 50% de los casos existía ataque agudo del SNC y de éstos, más del 50% eran debidos a infecciones del SNC o causas metabólicas<sup>(6)</sup>. El resto de episodios ocurrió en pacientes con deterioro cerebral previo. En el otro 50% la causa no se determinó pero en un 53% se asoció a fiebre y se observó en pacientes de 6 meses a 3 años de edad. La mortalidad fué del 11% y en la mitad secundaria a lesión cerebral per se. Por lo menos 57% de los pacientes que sobrevivieron evidenciaron secuelas mentales o neurológicas<sup>(6)</sup>.

En el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", en una revisión de 2 años (1982-83), se encontró un total de 23 pacientes con status epilepticus refractario, predominando en el sexo masculino (69.5%) con 16 casos. La presentación por grupos de edades fué la siguiente: Menores de 3 años, 9 casos (31.9%) y mayores de 12 años, 6 casos (26%). El 65% de los casos (15 pacientes) tenían antecedente de epilepsia previa al desarrollo del status, siendo la causa de éste la supresión del manejo anticonvulsivo en el 60% de los casos. De los pacientes sin presencia de crisis convulsivas previas al desarrollo de status epilepticus, en 8 casos (37%), no se pudo precisar la causa desencadenante del mismo; en un 25% se documentó intoxicación medicamentosa y en otro 25% infección del SNC, quedando en el porcentaje restante la presencia de alteraciones metabólicas como hipocalcemia, hipoglucemia e hiponatremia. La mortalidad en este grupo de pacientes fué de 3 casos (13%) por complicaciones agregadas. Todos los datos encontrados en esta revisión son semejantes a los reportados en la literatura.

La actividad convulsiva prolongada causa daño cerebral permanente y mientras es bien aceptado que éste es causado por hipoxia, el deterioro adicional motivado por la hipotensión, hipertermia, acidosis, edema cerebral e hipoglucemia permanece aún obscuro<sup>(4)</sup>. Estudios en necropsias han mostrado cambios neuronales isquémicos en neocorteza, tálamo, hipocampo y cerebelo. Diversos estudios en animales muestran cambios isquémicos celulares en el lecho capilar en los primeros 15 a 30 minutos del inicio de las convulsiones y se refiere que el deterioro neuronal irreversible puede ocurrir entre 1.5 a 2 hrs.<sup>(2,4)</sup>. Durante la primera fase de la crisis prolongada, la oxigenación cerebral disminuye tanto por la insuficiencia respiratoria causada por espasmo muscular como por los requerimientos aumentados de energía celular. Existe un incremento en

el flujo sanguíneo cerebral de 200 a 500% debido a gran dilatación de los vasos cerebrales, por lo que las demandas metabólicas del cerebro se incrementan de 2 a 5 veces lo normal. Los niveles séricos de lactato se elevan rápidamente con una disminución concomitante del pH. Los niveles séricos de glucosa, inicialmente disminuidos se incrementan por activación simpática de la médula adrenal y liberación de corticosteroides, refiriéndose pérdida de la autorregulación del flujo vascular cerebral y en este momento, la tensión arterial tiende a regresar a la normalidad y aún por abajo de ésta; la acidosis metabólica persiste; la glicemia disminuye y se agrega hipertermia<sup>(4)</sup>.

La perfusión disminuida del tejido edematoso causa aún mayor reducción de la oxigenación tisular. Las arritmias cardíacas se han observado en animales de experimentación y pueden jugar un papel importante en la muerte súbita asociada a status epilepticus. La acidosis láctica por sí misma puede disminuir el umbral convulsivo prolongando el status, dificultando aún más su tratamiento con medicamentos. Parece así, que el deterioro cerebral es el resultado de la hipoxia sistémica, hipotensión local y sistémica, hipertermia, hipoglucemia y acidosis, estableciendo estos hallazgos las bases para una terapia de apoyo racional durante el status, teniendo en cuenta que el control de las crisis convulsivas es necesario para disminuir la morbi-mortalidad<sup>(4)</sup>.

El tratamiento del status epilepticus en pacientes pediátricos es una de las mayores urgencias, que requiera acción inmediata para prevenir la muerte o secuelas neurológicas importantes. El tratamiento consiste en medidas de apoyo y terapia anticonvulsiva específica<sup>(3)</sup>.

Medidas de apoyo: Se debe poner atención inmediata en mantener vías aéreas permeables, una posición baja y lateral de la cabeza para prevenir la broncoaspiración, administrar un aporte adecuado de oxígeno, instalar una vía venosa para la terapia medicamentosa y administración de líquidos así como la toma de productos para exámenes de laboratorio<sup>(1,4)</sup>.

Terapia anticonvulsiva específica: El diazepam es una droga efectiva para controlar las crisis convulsivas a dosis de 0.25 a 0.50 mg/kg intravenoso. Las crisis convulsivas se controlan en 3 minutos en un 33% de los casos y en 5 minutos en un 80% de los pacientes<sup>(3)</sup>. El diazepam es rápidamente redistribuido

fuera de la barrera hematoencefálica, por lo que su efecto dura un máximo de 20 a 30 minutos<sup>(7)</sup> (su tiempo de entrada al cerebro es de 10 segundos)<sup>(2)</sup>. De manera concomitante se debe administrar difenilhidantoína (DPH) intravenosa a dosis de carga de 18 a 24 mg/kg para mantener el control de la actividad convulsiva. La acción anticonvulsiva del DPH intravenoso empieza después de 10 a 15 minutos y dura cerca de 24 hrs<sup>(7)</sup>. Si después de 30 minutos falla esta primera línea de medicamentos, se debe utilizar una segunda con fenobarbital intravenoso a dosis de carga de 20 mg/kg<sup>(3,4,7)</sup>. En el caso que el status convulsivo no se controle en 60 minutos se deberá utilizar una tercera línea de medicamentos, induciendo coma barbitúrico a base de thio-pental a dosis de 1 a 4 mg/kg/dosis inicialmente y continuando a goteo  $\longrightarrow$  continuo de acuerdo a dosis respuesta o bien fenobarbital a dosis de 50 mg/kg el primer día, reduciendo la dosis al 50% el segundo día y posteriormente de acuerdo a niveles séricos, manteniendo éstos por arriba de 50 ug/ml<sup>(8)</sup>. De persistir el status epilepticus, algunos centros hospitalarios reportan la utilidad del paraldehído o la inducción de anestesia general como último recurso para yugular las crisis convulsivas<sup>(1,2)</sup>. En fechas recientes se ha descrito la utilidad del ácido valproico en el control del status epilepticus<sup>(2)</sup>.

A pesar de la introducción del ácido valproico como medicamento anticonvulsivo relativamente reciente, existen un gran número de revisiones y estudios monográficos acerca de esta droga. Su mecanismo de acción como el de muchas otras drogas antiepilépticas es todavía desconocido. Por mucho tiempo la hipótesis del ácido gamma aminobutírico (GABA) ha sido el concepto más popular<sup>(9)</sup>. Estudios recientes en animales han demostrado un incremento preferencial en la concentración de GABA sinaptosomal comparado a los cambios limitados de los niveles de GABA del compartimento no sinaptosomal; resultando esto solo en pequeños incrementos del GABA cerebral total, no detectable por los métodos convencionales. Estudios in vitro han confirmado que con niveles de valproato semejantes a los utilizados en el tratamiento en humanos, se exhibe un efecto inhibitorio preferencial sobre la concentración GABA transaminasa neuronal de suficiente magnitud para causar un incremento en la concentración de GABA sinaptosomal<sup>(9)</sup>. En lugar de potencializar los sistemas inhibitorios, es concebible que pudiera tener un efecto anticonvulsivo por inhibición de las rutas neuronales excitatorias<sup>(9,10)</sup>.

Su absorción por vía oral es muy rápida, con picos de 1 a 2 horas y es re-  
trasada por la ingesta concomitante de alimentos. Se une fuertemente a proteín-  
as siendo su fracción libre de aproximadamente 10%, disminuyendo esta unión en  
la enfermedad hepática y renal. Su vida media es de aproximadamente 9 horas. --  
El tratamiento concomitante con anticonvulsivos inductores de enzimas, reduce  
la vida media del ácido valproico, mientras que por sí mismo no muestra induc-  
ción enzimática. Es metabolizado en el hígado a través de diversos caminos en-  
zimáticos. Su eliminación es lenta en ancianos y neonatos y durante el embar-  
azo se incrementa <sup>(9)</sup>.

La hepatotoxicidad, es con mucho el efecto colateral más serio, aunque --  
por lo regular reversible al suprimir la dosis <sup>(9,11,12)</sup>. Hasta ahora se han re-  
portado 67 casos fatales de coma hepático, de los cuales en 48 el valproato ju-  
gó un papel determinante. Se ha concluido que el valproato tiene un menor im-  
pacto en el detrimento de la función cognocitiva que las otras drogas anticon-  
vulsivas <sup>(3,9)</sup>.

La literatura se remonta a septiembre de 1974 en que Manhire y Espir en -  
Inglaterra reportan el caso de una paciente femenina de 17 años de edad con an-  
tecedente de crisis convulsivas desde la edad preescolar y múltiples ingresos -  
hospitalarios por status epilepticus, la cual cae nuevamente en status fraca-  
sando su tratamiento anticonvulsivo hasta el 10° día en que se decide agregar  
ácido valproico por sonda nasogástrica, lograndose controlar el status epilep-  
ticus <sup>(13)</sup>. Posteriormente, Barnes en 1976 también lo utiliza con éxito por vía  
oral <sup>(14)</sup>, y ya en 1977, Vajda y colaboradores en Australia lo utilizan por vía  
intrarectal en forma líquida o en supositorios con buenos resultados en el con-  
trol del status y con niveles séricos terapéuticos <sup>(15)</sup>. El mismo autor en 1978  
publica el tratamiento de 6 casos con jarabe de ácido valproico por vía intra-  
rectal y con buena respuesta, determinando niveles séricos terapéuticos de 25 a  
150 µg/ml en 36 horas <sup>(16)</sup>. En 1980 Thorpy en Estados Unidos refiere el caso de  
un hombre en status epilepticus en quien había fracasado el tratamiento con --  
diazepam, fenobarbital, amobarbital, clonazepam y DFH, administrandose ácido -  
valproico intrarectal cada 8 horas hasta llevarlo a niveles séricos de 53 µg/-  
ml mostrando mayoría clínica y disminución de la actividad paroxística en el e-  
lectroencefalograma <sup>(17)</sup>. Viani y colaboradores en Italia, reportan en 1984 la



administración de jarabe de ácido valproico intrarectal en 2 pacientes de 14 días y 5 meses de edad respectivamente, los cuales no habían respondido a la administración de diazepam y clonazepam, utilizando ácido valproico a dosis única de 12 y 20 mg/kg intrarectal respectivamente, cesando el status en 51 segundos en el primero y a los 11 minutos en el segundo<sup>(18)</sup>. Por la misma fecha, Venkataswarlu y colaboradores en India recomiendan el uso de ácido valproico como tercera línea de medicamentos en el control del status epilepticus una vez que ha fallado el tratamiento con diazepam, DFH y fenobarbital<sup>(7)</sup>. En 1985 en Alabama E.U., Carter y colaboradores en un estudio de 2 años utilizan ácido valproico en 7 pacientes pediátricos que no habían respondido a tratamiento con diazepam, DFH y fenobarbital, observando buena respuesta en 6 de ellos y fracaso en uno que posteriormente murió por encefalitis herpética<sup>(19)</sup>.

#### Planteamiento del problema:

En el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", IMSS, el status epilepticus de difícil control constituye un problema relativamente frecuente y grave que en general requiere de la utilización de múltiples medicamentos con efectos colaterales adversos, llegando en muchos casos al uso del coma barbitúrico lo que dificulta aun más la valoración neurológica, vigilancia de la evolución, tratamiento integral y pre-dispone a múltiples complicaciones. Consideramos de primordial importancia una alternativa de tratamiento con un medicamento eficaz y rápido en el control de la actividad convulsiva, con menos repercusión sobre el estado de conciencia y menor número de efectos colaterales indeseables. Es la intención del presente trabajo confirmar la utilidad de la administración intrarectal del jarabe de ácido valproico en el paciente pediátrico con status epilepticus de difícil control.

#### Hipótesis Nula=H<sub>0</sub>

El jarabe de ácido valproico administrado por vía rectal no es útil en el tratamiento del status epilepticus refractario en el paciente pediátrico.

#### Hipótesis alterna=H<sub>1</sub>

El jarabe de ácido valproico administrado por vía rectal es útil en el tratamiento del status epilepticus refractario en el paciente pediátrico.

### Diseño:

El presente trabajo corresponde a un diseño de tipo observacional.

### Material y métodos:

Este trabajo se realizó en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica -- del Hospital General del Centro Médico "La Raza", IMSS en la Cd. de México, --- D.F. durante los meses de junio a noviembre de 1988.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con edades comprendidas entre un -- mes y 16 años, que presentaron status epilepticus convulsivo generalizado de -- difícil control, definido éste como la persistencia de las crisis convulsivas después del uso secuencial de una primera línea de medicamentos con diazepam a dosis de 0.5 mg/kg intravenoso cada 20 minutos por 3 dosis, así como DPH a dosis de carga de 20 mg/kg intravenoso en dosis única, y si posterior a 30 minutos persistía la actividad convulsiva se utilizó una segunda línea de medicam-- tos con aplicación de fenobarbital a razón de 20 mg/kg intravenoso en dosis -- única, y si aún después de 30 minutos persistía el status se consideró éste co -- mo refractario.

**Criterios de no inclusión:** Pacientes que a pesar de cursar con sta-- tus epilepticus de difícil control no puedan recibir el jarabe de ácido val-- proico intrarectal por la presencia de abdomen agudo.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron del estudio a aquellos pacien-- tes en quienes se tuvo que utilizar dentro de los 30 minutos posteriores a la aplicación de ácido valproico otra droga con efecto anticonvulsivo por diferen -- tes razones.

Una vez admitido el paciente al protocolo del estudio, se le administró -- jarabe de ácido valproico intrarectal a dosis de 40 mg/kg (Depakone=valproato -- sódico 50 mg/ml), utilizando una sonda de alimentación french 7-8, la cual se introdujo en recto 10 centímetros depositando a continuación el líquido, pre-- sionando ambos gluteos por 5 minutos para evitar la salida del jarabe. Acto se -- guido se retiró la sonda.

Administrado el medicamento se valoró al paciente desde el punto de vista -- clínico, vigilando la presencia de crisis convulsiva por espacio de 30 minutos y, si éstas cedieron se consideró la respuesta satisfactoria. Se tomaron 2 ml.

de sangre venosa antes de administrar el medicamento y 24 horas después para - determinación de pruebas de función hepática (bilirrubinas, transaminasa glutámico piruvica y transaminasa glutámico oxalacética). Si después de 30 minutos persistió el status epilepticus, se indujo el coma barbitúrico con thiopental, considerándose la respuesta como fallida.

Se elaboraron hojas especiales para cada paciente, en donde se anotó: nombre, edad, cédula, sexo, diagnósticos, medicamentos y dosis utilizadas, pruebas de funcionamiento hepático pre y postratamiento y presencia o ausencia de crisis convulsivas.

**Métodos de laboratorio:** La determinación de niveles séricos de ácido valproico se realizó con técnica de inmunofluorescencia por polarización indirecta utilizando un analizador TDx de laboratorios Abbott con equipo de reactivos, calibrador y controles del mismo laboratorio. Para la determinación de -- pruebas funcionales hepáticas, se utilizó un analizador bicromático de la serie II VP de laboratorios Abbott.

#### **Análisis estadístico:**

Una vez obtenidos los datos, se sometieron a análisis estadístico para medidas de tendencia central y correlación con "p" exacta de Fisher y aplicación de prueba "t" de student.

#### **Ruta crítica:**

El trabajo se realizó en el transcurso de 6 meses, utilizando los primeros 5 meses para la recolección de datos y el 6° mes para análisis estadístico y estructuración del trabajo para su publicación.

#### **Requerimientos éticos:**

El presente trabajo requirió de la autorización de los padres del paciente, ya que involucra el uso de una droga con riesgos potenciales. Se elaboró una hoja en la que se explican los riesgos y beneficios del valproato, en la que se incluyó fecha y firma de los padres.

#### **Resultados:**

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Terapia Intensiva - Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza", IMSS, entre los meses

de junio a octubre de 1988. Se estudiaron 6 pacientes, 3 del sexo masculino y 3 del femenino, con una edad de  $9.8 \pm 4.0$  meses.

El diagnóstico de cada uno de los casos fué el siguiente: En 2 casos traumático craneoencefálico, en 2 casos encefalitis viral y un caso respectivamente de accidente cerebrovascular (ruptura de aneurisma) y síndrome de Lennox.

En cinco pacientes el status epilepticus refractario se controló tras la aplicación intrarrectal de ácido valproico, en un rango de 7 a 38 minutos, con una media de  $21 \pm 13.11$  minutos. En un paciente (el número 4) el status no se controló, requiriendo de la inducción de coma barbitárico (cuadro No. 1).

Los niveles séricos de ácido valproico a los 60 minutos, 2 y 6 horas, para cada uno de los pacientes se muestran en el cuadro No. 1. El nivel sérico a los 60 minutos fué de  $47.46 \pm 28.76$  mg/L, el nivel sérico a las 2 horas fué de  $51.29 \pm 23.53$  mg/L y el nivel sérico a las 6 horas fué de  $39.96 \pm 19.43$  mg/L. El análisis de varianza paramétrica entre los 3 niveles no demostró diferencia significativa entre ellos (" $t$ "=0.44," $p$ "N.S.). La comparación con " $t$ " de student para muestras pareadas de los niveles séricos de ácido valproico no demostró diferencias estadísticamente significativas; entre los 60 minutos y 2 horas " $t$ "=1.40," $p$ "N.S., entre los 60 minutos y las 6 horas " $t$ "=0.69," $p$ "N.S. y entre las 2 y 6 horas " $t$ "=2.28," $p$ "N.S.. La correlación con " $p$ " exacta de Fisher entre los niveles séricos del ácido valproico ( $\geq 50$  mg/L y  $< 50$  mg/L) y el control o persistencia del status epilepticus reveló una " $p$ "=0.5, no significativa (cuadro No.2)

Los resultados de las pruebas de función hepática para cada uno de los pacientes antes y después de la aplicación de valproato se muestra en el cuadro No. 3. La transaminasa glutámico oxalacética (TGO) antes de la aplicación del ácido valproico se cuantificó en  $32.16 \pm 18.08$  UI/L y después en  $28.50 \pm 12.54$  UI/L. La transaminasa glutámico pirúvica (TGP) se cuantificó en  $33.00 \pm 16.78$  UI/L y después en  $23.33 \pm 14.36$  UI/L. La comparación con " $t$ " de student para muestras pareadas no demostró diferencias para ninguna de las transaminasas antes y después de la aplicación del ácido valproico (TGO: " $t$ "=0.78," $p$ "N.S. y TGP: " $t$ "=2.38," $p$ "N.S.). La bilirrubina indirecta (BI) antes de la aplicación del ácido valproico se cuantificó en  $0.2 \pm 0.11$  mg/dl y después en  $0.21 \pm 0.11$

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 1

RESULTADOS

Pacientes	1	2	3	4	5	6
Edad en meses	14	8	8	17	5	7
Sexo	M	M	F	F	F	M
Niv. Ser. 1 hr.*	84.42	60.24	22.02	10.70	37.40	70.00
Niv. Ser. 2 hr.*	80.87	65.20	24.54	25.00	44.90	67.24
Niv. Ser. 6 hr.*	51.88	67.72	21.88	22.00	25.50	50.80
Control en min.	30	7	20	No	38	10

\* Nivel sérico de ac. valproico en mg/L.

Nivel sérico (1 hr):  $47.46 \pm 28.76$  mg/L.

Nivel sérico (2 hr):  $51.29 \pm 23.53$  mg/L.

Nivel sérico (6 hr):  $39.96 \pm 19.43$  mg/L.

$F=0.44$  "p" N.S.

1 hr. vs. 2 hr. " $t$ "=1.40 "p" N.S.

1 hr. vs. 6 hr. " $t$ "=0.69 "p" N.S.

2 hr. vs. 6 hr. " $t$ "=2.28 "p" N.S.

Control de status epilepticus:

$21 \pm 13.11$  min.

## CUADRO 2

RESULTADOS

"RELACION ENTRE EL CONTROL DEL STATUS EPILEPTICUS REFRACTARIO Y  
LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO VALPROICO".

Niv. ser.	Control del S.E.	Sin control del S.E.	Total
$\geq$ 50 mg/L	3	0	3
$<$ 50 mg/L	2	1	3
No. pacs.	5	1	6

$\frac{31315111}{3101211161}$  "p" = 0.5

CUADRO 3

RESULTADOS

PACIENTES	1	2	3	4	5	6
TGO (1) U/L	53	18	9	40	50	23
TGO (2) U/L	45	18	24	20	44	20
TGP (1) U/L	53	23	10	30	52	30
TGP (2) U/L	48	10	15	12	30	25
BD (1) mg/dl	0.5	0.7	0.24	0.5	0.3	0.8
BD (2) mg/dl	0.5	0.0	0.0	0.3	0.0	0.4
BI (1) mg/dl	0.0	0.24	0.24	0.2	0.3	0.3
BI (2) mg/dl	0.0	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2

TGO (1):  $32.16 \pm 18.08$  UI/LTGO (2):  $28.50 \pm 12.54$  UI/LTGP (1):  $33.00 \pm 16.78$  UI/LTGP (2):  $23.33 \pm 14.36$  UI/L

TGO (1) vs (2) "t"=0.78 "p" N.S.

BD (1) vs (2) "t"=3.21 "p" &lt; 0.05

BD (1):  $0.50 \pm 0.21$  mg/dlBD (2):  $0.20 \pm 0.22$  mg/dlBI (1):  $0.20 \pm 0.11$  mg/dlBI (2):  $0.21 \pm 0.11$  mg/dl

TGP (1) vs (2) "t"=2.38 "p" N.S.

BI (1) vs (2) "t"=0.09 "p" N.S.

mg/dl. La bilirrubina directa antes de la aplicación del ácido valproico se -- cuantificó en  $0.50 \pm 0.21$  mg/dl y después en  $0.20 \pm 0.22$  mg/dl. La comparación con "t" de student para muestras pareadas no demostró diferencias en el caso -- de la bilirrubina indirecta ("t"=0.09, "p"=N.S.); pero en el caso de la bilirru-- bina directa "t"=3.21, "p"<0.05, aunque ambos niveles se encuentran dentro de -- límites normales y después de la aplicación del ácido valproico, la tendencia de la bilirrubina directa es a descender.

#### Discusión:

El status epilepticus continua aún en nuestros días siendo una urgencia -- médica, que se presenta cada vez con mayor frecuencia ya sea en forma secunda-- ria a insultos agudos al Sistema Nervioso Central, tanto traumáticos, metabóli-- cos e infecciosos, así como por la suspensión de los fármacos anticonvulsivos en pacientes con una condición epiléptica conocida, o bien sin una causa subya-- cente identificada. De cualquier manera la identificación y el tratamiento me-- dicamentoso oportuno y racional son la piedra angular sobre la que descansa la recuperación adecuada del paciente, evitando secuelas permanentes.

Los fármacos existentes para el manejo del status epilepticus, han demos-- trado ampliamente su efectividad, existiendo protocolos bien definidos para su administración, tal es el caso del diazepam, DFH y fenobarbital, considerados como la primera y segunda líneas de ataque para yugular el status epilepticus. No obstante, algunos pacientes persisten en status epilepticus a pesar de la -- aplicación racional de estos fármacos, por lo que es necesario considerar una tercera línea de ataque, que tradicionalmente en nuestro medio ante la ausen-- cia de paraldehído para la aplicación intrarectal, se recurre a la inducción -- de coma con barbitúricos de acción ultracorta a infusión continua o bien feno-- barbital en bolos. La práctica de esta última maniobra terapéutica si bien yu-- gula el status epilepticus también conlleva efectos colaterales altamente inde-- seables, como serían la nulificación de las respuestas neurológicas del pacien-- te y por ende la posibilidad de exploraciones neuroclínicas posteriores, así -- como efectos cardiovasculares adversos y la necesidad forzosa de asistencia -- ventilatoria con sus consecuentes complicaciones.

El presente trabajo plantea una alternativa de tratamiento para aquellos -- pacientes con status epilepticus refractario, basandose en algunos reportes -- aislados de la literatura y la rápida absorción del ácido valproico administra



do por vía intrarrectal a partir de su preparación existente en el mercado en formas de jarabe, en una dosis única de carga de 40 mg/kg de peso del paciente.

Los resultados obtenidos en 6 pacientes con status epilepticus refractario demuestran que la administración intrarrectal del ácido valproico controló eficazmente esta condición en 5 de ellos en un tiempo de 7 a 38 minutos, con una media de  $21 \pm 13.11$  minutos. En un paciente (paciente No. 4) el status epilepticus no se controló, llamando la atención en primer lugar su diagnóstico - (Síndrome de Lennox), que sabemos es una de las patologías de más difícil control y en segundo lugar que sus niveles séricos de valproato a los 60 minutos, 2 y 6 horas fueron los más bajos (cuadro 1). En 3 casos (pacientes 1,2,6) en los cuales se controló el status epilepticus, los niveles séricos de valproato estuvieron siempre en ó por arriba de los límites terapéuticos inferiores ( $> 50$  mg/L). No obstante en otros 2 pacientes (casos 3 y 5) el status epilepticus se controló a pesar de que los niveles séricos estuvieron siempre por debajo del límite terapéutico. La correlación con "p" exacta de Fisher entre estas dos circunstancias no demostró relación entre el control del status epilepticus y los niveles séricos del valproato, "p"=0.5 (cuadro No 2).

No se encontraron diferencias entre los niveles séricos del valproato a los 60 minutos, 2 y 6 horas. El análisis de varianza mostró una "F"=0.44, "p"=0.5, lo que traduce que los niveles alcanzados por la administración intrarrectal de valproato se mantienen constantes entre una y 6 horas en todos los pacientes (cuadro No 1).

Finalmente por lo que respecta a las pruebas funcionales hepáticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon antes y después de la administración de valproato, habiendose realizado las siguientes pruebas: TGO, TGP, BI y BD (cuadro No 3). Estos resultados nos indican que no existe hepatotoxicidad con la administración de una dosis única de ácido valproico por vía intrarrectal a razón de 40 mg/kg. Hecho que está en contra de lo reportado por Carter y cols.<sup>(19)</sup>. Los valores de estas pruebas se mantuvieron dentro de cifras normales.

Podemos concluir que la administración intrarrectal del ácido valproico es

una alternativa terapéutica útil que debe ser ensayada en pacientes con status epilepticus refractario antes de recurrir al coma barbitúrico, teniendo en cuenta que carece de los efectos adversos de los barbitúricos y dada su facilidad de administración y tiempo de acción puede representar una mejor opción para este tipo de pacientes. Llama la atención que no existió relación entre el control del status y los niveles séricos de la droga, sugiriendo por una parte que la acción del valproato no depende de su nivel sérico hasta ahora considerado como terapéutico ó bien por otra parte que dado lo pequeño de la muestra no fué posible demostrar esta relación. Otra explicación alternativa podría ser aquella que sitúa los niveles terapéuticos del valproato en pacientes pediátricos en límites más bajos, como puede ser 25 mg/L, cifra sugerida por Vajda y cols. (15,16).

#### Conclusiones:

Todas las circunstancias anteriores nos han facilitado la elaboración de las siguientes conclusiones, que bien pueden resumirse en estos postulados:

1.- El status epilepticus refractario constituye un grave problema de resolución médica, por su difícil tratamiento y alto riesgo de muerte o bien dejar secuelas neurológicas permanentes en el paciente.

2.- Su esquema de tratamiento hasta ahora de mayor aceptación en las unidades de cuidados intensivos involucra la inducción de coma barbitúrico, con los efectos colaterales indeseables que ésto conlleva y dificultad en el seguimiento de la evolución neurológica del paciente.

3.- La búsqueda de esquemas de tratamiento para esta situación, con menor efectos colaterales indeseables y que permitan una mejor monitorización del estado neurológico del paciente, es necesaria en las unidades de terapia intensiva.

4.- Una de estas alternativas de solución la podría constituir la utilización intrarectal de jarabe de ácido valproico, como se ha planteado ya en algunos reportes aislados de la literatura médica.

5.- En el presente trabajo concluimos que la aplicación de jarabe de ácido valproico intrarectal es útil en el control de la mayoría de los casos de -

status epilepticus, no habiendo encontrado la presencia de efectos secundarios indeseables con la aplicación de dosis única del medicamento, demostrado por resultados normales de pruebas de funcionamiento hepático antes y después de la aplicación de la droga, así como no haber afectado el seguimiento neuroclínico de los pacientes, llamando solo la atención que esta respuesta satisfactoria no tuvo relación con los niveles séricos detectados en los pacientes, sugiriendo ésto la posibilidad que la acción del medicamento no depende estrictamente de su nivel sanguíneo, o bien que los niveles terapéuticos en pacientes pediátricos sean menores.

#### Bibliografía:

- 1.- Rothner AD, Erenberg G: Status epilepticus. Ped Clin North Am,1980;--27,3:359-602.
- 2.- Treiman DM, Delgado-Escueta AV, Wasterlain C: Critical care of neurologic and neurosurgical emergencies. NY Raven Press,1980:53-99.
- 3.- Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ: Management of status epilepticus. N Engl J Med. 1982;306:1337-1340.
- 4.- Barbosa E, Freeman JM: Status epilepticus. Pediatr Rev.1982;4,6: 185-189.
- 5.- Aminoff MJ, Simon RP: Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. Am J Med.1980;69:657-666.
- 6.- Aicardi J, Chevrie JJ: Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. Epilepsia.1970;11:187-197.
- 7.- Venkataswarlu K, Metha S: Management of status epilepticus. A review. Indian J Pediatr.1984;51:683-687.
- 8.- Montenegro R, Escobar A: Manejo del status epilepticus. Gac Med Mex. 1980;116,2:93-96.
- 9.- Gram L, Drachmann KB: Valproate: an update review. Act Neurol Scand. 1985;72: 129-139.
- 10.- Buchhalter JR, Dichter MA: Effects of valproic acid in cultured mammalian neurons. Neurology.1986;259-262.

11.- Coulter DL, Wu H, Allen RJ: Valproate acid therapy in childhood epilepsy, JAMA,1980;244,8:785-788.

12.- Suchy FJ, Balistreri WF, et al: Acute hepatic failure associated --- with the use of sodium valproate. N Eng J Med.1979;30,17:962-966.

13.- Manhire AR, Espir M: Treatment of status epilepticus with sodium valproate. Br Med J.1974;808.

14.- Barnes SE, Bland D, et al: The use of sodium valproate in case of --- status epilepticus. Dev Med Child Neurol,1976;18:236.

15.- Vajda FJ, Symington GR: Rectal valproate in intractable status epilepticus. Lancet.1977;359-360.

16.- Vajda FJ, Mihaly WG, et al: Rectal administration of sodium valproate in status epilepticus. Neurology.1978;28:897-899.

17.- Thorpy MJ: Rectal valproate syrup and status epilepticus. Neurology. 1980;30:1113-1114.

18.- Viani F, Jussi MI, et al: Rectal administration of sodium valproate for neonatal and infantile status epilepticus. Dev Med Child Neurol. 1984;26: 678-679.

19.- Carter OS, Miles MV: Treatment of status epilepticus in children --- with rectal sodium valproate. J Pediatr. 1985;106,2:323-325.