



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**“Estatus Epiléptico Super Refractario En La Unidad de
Cuidados Intensivos Pediátricos Del Hospital Para El Niño
Poblano. Experiencia Y Manejo”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. JOSÉ CARLOS CANALES RINCÓN

ASESORES:

**DR. JOSÉ FÉLIX URBINA HERNÁNDEZ.
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**DRA. MARICRUZ GUTIERREZ BRITO.
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|----|
| INDICE | 2 |
| RESUMEN | 3 |
| MARCO TEORICO | 4 |
| ANTECEDENTES GENERALES | 4 |
| ANTECEDENTES ESPECIFICOS | 12 |
| JUSTIFICACION | 14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| PREGUNTA | 16 |
| MATERIAL Y METODOS | 17 |
| RESULTADOS | 19 |
| DISCUSION | 24 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| BIBLIOGRAFIA | 26 |

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: El estatus epiléptico es considerado como la forma más extrema de una convulsión. Constituye una emergencia médica que requiere un pronto reconocimiento e intervención. Puede ser la manifestación de una epilepsia conocida, aunque también el síntoma de una patología aguda del sistema nervioso central o de un trastorno tóxico metabólico grave. El estatus epiléptico persistente se presenta por al menos 24 horas posterior al inicio de anestesia a pesar de no haber interrupciones, o recurrente después del retiro de anestesia y que requiera el reinicio de la misma.

OBJETIVO: Reportar la experiencia en el abordaje y tratamiento del paciente con estatus epiléptico super refractario

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal, observacional y ambispectivo. Se realizó revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de estatus epiléptico super refractario.

RESULTADOS: Revisión de 2 años con 18 casos, 7 masculinos y 11 femeninos. El 77.7% fue de tipo convulsivo y 22.3 % fue convulsivo. La etiología fue traumática en un 16.6%, epilepsia descontrolada 16.6% , infeccioso 44.4%, eventos vasculares cerebrales 11.1%, reacciones adversas a medicamentos 5.5% y criptogénico 5.5%. El 100% de los pacientes requirieron 3 fármacos anticonvulsivos, 11.1% ameritó uso de inmunoglobulina, 16.6% ameritó coma barbitúrico y se tuvo una mortalidad del 11.1%.

CONCLUSIONES: Esta unidad no cuenta con los fármacos anticonvulsivos de elección recomendados por las guías internacionales de manejo de estado epiléptico sin embargo el algoritmo terapéutico que se ha implementado para el manejo de estos pacientes ha mostrado una adecuada eficacia con resultados de mortalidad por debajo de la media mundial. Sugerimos realizar nuevos estudios para implementar este algoritmo en nuevos hospitales.

2. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES GENERALES

HISTORIA DEL ESTATUS EPILEPTICO

El estatus epiléptico es considerado como la forma más extrema de una convulsión y fue incluida en la clasificación de convulsiones de la International League Against Epilepsy (ILAE) desde 1970 y fue definido como una “convulsión que persiste por el suficiente lapso de tiempo o es repetida lo suficientemente frecuente para producir una condición fija y duradera”. En 1981 se realizó una revisión que trajo mínimos cambios a la definición quedando como “convulsión que persiste por el suficiente espacio de tiempo o que se repite lo suficientemente frecuente sin que haya recuperación entre los ataques”, sin embargo, estos conceptos, aunque de alto valor, eran imprecisos ya que no definían la duración de los ataques que fueran fijos y duraderos, cual fuera el suficiente lapso de tiempo ni presentaron una descripción semiológica del tipo de estatus epiléptico. **(1)**

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico constituye una emergencia médica que requiere un pronto reconocimiento e intervención. Puede ser la manifestación de una epilepsia conocida, aunque también el síntoma de una patología aguda del sistema nervioso central o de un trastorno tóxico metabólico grave. Produce daño en el sistema nervioso central y en el resto de los sistemas corporales y dicho daño tiene clara correlación con su tiempo de duración, por lo que su pronto tratamiento y las medidas de sostén apropiadas constituyen un verdadero desafío. **(2,3)**

Los niños con convulsiones prolongadas tienen riesgo de lesión cerebral, compromiso respiratorio o hemodinámico secundario tanto las convulsiones prolongadas como a las altas dosis de anticonvulsivantes y las consecuentes fallas multiorgánicas. **(3)**

La incidencia del estatus epiléptico varía considerablemente dependiendo de la metodología y las definiciones utilizadas para su diagnóstico, pero se reporta entre 6.8 y 41 casos por cada 100, 000 habitantes por año en población general **(2)** y de aproximadamente 10 a 27 casos por cada 100,000 por año, afectando entre 25,000 y 50,000 niños anualmente y el 40% de todos los casos de estatus epiléptico ocurre en niños menores de 2 años. **(4)**

DEFINICIONES

La definición ha variado con el tiempo. Clásicamente se definió como actividad convulsiva continua o episódica sin recuperación completa de la conciencia que duraba al menos 30 minutos y cuya evolución se podía conceptualizar en 4 estadios (a) premonitorio o prodromal caracterizado por un incremento de las crisis con recuperación del estado de conciencia entre episodios; (b) estatus epiléptico incipiente , definido como convulsiones continuas o intermitentes que duraban más de 5 minutos sin recuperación completa de la conciencia; (c) estatus epiléptico temprano, caracterizado por convulsiones que duraban de 5 – 30 minutos; y (d) establecido, definido como convulsiones de más de 30 minutos. **(3)** Estas definiciones se basaban en estudios animales con babuinos que sugerían que el daño neuronal irreversible se daba pasado la línea de tiempo de 30 minutos. **(1,4)**

Actualmente se define como una actividad epiléptica clínica o electrográfica de más de 5 minutos de duración, o dos o más crisis sin recuperación de conciencia. Esta definición es basada en que la mayoría de las crisis que duran más de 5 minutos no ceden de forma espontánea y en que hay evidencia de daño neuronal permanente y aparición de farmacoresistencia antes de los 30 minutos. **(2,3)**

La guía más reciente de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos para el Manejo del estatus epiléptico en niños y adultos definió al estatus epiléptico como “actividad convulsiva clínica y/o electroencefalográfica recurrente sin recuperación (retorno al estado basal) entre las crisis o con duración mayor a cinco minutos”. El estado epiléptico refractario lo puntualizan como “crisis clínica o electroencefalográfica que

persiste después de una dosis inicial adecuada de benzodiazepinas y una segunda medicación antiepiléptica apropiada”. **(5)**

La ILAE, en la clasificación del estatus epiléptico, propone una definición que abarca todos los tipos, toma en cuenta la fisiopatología y la necesidad de considerar el tiempo de evolución para inicio de manejo terapéutico. Entonces, propone al estado epiléptico como una condición resultante de la falla de los mecanismos responsables en la terminación de una crisis o en la iniciación de otros que lleva a crisis anormalmente prolongadas (después del $t_1 = 5$ min), situaciones que tienen consecuencias a largo plazo (después del $t_2 = 30$ min). Esta propuesta tiene 2 dimensiones operacionales en las cuales t_1 es el tiempo en el que una crisis debe considerarse “anormalmente prolongada” y t_2 es el tiempo más allá del cual se presenta riesgo de consecuencias a largo plazo. Por lo tanto, la ILAE sugiere que los fármacos deben iniciarse en los primeros 5 minutos (t_1) para evitar el daño cerebral irreversible consecuencia de sobrepasar el umbral de t_2 . **(1,3,7)**

CLASIFICACIÓN

El estado epiléptico puede clasificarse según su semiología, refractariedad a las terapias y etiología. Para simplificar la clasificación de estatus epiléptico se divide en:

- A) Estatus epiléptico convulsivo generalizado, constituye el 73-98% de los estatus epilépticos en pediatría y son caracterizados por crisis tónicas, clónicas o tónico-clónicas

- B) Estatus epiléptico no convulsivo: caracterizado por convulsiones no motoras y requiere confirmación diagnóstica mediante electroencefalograma. Puede ocurrir en pacientes comatosos o ambulatorios. La forma más común en pacientes ambulatorios son las crisis de ausencia.

- C) Estatus epiléptico refractario, cualquier clasificación previa que falle en la remisión de las crisis a pesar de un adecuado manejo anticonvulsivante con 2 fármacos. 10 al 40% de los niños evolucionan a refractario y su mortalidad es del 13 al 30% y el 33 – 50% de los sobrevivientes quedaran con secuelas neurológicas. **(2,3,7)**
- D) Otros: En el 6to coloquio de Londres – Innsbruck de estatus epiléptico y convulsiones agudas celebrada en Austria se definió como Estatus Epiléptico Refractario de nueva instauración (NORSE por sus siglas en inglés) al estado en que un paciente adulto presenta un estatus epiléptico refractario sin una explicación clara y que es precedido por una episodio febril por infección; en el caso de que este mismo escenario se presente en un niño se denomina FIRES (Febrile Infection – Related Epilepsy Syndrome) siempre y cuando la fiebre se presente entre 2 semanas y 24 horas previas al evento convulsivo.

ETAPAS DEL ESTATUS EPILEPTICO

- A) 5 minutos: estatus epiléptico precoz. Momento ideal de iniciar las medidas terapéuticas.
- B) 30 minutos: estatus epiléptico establecido.
- C) Estatus epiléptico refractario: no responde a tratamiento de 1ª o 2ª línea, entre 60 y 120 minutos, requiere anestesia general.
- D) Estatus epiléptico súper refractario si, tras 24 horas de anestésicos, el estatus epiléptico continua o recurre, incluyendo recaídas durante la reducción o retiro de anestésicos. **(7,8)**

CONSENSO DE DEFINICIONES DE LOS SUBTIPOS DE ESTATUS EPILEPTICO SEGÚN EL SEXTO COLOQUIO LONDRES – INSRUCK DE ESTATUS EPILEPTICO Y CONVULSIONES AGUDAS

- A) Refractario: persistente a pesar de la administración apropiada de 2 fármacos parenterales incluyendo una benzodiazepina. No hay una duración específica de la convulsión

- B) Super refractario; persistente por al menos 24 horas posterior al inicio de anestesia a pesar de no haber interrupciones, o recurrente después del retiro de anestesia y que requiera el reinicio de la misma. (Anestésicos: midazolam, Propofol, pentobarbital, tiopental o ketamina siempre que sean usados en dosis anestésicas.

- C) Estatus epiléptico refractario prolongado: es un super refractario que persiste por al menos 7 días a pesar de un adecuado manejo, pero sin el uso de anestésicos.

- D) Estatus epiléptico super refractario prolongado: persiste por al menos una semana incluyendo manejo anestésico. **(10)**

ETIOLOGIA

Las causas de un estatus epiléptico pueden ser tanto de origen agudo como crónico.

PROCESOS AGUDOS:

- A) Metabólicos: alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglicemia, coma hiperosmolar no cetósico, insuficiencia renal
- B) Sepsis
- C) Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso intracerebral, empiema subdural
- D) Accidente cerebrovascular: isquémico, hemorrágico, trombosis del seno venoso

- E) Traumatismo craneocefálico: contusión hemorrágica, hematoma subdural, hematoma extradural, hemorragia subaracnoidea traumática
- F) Fármacos: toxicidad por drogas ilegales, probación de fármacos o drogas ilegales, mala adherencia a tratamiento antiepiléptico
- G) Hipoxia: paro cardio respiratorio, insuficiencia respiratoria, encefalopatía hipertensiva, eclampsia, síndromes de vasoconstricción cerebral
- H) Encefalitis autoinmunes: encefalitis para neoplásicas, encefalitis autoinmunes (anti-NMDA, anti- VGKC, etc.).

PROCESOS CRÓNICOS:

- A) Epilepsia preexistente: primaria o secundaria
- B) Consumo crónico de alcohol: intoxicación aguda o privación
- C) Tumores del SNC: primarios o metastásicos
- D) Lesiones secuelas del SNC: cerebrovasculares, traumáticos, otros. **(2)**

FISIOPATOLOGIA.

El estatus epiléptico es consecuencia de una falla en los mecanismos que normalmente terminan una crisis aislada. Esto puede deberse a la persistencia anormal de la excitación excesiva o de una inefectiva inhibición mediante una activación constante del hipocampo, pérdida de la transmisión inhibitoria mediada por el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el hipocampo o por una transmisión sináptica excitatoria glutaminérgica. Un predominio de la inhibición es necesario para la terminación de la convulsión y puede ser alcanzada por el aumento de la inhibición o bloqueo de la excitación. Los mecanismos implicados en la finalización de la convulsión incluyen un predominio de la actividad GABA, estabilización de la membrana por un pH ácido extracelular, bloqueo de magnesio de los canales N-metil-D-aspartato, activación del sistema Na⁺/K⁺ATPasa y activación de la conductancia del K⁺ para permitir la repolarización de la membrana. La adenosina, un neuro protector endógeno, parece regular la inhibición neural basal y puede también ser importante en la terminación de las convulsiones. El tratamiento con

antagonistas de la adenosina, como la cafeína o aminofilina es pro convulsivo. (7,11)

Otros mecanismos como acumulación de cloro y bicarbonato intracelular juegan un rol en la pérdida inhibitoria mediada por GABA.

Como resultado de la descarga simpática, en la fase inicial del estatus epiléptico la presión arterial, la glucosa y el lactato se elevan y disminuye el pH. 30 minutos posteriores en la segunda fase, la presión arterial y glucosa se normalizan al igual que el lactato y sobreviene la hipertermia.

El daño neuronal resulta de la estimulación sostenida mediada por NMDA que conduce a apoptosis. Cuando estas neuronas son despolarizadas, los iones Mg^{2+} bloquean los canales de salida y permiten la entrada celular de iones de sodio y Ca^{2+} , lo que resulta en una cascada de eventos citotóxicos mediados por calcio y conduce a lesión neuronal, lisis y muerte celular. **(6,11)**

TRATAMIENTO

La Neurocritical Care Society recomienda las siguientes acciones para el manejo del estado epiléptico.

- Oxigenación y protección de la vía aérea de forma no invasiva (0-2 min)
- Intubación orotraqueal (0 – 10 min)
- Signos vitales (0 – 2 min)
- Glicemia capilar (0 – 2 min)
- Acceso venoso periférico (0 – 2 min)
 - Fármaco de primera línea (BDZ)
 - Reanimación con volumen
 - Administración de glucosa
- Control del EE con fármaco de segunda línea (5-10 min)
- Soporte vasopresor si es necesario (5-15 min)
- Examen neurológico (5- 10 min)
- Exámenes de laboratorio básicos (5-10 min)

- Tratamiento del estatus epiléptico refractario (20-60 min posterior a 2do fármaco)
- Sonda urinaria, línea arterial y catéter venoso central (0-60 min)
- Electroencefalograma continuo (0 – 60 min)
- Otros exámenes según contexto clínico (Tomografía, resonancia magnética o punción lumbar, 0 – 60 min)
- Neuro monitorización continua (0 – 60 min)

FARMACOS ANTICONVULSIVOS DE PRIMERA LINEA EN EL ESTADO EPILEPTICO

- Lorazepam 0.1mg/kg hasta 4 mg IV
- Diazepam 0.15 mg/kg hasta 10 mg IV
- Midazolam 0.2 mg /kg hasta 10 mg IM
- Fenitoína 20 mg/kg
- Fenobarbital 20 mg/kg

FARMACOS ANTICONVULSIVOS DE SEGUNDA LINEA EN EL ESTADO EPILEPTICO.

- Ácido valproico 20-40mg/kg
- Levetiracetam 70mg/kg máximo 3 g/día
- Lacosamida 200-400 mg IV

ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

ESTATUS EPILEPTICO SUPER REFRACTARIO EN PEDIATRIA

El estatus epiléptico supra refractario se define como un estado que persiste o recurre a pesar de la terapia farmacológica con anestésicos por 24 horas o más de iniciado el tratamiento. Se incluyen los casos en los cuales el estado epiléptico recurre al disminuir o suspender el anestésico ameritando reiniciar el manejo con anestesia. A pesar de que es infrecuente, constituye una emergencia medica debido a la alta morbilidad y mortalidad asociadas. No existen guías claras publicadas a la fecha para el manejo de esta patología en específico y la mayoría de la literatura reporta casos y opiniones de expertos. **(12)**

Este subtipo de estado epiléptico suele manejarse con benzodiazepinas, barbitúricos y anestésicos sin embargo el tratamiento es limitado debido a la importante fármaco resistencia que presentan estos pacientes. Se cree que la resistencia a las benzodiazepinas se debe a una internalización sináptica de los receptores GABA. **(13)**

En pacientes pediátricos la incidencia, mortalidad y pronóstico funcional de los pacientes sobrevivientes no está bien establecido.

Erklauer raelizó un estudio retrospectivo de 2003 a 2016 en Estados Unidos de América para identificar los resultados de la función neurológica en pacientes con estatus epiléptico super refractario e incluyo 30 niños con estatus epiléptico refractario que recibieron pentobarbital en infusión y en el cual 33% presentó encefalopatía o muerte; un segundo estudio incluyó 17 pacientes con estado epiléptico refractario y super refractario de los cuales el 50% fue tratado con pentobarbital; 4 pacientes desarrollaron mayor déficit neurológico y 2 murieron.**(14)** La falta de más estudios hace difícil el pronóstico para los pacientes y la guía para los médicos. **(15)**

En 2018 Vazquez y colaboradores realizan en Estados Unidos de América un estudio de cohorte multicéntrico para identificar las característica clínicas de los

pacientes con estatus epiléptico super refractario así como las variables identificadas en el desarrollo o no de esta patología encontrando que el factor predominante es el retraso en la administración de fármacos de primera línea así como la existencia de un manejo muy heterogéneo en el manejo de los pacientes lo que refleja la evidencia limitada para guiar los manejos terapéuticos. **(17)**

En el mismo año, Wen-Yu-Lu y colaboradores realizan en Taiwan un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar las características sociodemográficas, pronóstico y factores pronósticos asociados a los pacientes con estatus super refractario encontrando que el 19.9% de los pacientes con estatus epiléptico desarrollan estatus epiléptico super refractario, que el 100% desarrolla epilepsia y el 88.5% presentara deterioro cognitivo y el 76.6% presentan déficit funcional al alta, finalmente reportan asociación positiva entre un pobre pronóstico y mayor número de anestésicos administrados **(16)**

Las opciones terapéuticas incluyen agentes anestésicos como Propofol, pentobarbital y midazolam, sin embargo, por el riesgo del síndrome de infusión de Propofol en niños la mayoría de las instituciones pediátricas no utilizan éste fármaco como primera línea. El pentobarbital es de uso más común sin embargo se asocia a inestabilidad hemodinámica y mayor riesgo de infecciones.

Actualmente los niños con estatus epiléptico refractario y super refractario requieren estancias prolongadas en las terapias intensivas y la mortalidad sigue siendo muy alta con un alto grado de secuelas al alta hospitalaria ya que no existen hasta el momento estudios lo suficientemente grandes para establecer guías específicas de tratamiento **(14,15)**

3. JUSTIFICACIÓN

Tanto el estatus epiléptico refractario como el super refractario son emergencias neurológicas que ponen en riesgo la vida de los pacientes y están altamente relacionadas a una significativa morbilidad y mortalidad. **(15)**

La literatura enfocada al estatus epiléptico super refractario en niños es limitado, sin embargo existen estudios prospectivos enfocados en conocer las variables asociadas al desarrollo o no de un estatus epiléptico super refractario encontrando que el factor predominante es el retraso en la administración de fármacos de primera línea así como la falta de protocolos homogéneos para el manejo de esta patología. **(17)**

Diversos estudios confirman la poca disponibilidad de información médica acerca del tratamiento del estatus epiléptico super refractario sin embargo algunos estudios demuestran que el desarrollo de esta entidad se asocia en alto porcentaje a complicaciones como deterioro cognitivo, déficit funcional al alta y desarrollo de epilepsia crónica. **(16).**

A nivel nacional la literatura en población pediátrica se limita a la publicación de artículos de revisión, por lo cual considero un área de oportunidad importante para exponer la experiencia en el abordaje y manejo de los pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital para el Niño Poblano así como los resultados obtenidos con estos pacientes y contribuir al desarrollo de nuevos algoritmos terapéuticos en un futuro.

4. PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estatus epiléptico es una entidad nosológica con un importante impacto en la morbilidad y mortalidad de la población tanto adulta como pediátrica.

Se ha demostrado que no dar un diagnóstico oportuno ante la presencia de un estado epiléptico y por consiguiente retrasar el manejo farmacológico anticonvulsivo incrementa el riesgo de sobrepasar el umbral de tiempo que condicionará un daño cerebral irreversible.

A nivel mundial la literatura médica sobre el manejo del estatus epiléptico super refractario es sumamente limitada al grado de no contar con guías clínicas para el tratamiento sistemático de los pacientes con estatus epiléptico super refractario. Sin embargo, existen estudios retrospectivos y prospectivos que reafirman el impacto negativo de esta patología sobre la salud de los pacientes.

En México sólo existe el reporte de experiencia en el Centro Medico Nacional Siglo XII en pacientes adultos con estatus epiléptico sin embargo no se encuentran reportes del manejo en pacientes pediátricos.

A nivel estatal no existe una base de datos o reportes estadísticos sobre la prevalencia o incidencia del desarrollo de estatus epiléptico super refractario.

En el Hospital del Niño Poblano contamos con el equipo médico y tecnológico necesario para el abordaje y tratamiento de los pacientes con estatus epiléptico supra refractario por lo cual se expondrán los casos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para contribuir al inicio de una línea de investigación acerca del tema y que permita la mejora en el manejo de estos pacientes a nivel nacional e internacional.

5. PREGUNTA

¿Cuáles son los resultados obtenidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital para el Niño Poblano en el manejo del paciente con estatus epiléptico super refractario?

6. HIPOTESIS

No aplica al tipo de estudio

7. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

- Reportar la experiencia en el abordaje y tratamiento del paciente con estatus epiléptico super refractario

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar tasas de morbimortalidad con la literatura internacional
- Identificar principales etiologías de estatus epiléptico super refractario
- Conocer las principales secuelas del paciente con estatus epiléptico super refractario
- Describir características clínicas de los pacientes con estatus epiléptico super refractario.
- Reportar el manejo utilizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediatricos

8. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de investigación del tipo descriptivo, transversal, observacional y ambispectivo.

7.2 POBLACIÓN UNIVERSO DE ESTUDIO

Se tomó como universo a la población pediátrica de 29 días a 17 años 11 meses que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital para el Niño Poblano.

7.3 TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

Se realizó no probabilístico, por cuota.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 29 días a 17 años 11 meses de edad que ingresaron a la terapia intensiva con diagnóstico de estatus epiléptico super refractario.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ninguno

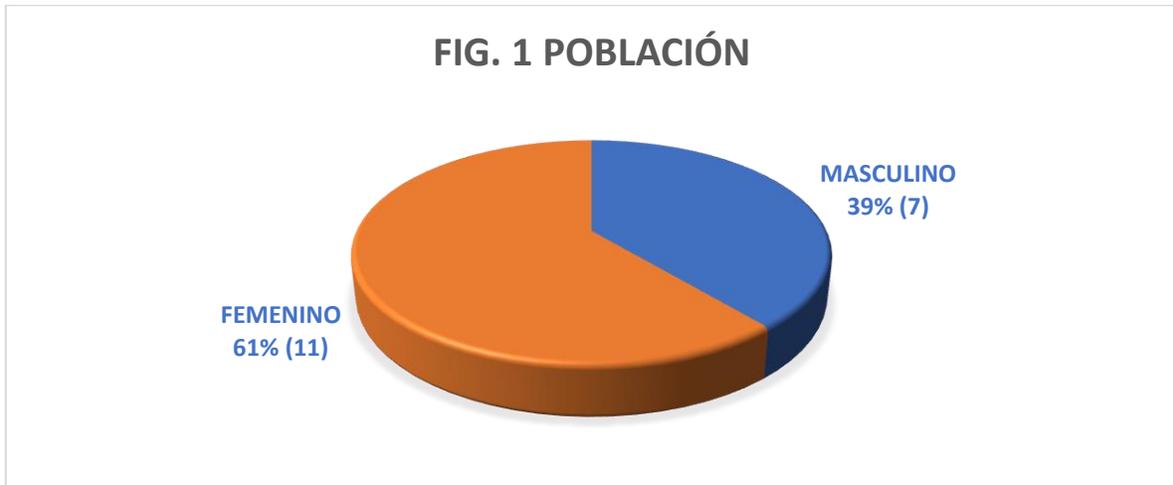
7.6 DEFINICIONES OPERACIONALES

A) Estatus epiléptico super refractario: persistente por al menos 24 horas posterior al inicio de anestesia a pesar de no haber interrupciones, o recurrente después del retiro de anestesia y que requiera el reinicio de la misma. (Anestésicos: midazolam, Propofol, pentobarbital, tiopental o ketamina siempre que sean usados en dosis anestésicas.

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Indicador | Escala de medición |
|-------------------------|---|--|---|-----------------------------|
| Genero | Clasificación en masculino o femenino basada características anatómicas | Al género que pertenece | 1.- Hombre 2.- Mujer | Cualitativa Dicotómica |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. | Años cumplidos | 5, 6, 7,, 14 | Cuantitativa discontinua |
| Tipo de estatus | Clasificación en cuanto a características clínicas | Característica clínica- eléctrica | 1. Convulsivo 2. No convulsivo | Cualitativa |
| Duración estatus | Días duración estatus epiléptico super refractario | Días de actividad eléctrica hasta remisión | 1,2,310 | Cuantitativa continua |
| Días de estancia en UCI | Tiempo que un paciente se encuentra en terapia intensiva | Días – estancia | 1,2,310 | Cuantitativa continua |
| Fármacos | Medicamentos administrados para el tratamiento del estatus epiléptico super refractario | Fármacos anticomisiales | 1. Midazolam 2. Propofol 3. Tiopental 4. Ketamina 5. Lidocaina 6. Ácido valproico 7. Levetiracetam 8. Fenitoína 9. Lacosamida 10. Sulfato de Magnesio 11. Cannabidiol | Cualitativa |

9. RESULTADOS

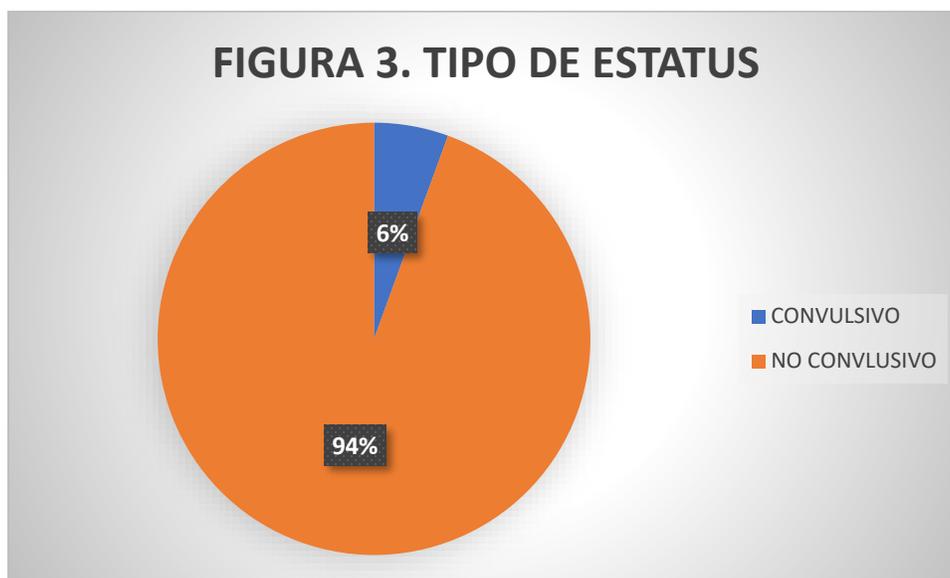
Durante el periodo de estudio se atendieron 18 casos que cumplieron con la definición operacional de estatus epiléptico super refractario de los cuales el 39% (n = 7) fueron del sexo masculino y el 61% (n = 11) fueron del sexo femenino. (Fig. 1).



Las edades de los pacientes incluidos en este estudio fueron muy variables siendo el grupo de 1 año el de mayor prevalencia con 3 casos. En la figura 2 se muestra la proporción de casos.

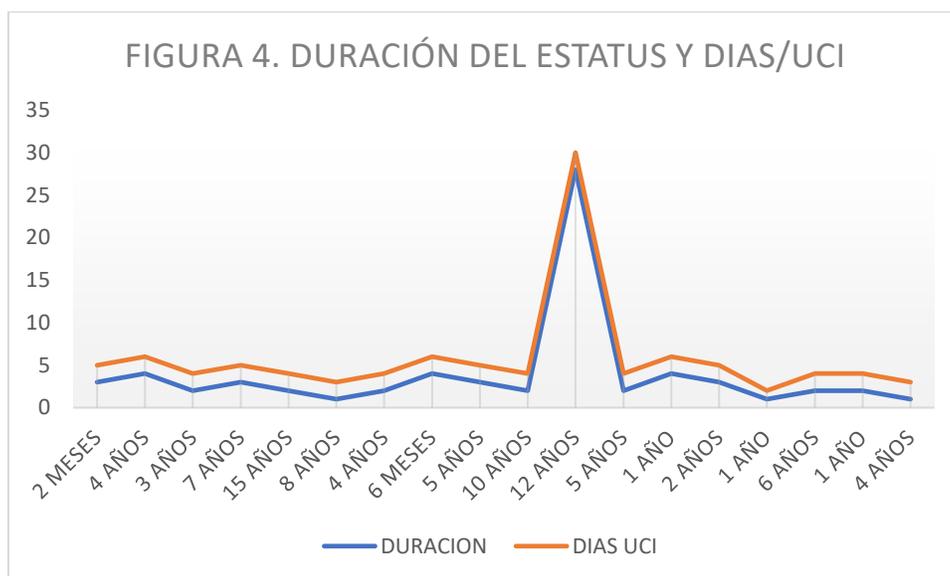


Del total de pacientes diagnosticados con estatus epiléptico super refractario el 94.4% (n=17) fueron de tipo no convulsivo y solo 1 caso fue de tipo convulsivo como se observa en la gráfica de la Figura 3.

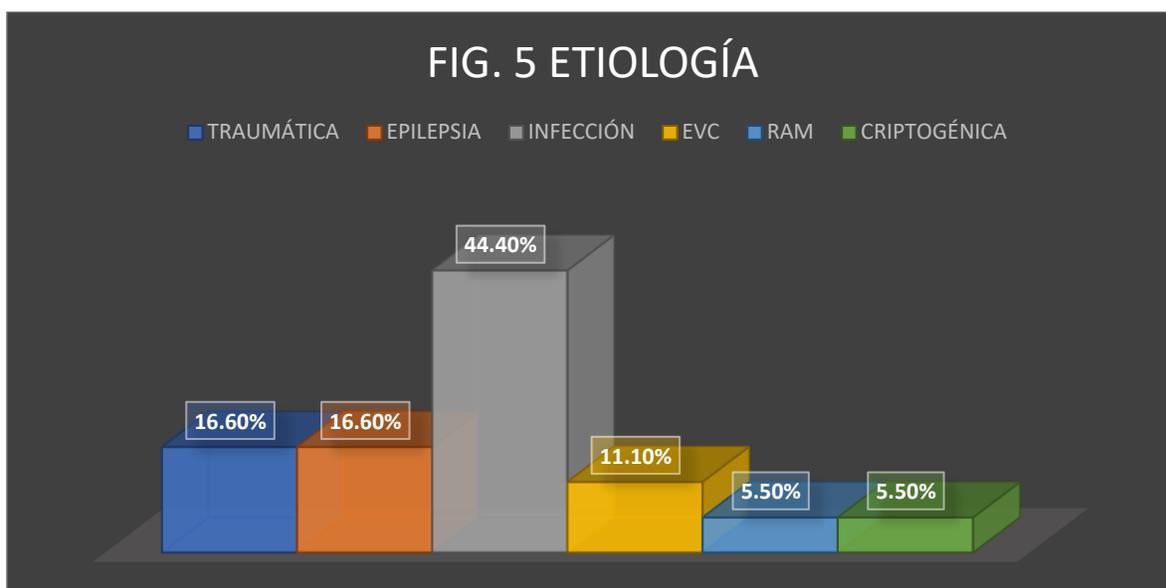


Los días de duración para la resolución del estatus epiléptico super refractario fue variable entre 24 horas a 96 horas en la mayoría de los casos con una duración media de 3.8 días. (FIG 4.)

La media de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por este diagnóstico fue de 5.7 días. (FIG 4.)



La etiología de los pacientes incluidos en el estudio fue multifactorial siendo en orden de mayor a menor prevalencia las siguientes (Fig 5): infecciones del sistema nervioso central 44.4% (n = 8), traumatismo craneocefálico 16.6% (n = 3), epilepsia 16.6% (n = 3), eventos vasculares cerebrales 11.1 % (n = 2), reacciones adversas a medicamentos (vacuna antineumocócica) 5.5% (n = 1) y un caso de origen criptogénico.



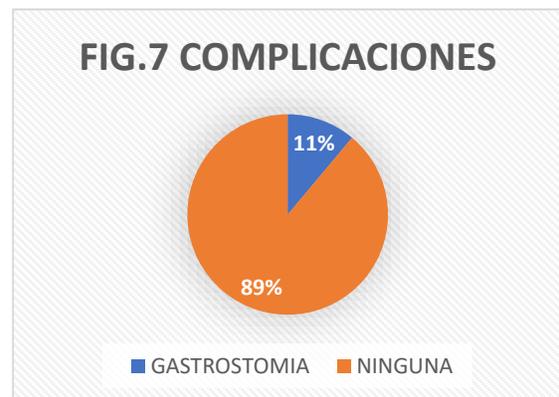
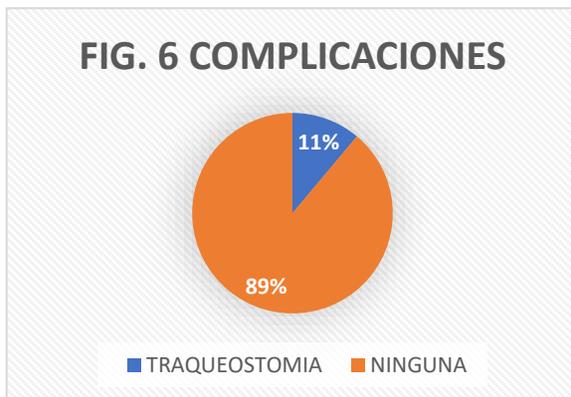
El tratamiento farmacológico utilizado en nuestra unidad para el manejo del estatus epiléptico super refractario se describe a continuación. (TABLA 1)

TABLA 1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

| LÍNEA DE ACCIÓN | FÁRMACO | DOSIS |
|-----------------|---------------------|---|
| 1ª línea | Levetiracetam | 60 mg/kg/día |
| | Lacosamida | 50 mg/kg dosis tope inicial |
| | Midazolam | 1200 – 2000 mcg/kg/hr |
| 2ª línea | Sulfato de magnesio | Bolo: 50 mg/kg/ds Infusión: 500mg – 1gr/hr |

| | | |
|-----------------|------------------------|--|
| | Acido valproico | Dosis impregnación: 40 mg/kg Dosis mantenimiento: 60mg/kg/día |
| 3ª línea | Dieta cetogénica | |
| | Ketamina | 2 mg/kg/ds |
| | Topiramato | 3 mg/kg/día |
| | Inmunoglobulina humana | 2 gr/kg/dosis |
| | Metilprednisolona | 30mg/kg/dia (3 dosis) |
| | THC | 2 – 5 mg/kg/dia |
| | Tiopental | Bolo 3-5 mg/kg/ds Infusión 5-7 mgkgh |
| | Lidocaína | Infusión 20 mgkgh |

Dentro de las complicaciones asociadas a la presencia del estatus epiléptico super refractario se reporta la necesidad de traqueostomía y gastrostomía en el 11% de los casos (n =2) y una tasa de mortalidad del 11% de los casos manejados. (FIGS 6 y 7).



Respecto a la mortalidad de los pacientes manejados durante el periodo de estudio se reportó una tasa de mortalidad del 11% (Fig. 8)



10. DISCUSIÓN

El estatus epiléptico super refractario se define como un estatus epiléptico que persiste o recurre a pesar de anestesia general por al menos 24 horas o que recae al disminuir el tratamiento anestésico y es considerado una emergencia médica por su alta tasa de morbi mortalidad.

Las causas son multifactoriales e identificar el origen se vuelve un desafío más aun para su manejo ya que solo existen opiniones de expertos para el manejo de esta entidad y no existen estudios que comparen la efectividad de los diferentes manejos establecidos. (11,18,19,20)

En nuestro país no existe literatura que reporte epidemiología y manejo del estatus epiléptico super refractario en la población pediátrica.

Considerando que los estudios epidemiológicos y descriptivos son la base fundamental para iniciar una línea de investigación de cualquier índole, se realizó este estudio con el fin de conocer la problemática a nivel local encontrando que la prevalencia de un estado epiléptico super refractario fue mucho mayor a los 12 – 23 casos por cada 100,000 habitantes reportados en la literatura mundial (11).

Como se ha mencionado, no existen guías establecidas en base a ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos por lo que el manejo se ha limitado a las opiniones de personal experto en el tema, motivo por el cual en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital para el Niño Poblano se utilizó un esquema anticomicial que presento una notable eficacia al presentar una tasa de mortalidad menor a la media mundial con un 11 % contra el 16% reportado en otras fuentes. (11)

En base a los resultados obtenidos en este estudio sugerimos continuar con la línea de investigación del estatus epiléptico super refractario para extender el conocimiento y optimizar el manejo terapéutico así como dar seguimiento a los pacientes egresados de la UCIP y conocer la evolución neurológica y posibles secuelas.

11. CONCLUSIONES

- La prevalencia del estatus epiléptico super refractario en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital para el Niño Poblano es mayor a la media mundial.
- El principal grupo de edad con estatus epiléptico super refractario fue el de lactantes.
- El estatus epiléptico de tipo no convulsivo fue el de mayor prevalencia.
- La duración media para la resolución del estado epiléptico no refractario fue de 3.8 días.
- Las causas infecciosas fueron las principales desencadenantes.
- En todos los casos se requirieron por lo menos fármacos de las 3 líneas de acción.
- La mortalidad fue menor a la reportada en la literatura mundial.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rosseti A, Scheffer I, Shinar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56:1515-1523
2. Canitrot-Paniagua M, Lubillo-Montenegro S, Agustin-Godoy D, Ugarte-Ubiertgo S. Soporte neurocrítico. De la urgencia a la terapia intensiva. *Distribuna editorial* 2014; 1: 549-560
3. Nichols D, Shaffner D. *Roger's textbook of pediatric intensive care*. Walters Kluwer editorial 2016; 1:991-1006
4. Fuhrman B, Zimmerman J, Clark R, Relvas M, Rotta A, Thompson A, et al. *Pediatric Critical care*. 2017; 5: 913-928
5. Abend N, Loddenkemper T. Management of pediatric status epilepticus. *Curr treat options neurol* 2014; 16:1-15
6. Oliva-Meza-Hernandez OM, Ochoa-Morales X. Fiesta neuronal: estado epiléptico en pediatría. *An Med* 2018; 63:38-47
7. Vargas C, Varela X, Kleinseuber K, Cortes R, Avaria M. Revisión del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepiléptico. *Rev Med Chile* 2016; 144:83-99
8. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super – refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 1135: 2314-2328
9. Caputo D, Iorio R, Vigevano F, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy síndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA_AR antibodies. *European journal of paediatric neurology* 2018; 22:182-185
10. Hirsch L, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy síndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018;1:1-6

11. Haelfaer M, Nichols D. Manual de cuidado intensivo pediátrico. Distribuna editorial 2012; 1:523-538
12. Aroor S, Shravan K, Mundkur S, Jayakrishnan C, Sripad-Rao S. Super-refractory status epilepticus: a therapeutic challenge in paediatrics. Journal of clinical and diagnostic research 2017; 11:1-4
13. Broomall E, Natale J, Grimason M, Goldstein J, Smith C, Kanesh S, et al. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with Alloprenanolone. Ann neurol 2014; 76:911-915
14. Erklauer J, Graf J, McPherson M, Anderson A, Wilfong A, Minard C, et al. Outcomes in children treated with pentobarbital infusion in refractory and super refractory status epilepticus. Neurocritic care 2018; 1:1
15. Vazquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. Seizure 2018; 2192: 1-10
16. Wen-Yu L, Wen-Chin W, Lee-Chin W, Wang-Tso L. The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children. Epilepsy & Behavior 2018; 5862: 1-6
17. Vazquez A, Farias-Moeller R, Sanchez-Fernandez I, Abend N, Anderson A, Brenton N, et al. Electroencephalography/epilepsy: Clinical characteristics and outcomes of pediatric super refractory status epilepticus. Clinical Neurophysiology 2018; 129: e223-233.
18. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. Epilepsia 2001;42:1461-7.
19. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. J Child Neurol 1999;14:602-9.
20. Kim SJ, Lee DY, Kim JS. Neurologic outcomes of pediatric epileptic patients with pentobarbital coma. Pediatr Neurol 2001;25:217-20.