

# Maneig del pacient epilèptic: Status epilèptic

Montse Gasol, Mar Pineda  
17 Abril 2012



# CAS CLÍNIC

- Home de 21 anys

## Antecedents

- Intolerància AAS
- Fumador ocasional cannabis.
- Convulsions febrils a la infància que van requerir diazepam rectal.

## Motiu consulta

- La nit del **21/02/12 a les 0:00**, presenta quadre (no presenciats) de disminució del nivell de consciència. És trobat en posició tònica, presentant posteriorment moviments clònics de les 4 extremitats.(CTCG)
- No mossegada de llengua ni relaxació esfínters
- Durant la recuperació presenta desorientació
- El dia anterior havia consumit cannabis i enol.

-Consulta a H.Viladecans → administració de **MDZ** intranasal, **DZP** i **haloperidol** (agitació psicomotriu).

Tòxics orina: positiu per cannabis, Paràmetres analítics dins la normalitat.

# CAS CLÍNIC

→Traslladat a l'hospital de Bellvitge per a realitzar TAC craneal.

URG de HUB

- HDE estable, febricular (fins a 38°C), agitació i nivell de consciència fluctuant.
- Movilització de les 4 extremitats, sense altres dèficits focals.
- Anàlisi General: Destaca leucocitosis de 14.000 amb neutrofilia, Ca<sup>++</sup> 2.10 mmol/L.
- Tòxics orina: cannabis + BZD
- TAC craneal simple i amb contrast: normal
- PL: 2 cèl·lules, glucosa i proteïnes normals.
- PCR VHS: pendent
- **OD:**
  - **CTCG amb recuperació tòrpida posterior, marcada agitació psicomotriu i febre de 38°C, cosa que obliga a descartar encefalitis.**
- **PLA: s'inicia cobertura empírica amb ACICLOVIR, AMPICIL·LINA i CEFOTAXIMA.**

# CAS CLÍNIC

- **EEG:** Anormal per lentificació difosa, no s'objectiven episodis crítics ni clars fenòmens epileptiformes
- **TAC de PERFUSIÓ:** àrea d' hiperperfusió cortical frontal esquerra compatible amb status epilèptic → OD: **status epilèptic NO convulsiu.**

# DEFINICIÓ

- Crisis tant perllongades o repetides que impedeixen la recuperació entre les mateixes.

*ILAE, 1981*

- Crisis única de durada  $\geq 30$  min.
- $\geq 2$  crisis sense recuperació del nivell de consciència entre elles, durant  $\geq 30$  min.

*International Classification of Epileptic Seizures*

Perquè 30 minuts?

Dany neuronal

*Autoperpetuació: crisis epilèptiques de més de 5 minuts de durada no solen autolimitar-se i requereixen tractament farmacològic.*

# CLASSIFICACIÓ

## ○ **Convulsiu:**

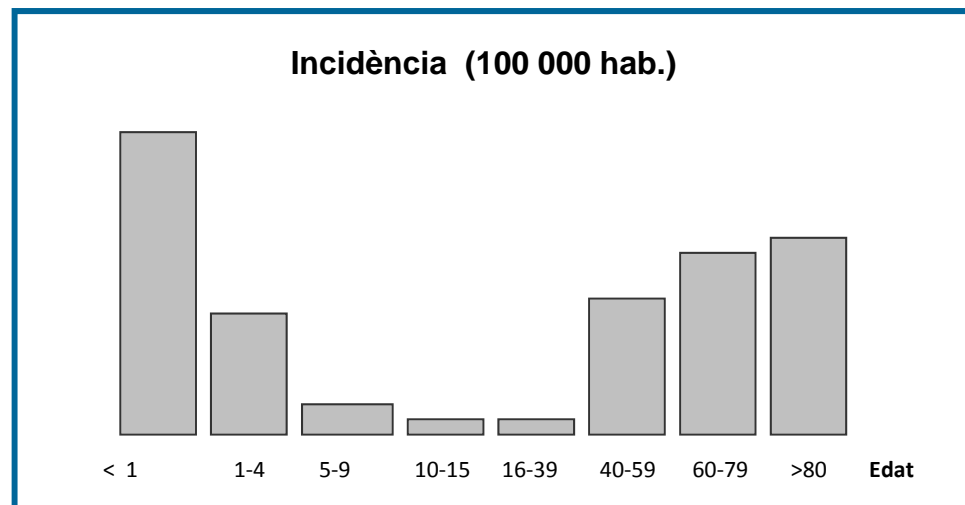
- Tónico-clònic
- Tònic
- Clònic
- Mioclònic

## ○ **No convulsiu**

- Absència
- Estatus parcial complex
- Estatus parcial simple
- Estatus epilèptic subtil

# INCIDÈNCIA

- 10 - 40 casos per 100 000 habitants i any (15-20% dels pacients epilèptics presentaran un EE al llarg de la vida)
- Clara distribució segons l'edat



*De Lorenzo. Neurology 2006*

# ETIOLOGIA

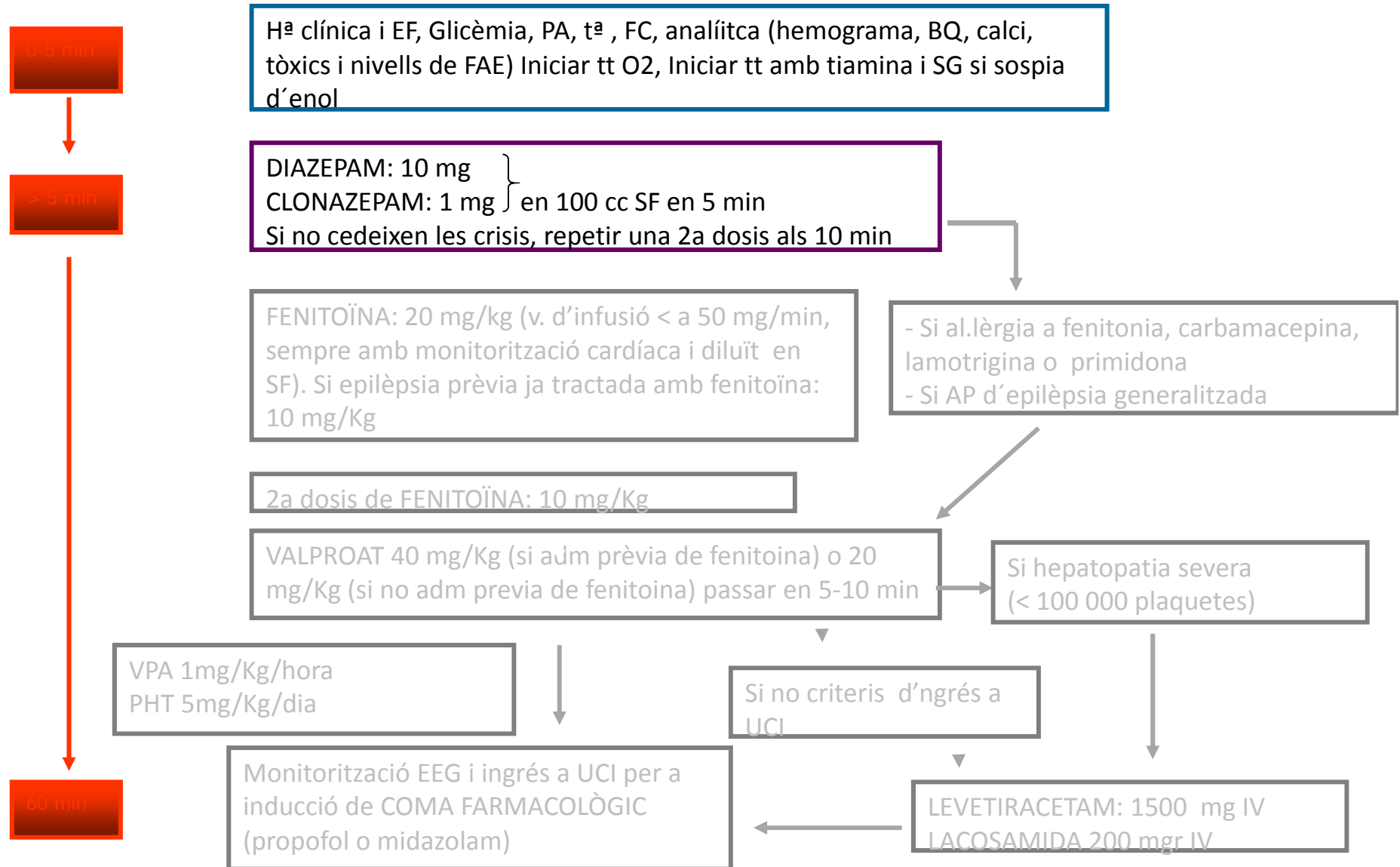
- Causa simptomàtica aguda
  - **AVC**
  - Intoxicació per drogues
  - Hipòxia
  - Alteració metabòlica: hipo/hiperglicèmia, alt hidroelectrolítica, IR, sepsis
  - TCE
  - Infecció del SNC
  - Altres: leucoencefalopatia post reversible, ...
- Causa simptomàtica remota
  - **EPILÈPTICS: CANVIS O SUSPENSIÓ DEL TRACTAMENT**
  - **AVC**
  - Abús crònic d'OH
  - Tumors del SNC
  - Malformacions del SNC
  - Altres
- Causa desconeguda



# DIAGNÒSTIC

- **Exploració neurològica:** nivell de consciència, moviments automàtics o mioclonies i assimetries que puguin indicar una lesió estructural focal.
- **EEG:** activitat epileptiforme continua. **Limitacions**
  - Activitat epileptiforme pot no veure's durant estatus epilèptic parcial
  - Patró ictal de difícil interpretació
  - EEG curt registrat entre períodes ictals pot no observar crisis epilèptiques discontinuades.
- **SPECT** (*Single Photon Emission Computed Tomography*): mostra àrees d'hiperperfusió cerebral durant l'estatus. Útil quan l'EEG és confús.

# PROPOSTA D'ALGORITME TERAPÈUTIC DE L'EE



# MANEIG INICIAL NO FARMACOLÒGIC

- Presa de constants:

- Oxigenació  
Permeabilització de la via aèria  
Iniciar tractament amb O<sub>2</sub>
- Glicèmia  
Si hipoglicèmia: sèrum glucosat.  
Si sospita d'OH o desnutrició → Tiamina
- PA
- Freqüència cardíaca
- Temperatura
- Tt de l'acidosis si pH <7  
Tt de la hipertèrmia és neuroprotector  
L'acidosis lleu-moderada és neuroprotectora

- Anamnesis i exploració física

→ **ESTABLIR TIPUS D'EE i 1a  
APROXIMACIÓ ETIOLÒGICA**

- Extracció d'analítica de sang: hemograma, ionograma (Ca), bioquímica, CK, tòxics, nivells de FAE.

# CAS CLÍNIC

- Impregnació
  - **CLONAZEPAM** 1 mg sense millora + **FENITOÏNA** 20mg/kg (1400 mg bolus) sense millora clínica ni elèctrica.
- Dosi de manteniment de PHT 125 mg/8h (5mg/kg/dia).
- Ingrés a UCI + IOT + VM: sospita broncoaspiració: ttament empíric **A/C**
- **STOP Ampicil·lina , Cefotaxima** per Gram de LCR negatiu.

# MANEIG FARMACOLÒGIC



- TRACTAMENT DE PRIMERA LÍNIA

- Benzodiacepines

- LORAZEPAM: iv (no disponible a Espanya)

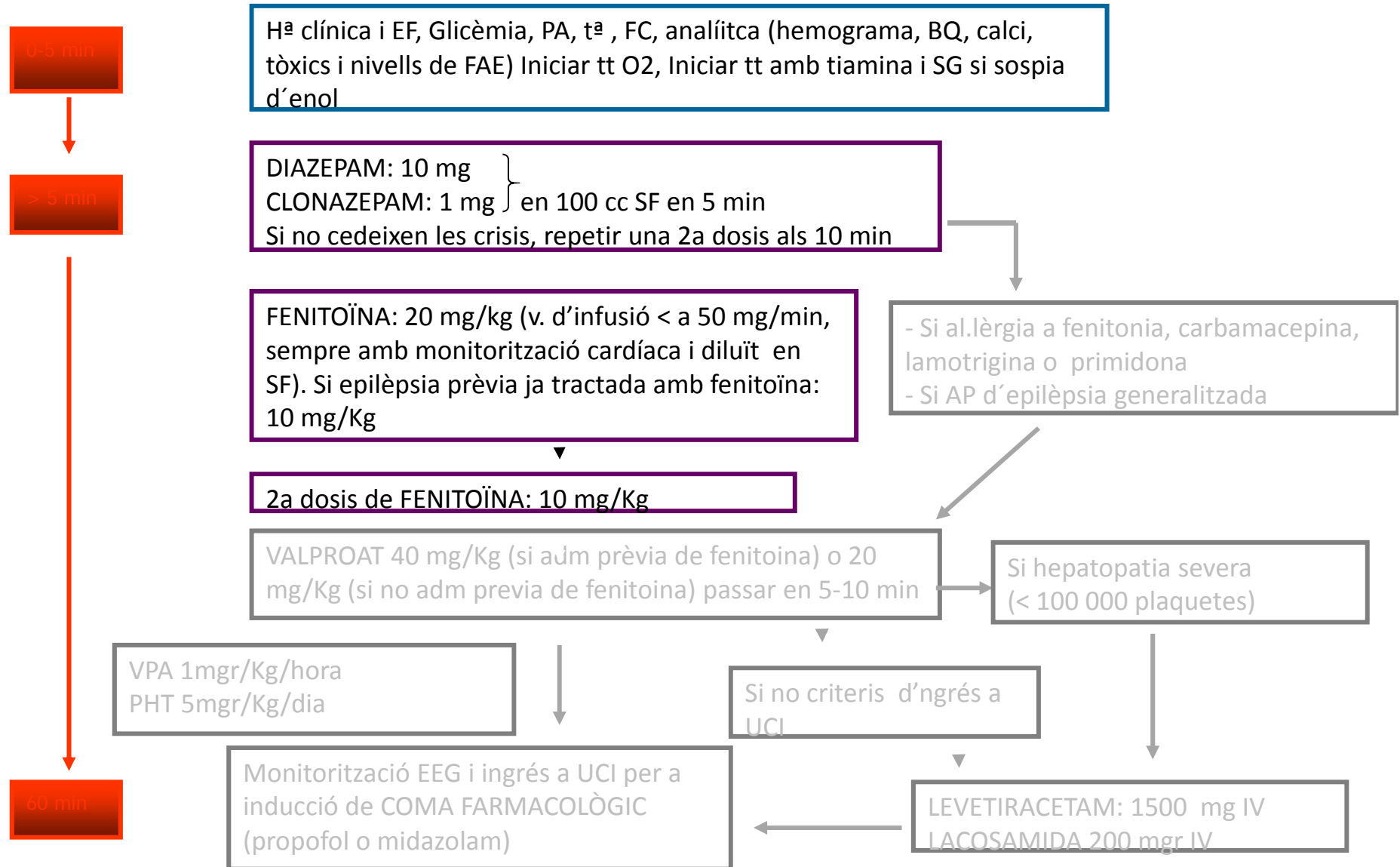
És – liposoluble, té + vida mitja.

- DIAZEPAM: 10 mg, iv, rectal

- Clonazepam: 1-2 mg, iv

- Midazolam: 10 mg, iv, rectal, intrabucal i intranasal

# PROPOSTA D'ALGORITME TERAPÈUTIC DE L'EE



# MANEIG FARMACOLÒGIC

- TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA

- FENITOÏNA (20mg/kg càrrega) seguit de 5mg/Kg/dia repartit en 3 dosis.
- FOSFENITOÏNA (no disponible a Espanya)

LORACEPAM (o DIACEPAM) + FENITOÏNA

EVIDÈNCIA CLASSE A

Consens en totes les guies terapèutiques



# FENITOÏNA I

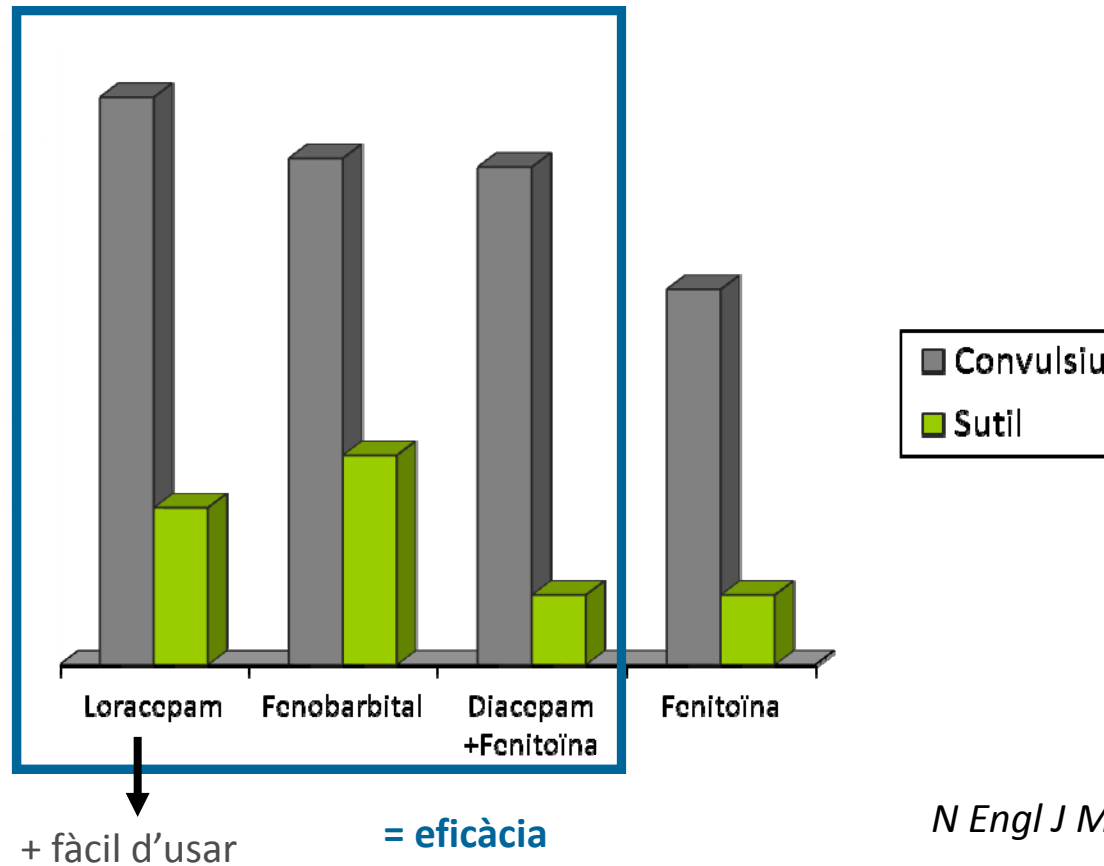
- **MA:** modulació dels canals de Na<sup>+</sup> voltatge-depenents.
- **Indicacions:** **estatus epilèptic**, crisis tónico-clòniques generalitzades i crisis parcials simples o complexes. Tractament i prevenció de les convulsions a neurocirurgia.
- **Posologia:**
  - Dosi inducció: 20 mg/kg
  - Dosi de manteniment: 5mg/kg/dia repartits en 3 dosis



# FENITOÏNA II

- Estudi Treiman (518 pcts)

Estudi prospectiu, doble cec i aleatoritzat



*N Engl J Med 1998;17(12):792-8*

# FENITOÏNA III

## MONITORITZACIÓ:

Interval terapèutic: 10 – 30 mg/L

- **FC:**
  - Unió a **proteïnes plasmàtiques en un 90 – 95 %**.
  - $T_{1/2}$  22 h (via oral).
  - Metabolisme saturable (dosi-depenent). CYP2C9 i CYP2C19
  - **INDUCTOR** enzimàtic
- **Paràmetres a tenir en compte:**
  - Indicació del tractament. Tractament habitual o inici a l'hospital
  - Presència de crisis epilèptiques (clíniques o elèctriques (EEG)).
  - Albúmina sèrica → FÓRMULA DE NORMALITZACIÓ:

$$\text{Conc. Fenitoïna ajustada} = \frac{\text{Concentració Fenitoïna observada}}{\left(0.9 * \frac{\text{Albúmina plasmàtica}}{44 \text{ g/L}}\right) + 0.1}$$

Fòrmula de Sheiner i Tozer

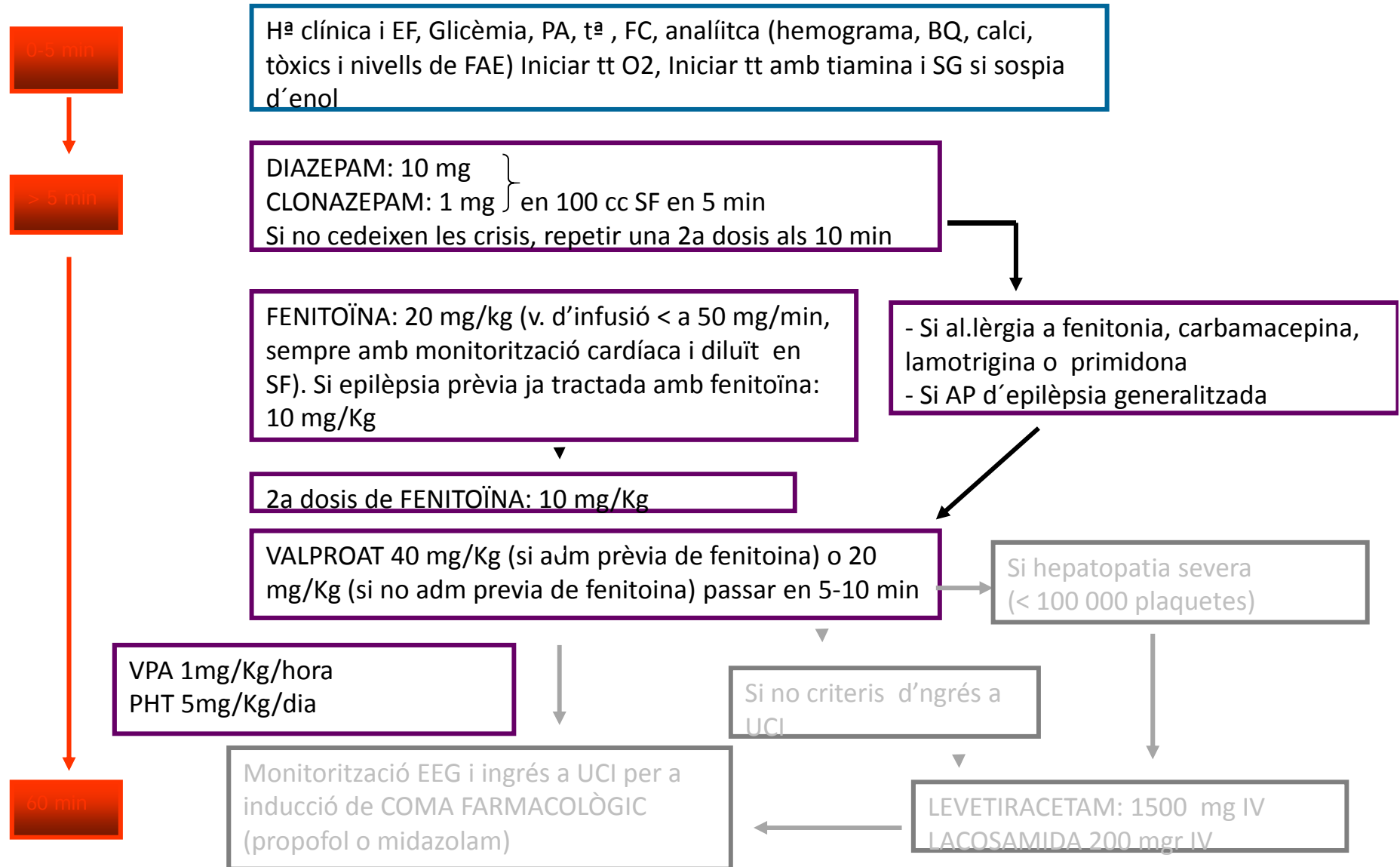
# FENITOÏNA IV

- **Toxicitat:** funció hepàtica (AST, ALT), nistagmus amb o sense diplopia (apareix a nivells  $\approx 15-20\text{mg/L}$  ), vertígen, cefalea, confusió, atàxia ( $>20\text{mg/L}$ )
- **Intoxicació:** somnolència, alteracions mentals, coma i convulsions, depressió respiratòria
- **Tractament concomitant:** FAEs, corticoids.

## Altres paràmetres

- NE concomitant

# PROPOSTA D'ALGORITME TERAPÈUTIC DE L'EE



# CAS CLÍNIC

- **21/02/12 10:00h a.m.** → S'inicia **VALPROIC** i s'impregna amb una dosi de 40mg/kg (x70 kg = 2800 mg) a les **10 h** de l'inici de l'estatus aproximadament.
- Dosi de manteniment ~ 2mg/kg/h en perfusió continua (3200 mg PVC)
- INICI monitorització vídeo-EEG que mostra traçat d'estatus epilèptic.

# ÀCID VALPROIC

- **MA:** potenciació gabaèrgica, bloqueig canals de sodi, bloqueig canals tipus T de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- **Indicacions:** epilèpsia generalitzada primària, parcials simples o complexes, parcials secundàriament generalitzades, formes mixtes. **NO indicació en estatus epilèptic.**
- **Eficàcia:**

## Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus

Puneet Agarwal\*, Navneet Kumar, Rakesh Chandra, Gaurav Gupta, Arun Raj Antony, Niren Garg

Seizure (2007) 16, 527–532

n= 100 amb SE refractari a diazepam:  
(incloent nens (> 2 anys) i adults)

*Inducció: VPA 20 mg/kg vs PHT 20 mg/kg*

Eficàcia: VPA: 88% ; PHT 84% (p>0.05)

No diferències en efectes adversos, mortalitat

# ÀCID VALPROIC II

## Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin

Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. Acta Neurol Scand 2008; 118: 296–300. © 2008 The Authors Journal compilation © 2008 Blackwell Munksgaard.

R. Gilad<sup>1</sup>, N. Izkovitz<sup>1</sup>, R. Dabby<sup>1</sup>, A. Rapoport<sup>1</sup>, M. Sadeh<sup>1</sup>, B. Weller<sup>2</sup>, Y. Lampl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Edith Wolfson Medical Center, Holon, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv; <sup>2</sup>Bnei Zion Hospital, Haifa, Israel

- Randomitzat, obert.
- SE: 27, crisis en clúster: 47
- VPA 30 mg/Kg (n=18) vs PHT 18 mg/Kg (n=9).
- es van incloure pacients amb: CPS, CPC i CTCG.
- Eficàcia: VPA 72%, PHT 78 %. No diferències.
- No nivells de FAEs

## Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study

**Abstract**—Sixty-eight patients with convulsive status epilepticus (SE) were randomly assigned to two groups to study the efficacy of sodium valproate (VPA) and phenytoin (PHT). Seizures were aborted in 66% in the VPA group and 42% in the PHT group. As a second choice in refractory patients, VPA was effective in 79% and PHT was effective in 25%. The side effects in the two groups did not differ. Sodium valproate may be preferred in convulsive SE because of its higher efficacy.

NEUROLOGY 2006;67:340–342

U.K. Misra, DM; Jayantee Kalita, DM; and Rajesh Patel, DM

- Randomitzat, obert. SE Convulsius
- VPA 30 mg/Kg (n=35) vs PHT 18 mg/Kg (n=33)
- Eficàcia: VPA 66 %, PHT 42%.
- PHT + VPA més eficaç que VPA + PHT.
- No nivells de FAEs.

# ÀCID VALPROIC III

## MONITORITZACIÓ:

Interval terapèutic: 50 – 150 mg/L

- **FC:**
  - Unió a **proteïnes plasmàtiques en un 90%**, dosi dependent i saturable.
  - $T_{1/2}$  entre 8-16 h (edat dependent).
  - Metabolisme per glucuronidació i  $\beta$ -oxidació, i cert grau de metabolisme pel CYP2C
  - **INHIBIDOR** enzimàtic
- **Paràmetres a tenir en compte:**
  - Indicació del tractament. Tractament habitual o inici a l'hospital
  - Presència de crisis epilèptiques (clíniques o elèctriques (EEG)).
  - Albúmina sèrica → FÓRMULA DE NORMALITZACIÓ:
  - Toxicitat:
    - Toxicitat hepàtica (AST, ALT), pancreatitis (amilasèmia), encefalopatia (hiperamonièmia), plaquetopènia, anèmia.
    - Tremolor, alt. GI, sdme ovari poliquístic, augment de pes, alopecia.
  - Tractament concomitant: CARBAPENEMS, FAEs, etc.

$$\text{VPAN} = \frac{\text{VPA} * \text{Fracció lliure}}{6,5}$$

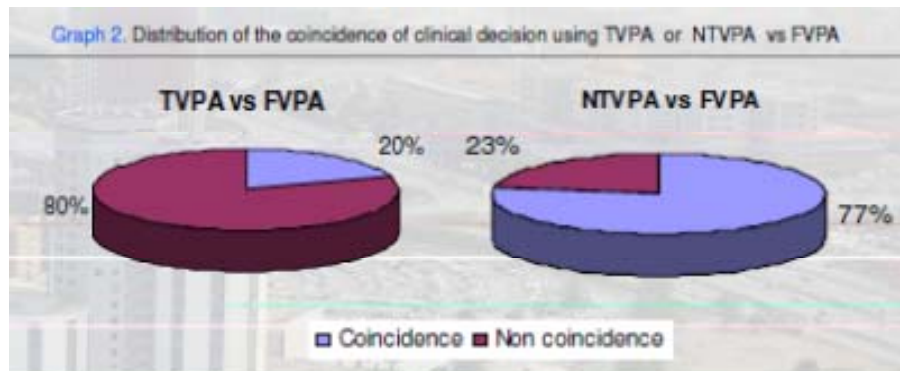


## What is the right TDM level for critically ill patients receiving valproic acid?

Juvany Roig R<sup>1</sup>, Padullés Zamora A<sup>1</sup>, Leiva Badosa E<sup>1</sup>, Garrido Sánchez L<sup>1</sup>, Dot Bach D<sup>2</sup>,

Falip Centellas M<sup>3</sup>, Corral Ansa L<sup>4</sup>, Miró Lladó J<sup>3</sup>, Jódar Masanés R<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Pharmacy Department, <sup>2</sup> Clinical Laboratory, <sup>3</sup> Neurology Department, <sup>4</sup> Intensive Care Unit, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain



Nivells terapèutics

TVPA 50-150 mg/l

FVPA 5-20 mg/l

Table 2. Classification of TVPA, NTVPA and FVPA values in infra, therapeutic or supratherapeutic.

	Number of cases (%)		
	Infratherapeutic	Therapeutic	Supratherapeutic
TVPA (mg/L)	23 (57.5%)	17 (42.5%)	0 (0%)
NTVPA (mg/L)	3 (7.5%)	23 (57.5%)	14 (35%)
FVPA (mg/L)	3 (7.5%)	24 (60%)	13 (32.5%)

Presentat com a póster a la European Association of Hospital Pharmacists, 2010.

# Valproat i fenitoïna lliures?

$$\text{VPAN} = \frac{\text{VPA} * \text{Fracció lliure}}{6,5}$$

Hermida et al. J Pharmacol Sci 2005  
(97): 489-493.

$$\text{Conc. Fenitoïna ajustada} = \frac{\text{Concentració Fenitoïna observada}}{\left(0.9 * \frac{\text{Albúmina plasmàtica}}{44 \text{ g/L}}\right) + 0.1}$$

Fòrmula de Sheiner i Tozer

## - Limitacions de les fòrmules:

- pacients urèmics
- en ttx concomitant valproat-fenitoïna

- **Limitacions determinacions lliures:** prova externalitzada → + cost, + temps



## Recomanacions per determinar Conc de valproic i fenitoïna lliures:

- En pacients amb hipoalbuminèmia severa
- En pacients amb teràpia renal substitutiva

## CALCULADOR FENITOINA / VALPROIC en excel

<b>FENITOINA</b>	
Introduir el valor real de fenitoina total i albúmina.	
La resta son camps calculats.	
Valor real de fenitoina total (mg/L)	10
Albúmina (g/L)	44
Valor ajustat segons albúmina	10,0
Interval ajustat segons albúmina	10,0
	20,0
<b>Si CICr &lt;25 ml/min o diàlisi</b>	
Valor ajustat segons albúmina i funció renal	18,8
Interval ajustat segons albúmina i funció renal	5,1
	10,2
<b>VALPROIC</b>	
Introduir el valor real de valproic total, albúmina i fracció lliure (veure taula). La resta son camps calculats.	
Valor real de valproic total (mg/L)	23,3
Albúmina (g/L)	38
Fracció lliure (veure taula)	8,5
Valor ajustat segons albúmina	30,5

# Interacció entre FAEs

**Table 2. Expected changes in plasma concentrations when an AED is added to a pre-existing regimen**

AED added	Pre-existing AED														
	PB	PHT	PRM	ETS	CBZ	VPA	OXC	LTG	GBP	TPM	TGB	LEV	ZNS	VGB	FBM
PB	..	PHT↓↑	NCCP	ETS↓	CBZ↓	VPA↓	H-OXC↓	LTG↓	↔	TPM↓	TGB↓	↔	ZNS↓	↔	FBM↓
PHT	PB↑	..	PRM↓ PB↑	ETS↓	CBZ↓	VPA↓	H-OXC↓	LTG↓	↔	TPM↓	TGB↓	↔	ZNS↓	↔	FBM↓
PRM	NCCP	PHT↓↑	..	ETS↓	CBZ↓	VPA↓	?	LTG↓	↔	TPM↓	TGB↓	↔	ZNS↓	↔	FBM↓
ETS	↔	↔	NE	..	↔	VPA↓	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
CBZ	↔	PHT↓↑	PRM↓ PB↑	ETS↓	..	VPA↓	H-OXC↓	LTG↓	↔	TPM↓	TGB↓	↔	ZNS↓	NE	FBM↓
VPA	PB↑	<b>PHT↓*</b>	PB↑	ETS↑↓	CBZ-E↑	..	↔	LTG↑	↔	TPM↓	↔	↔	↔	NE	↔
OXC	PB↑	PHT↑	?	?	CBZ↓	↔	..	LTG↓	NE	?	?	NE	?	NE	?
LTG	↔	↔	NE	NE	↔	↔	NE	..	NE	NE	NE	↔	↔	NE	NE
GBP	↔	↔	NE	NE	↔	↔	NE	NE	..	NE	NE	↔	NE	NE	NE
TPM	↔	PHT↑	↔	NE	↔	VPA↓	?	?	NE	..	?	NE	?	NE	?
TGB	↔	↔	↔	NE	↔	↔	NE	NE	NE	NE	..	NE	NE	NE	NE
LEV	↔	↔	↔	NE	↔	↔	NE	↔	↔	NE	NE	..	NE	NE	NE
ZNS	↔	↔	NE	NE	CBZ↑↓	↔	?	↔	NE	NE	NE	NE	..	NE	?
VGB	PB↓	PHT↓	PRM↓ PB↓	NE	CBZ↑	↔	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	..	NE
FBM	PB↑	PHT↑	?	?	CBZ↓ CBZ-E↑	VPA↑	↔	↔	NE	?	?	NE	?	↔	..

## Substrats

CYP2C9

AEDs: phenobarbital, **phenytoin, valproic acid**  
 Non-steroidal anti-inflammatory drugs: celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam  
 Miscellaneous: fluvastatin, losartan, tolbutamide, torasemide, S-warfarin, zidovudine

CYP2C19

AEDs: diazepam, S-mephenytoin, methylphenobarbital, **phenytoin**  
 Psychotropic drugs: amitriptyline, clomipramine, imipramine, citalopram, moclobemide  
 Miscellaneous: omeprazole, propranolol, proguanil, R-warfarin

## Inhibidor

**Valproic acid**  
 Amiodarone  
 Chloramphenicol  
 Fluconazole  
 Fluoxetine  
 Fluvoxamine  
 Miconazole  
 Sulfaphenazole

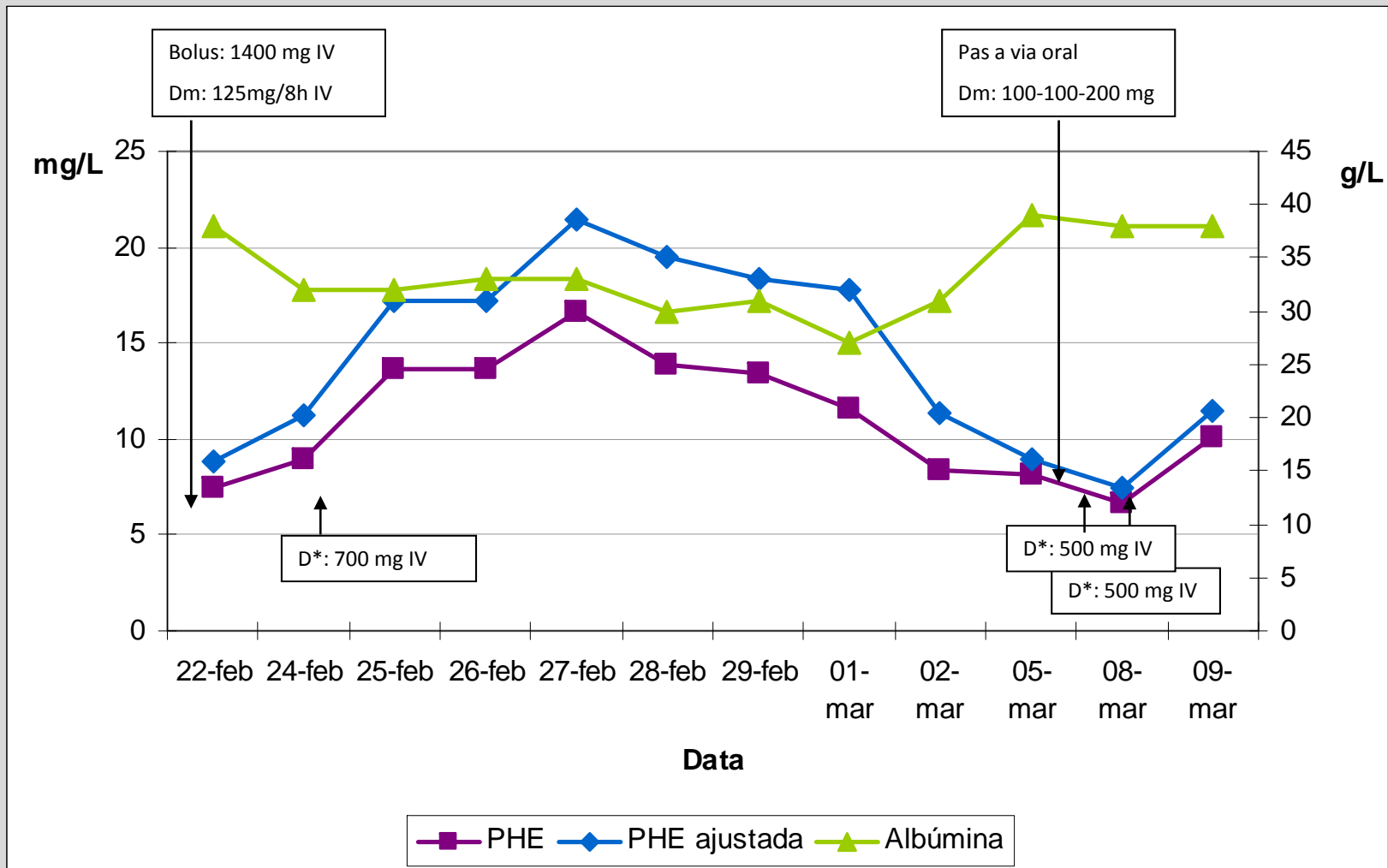
Felbamate  
 Oxcarbazepine (weak)  
 Topiramate (weak)  
 Cimetidine  
 Fluvoxamine  
 Omeprazole  
 Ticlopidine

## Inductors

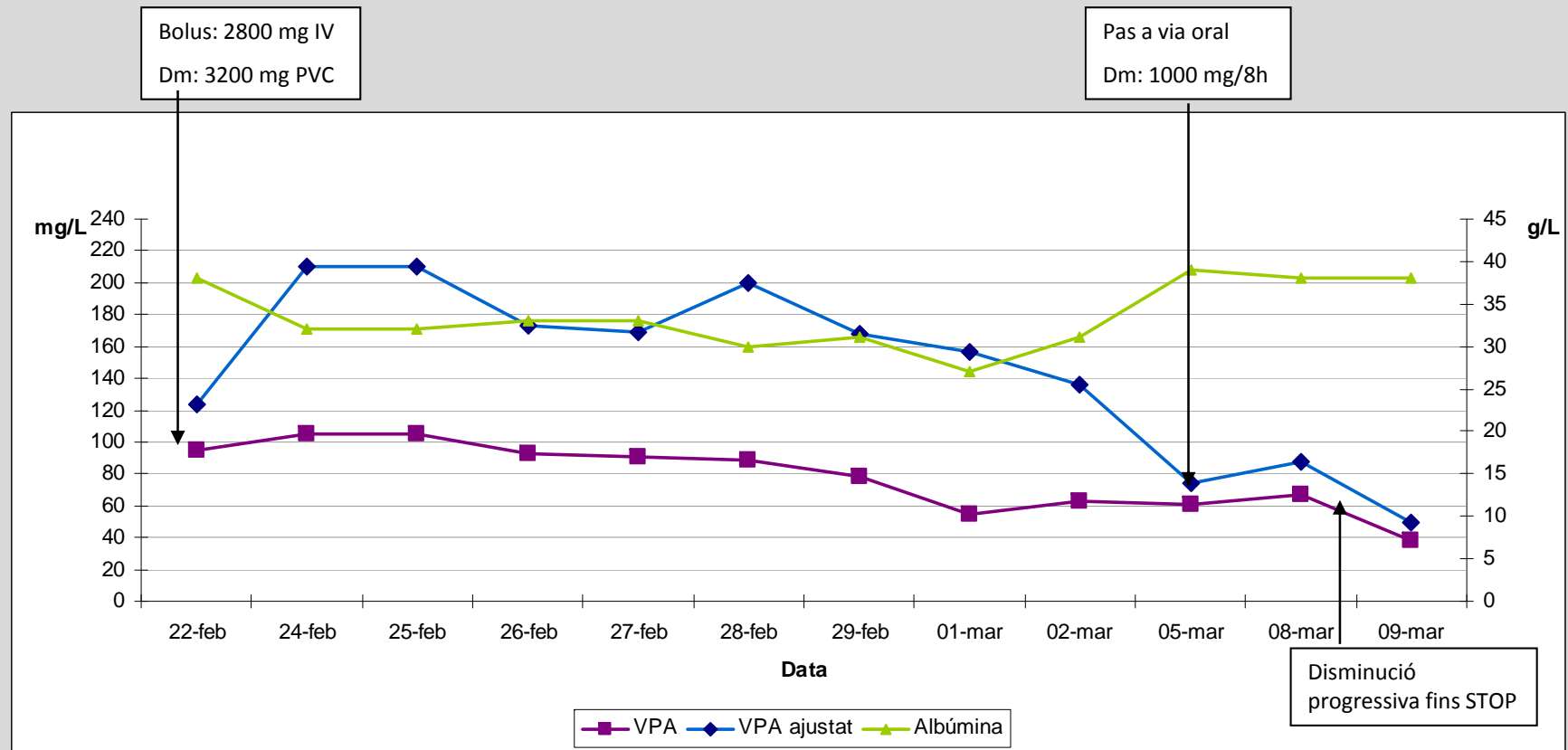
Carbamazepine  
 Phenobarbital  
**Phenytoin**  
 Primidone  
 Rifampicin

Carbamazepine  
 Phenobarbital  
**Phenytoin**  
 Primidone  
 Rifampicin

# MONITORITZACIÓ NIVELLS DE FENITOÏNA



# MONITORITZACIÓ NIVELLS DE VALPROIC



# CAS CLÍNIC

- **21/02/12 (11:00h a.m.):** Després de tractament amb clonazepam, Fenitoïna i Valproic no s'observa millora elèctrica.
- PLA: inici d'un altre antiepilèptic i si també persisteixen alteracions elèctriques aleshores es recomana la inducció del coma-farmacològic.

# EE refractari

- Definició (no consens): *fallada de 2 o 3 FAE (de primera línia) en combinació, i una durada d'1 o 2h o independentment del temps transcorregut des de l'inici.*
- Requereix **inducció de COMA FARMACOLÒGIC** per aconseguir el control de l'EE i evitar:
  - Complicacions sistèmiques agudes, especialment en **EE CONVULSIU GENERALITZAT** → taquiarítmies, edema pulmonar, hipertèrmia, rabdomiolisi.
  - Complicacions neuronals a llarg termini (dany neuronal)
  - Reparició de crisis.

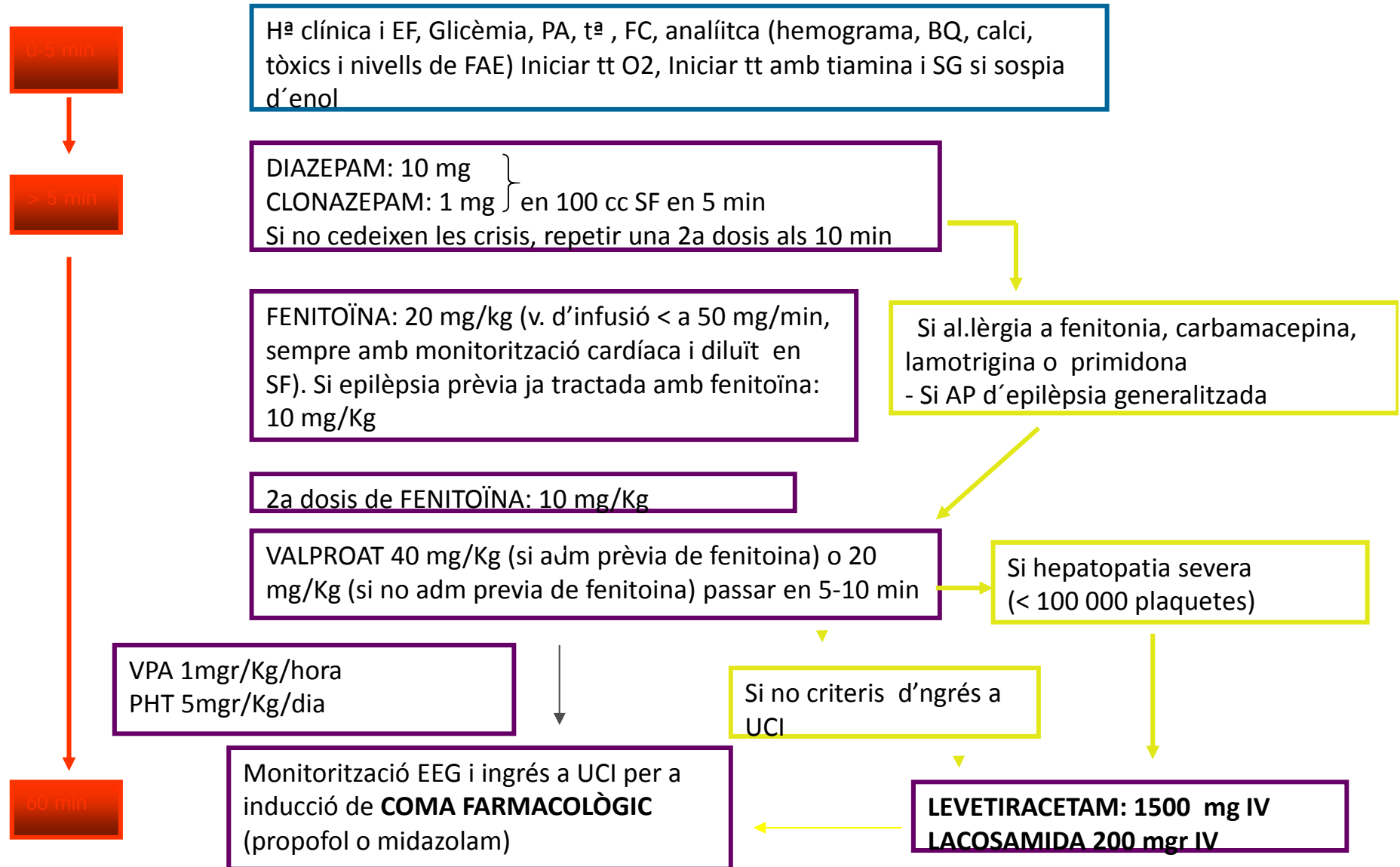
Inici **RÀPID** i **AGRESSIU** amb **fàrmacs anestèsics** si la teràpia inicial no ha aconseguit controlar l'EE en 1-2h.



## ... en l'EE parcial complex refractari

- **NO** està clar el **benefici-risc** del coma farmacològic, ja que no s'acompanya de complicacions que amenacin la vida com en l'EECG.
- Alternativament s'utilitzaran fàrmacs no anestèsics amb eficàcia antiepilèptica alta.
  - Levetiracetam
  - Lacosamida

# PROPOSTA D'ALGORITME TERAPÈUTIC DE L'EE CONVULSIU



# CAS CLÍNIC

- **21/02/12 (12:00h a.m.):** Donada la persistència d'alteracions elèctriques s'inicia **Lacosamida** amb una dosi d'inducció de 200 mg, i posteriorment amb dosi de manteniment de 200mg/12h.

# LACOSAMIDA

- **MA:** no ben conegut, un dels mecanismes és la Inactivació lenta dels canals de Na+
- **Indicacions:** teràpia concomitant en el tractament de la crisi d'inici parcial amb o sense generalització 2aria.
- **FC:**
  - $T_{max}$  : 1 i 2 hores després de l'administració oral. BD ~ 100%
  - $T_{1/2}$  ~13 hores
  - Metabolisme per desmetilació i eliminació del 40% per via renal del fàrmac inalterat
  - Baixa unió a proteïnes (< 15%)
  - Bioequivalència de la via oral i IV (infusió de 30 minuts)
  - Poques interaccions
- **Eficàcia en EE:** l'evidència és escassa, es basa en estudis retrospectius i sèries de casos.

# LACOSAMIDA II

## Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus

Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, Tiliz C, Trinka E. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus.  
Acta Neurol Scand: 2011; 123: 137-141.  
© 2010 John Wiley & Sons A/S.

**C. Kellinghaus<sup>1</sup>, S. Berning<sup>1</sup>,  
I. Immisch<sup>2</sup>, J. Larch<sup>3,4</sup>, F. Rosenow<sup>2</sup>,  
A. O. Rossetti<sup>5</sup>, C. Tilz<sup>6</sup>, E. Trinka<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Klinikum Osnabrück, Osnabrück; <sup>2</sup>Department of Neurology, University of Bonn, Bonn; <sup>3</sup>Department of Neurology, University of Salzburg, Salzburg; <sup>4</sup>Department of Neurology, University of Innsbruck, Innsbruck; <sup>5</sup>Department of Neurology, University of Turin, Turin; <sup>6</sup>Department of Neurology, University of Vienna, Vienna

Estudi **retrospectiu** multicèntric → **n= 39** (CG =6, PC=17, PS=16)

Edat mitja 63 (18-90 anys)

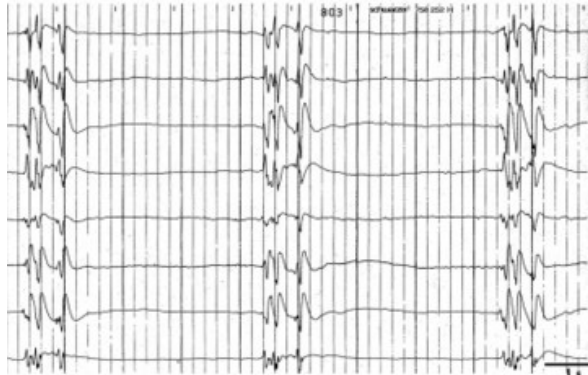
- En tots els pacients LCM es va administrar després de la fallada de BZP o altres FAEs.
- La dosi inicial mitjana va ser de 400 mg (200-400mg) administrada en 5 minuts.
- La lacosamida va ser l'últim fàrmac en 17 pacients, suggerint una eficàcia del **44%**.
- Hi va haver un efecte d'ordre clar.
- L'eficàcia utilitzada com a 2n fàrmac (n=5) va ser del 60%, com a 3r (n= 19) del 57 % i com a 4rt o 5è fàrmac del 20% (n= 15).
- No es van observar efectes adversos greus relacionats amb la LCM.

# CAS CLÍNIC

- **21/02 20.30h** →
- Canvis de ritme en l'EEG.
- miosis arreactiva bilateral. Reflex corneal present. → TAC que no presenta alteracions respecte previ.
- **22/02** es decideix induir el coma farmacològic.

# Inducció coma farmacològic

- **Inici:** si > **1-2h** després des de l'inici
- **Durada:** Mínim **24 hores** amb patró de salva-supressió
- **Dosificació:** sempre en funció del patró EEG (requereix registre EEG continu).
  - Eliminar activitat epileptiforme
  - **Salva-supressió:**



- **Finalització:** Disminuir l'anestèsia durant 24 h més de forma gradual (20 % cada 6 hores); mantenir elevats els nivells dels FAE de base. Si en la retirada reapareixen crisis es tornarà a administrar durant 24h més.

# Inducció coma farmacològic II

- **Índex biespectral (BIS):** monitor que a través de l'anàlisi del EEG proporciona informació sobre el grau de sedació del pacient.
  - Paràmetre calculat que dóna xifres entre 0 (sedació profunda amb EEG isoeleèctric) i 100 (pacient totalment despert).
  - Un **BIS** de **30** es correlacionaria amb EEG amb patró de salva-supressió.
  - La monitorització amb BIS pot servir per ajustar els fàrmacs anestèsics si no es disposa de EEG continu.



# Fàrmacs anestèsics

- ✓ Barbitúrics
- ✓ Midazolam
- ✓ Propofol

MA principal: faciliten l'acció del GABA, unint-se al canal de Cl<sup>-</sup> en el receptor GABA<sub>A</sub>.

**NO EVIDÈNCIA** per poder **RECOMANAR-NE** un o altre.

Un estudi retrospectiu (*Rosetti et al. Arch Neurol 2005 (62): 1698-1702*) va avaluar el pronòstic de l'EER amb varies opcions de tractament (BBT, PROPO, MDZ) → El resultat és independent de l'agent anestèsic utilitzat i bàsicament depèn de la etiologia.

**Table 2. RSE Episodes Treated With Coma-Inducing Agents According to Outcome**

Agent	No. (%) of Episodes	Alive	Dead
PRO	10 (20)	8	2
BBTs*	12 (24)	10	2
MDZ	2 (4)	2	0
PRO + BBTs	8 (16)	4	4
PRO + MDZ	6 (12)	6	0
BBTs + MDZ	8 (16)	5	3
PRO + BBTs + MDZ	3 (6)	3	0
<b>Total No. of Episodes</b>	<b>49</b>	<b>38</b>	<b>11</b>

Abbreviations: BBTs, barbiturates; MDZ, midazolam; PRO, propofol; RSE, refractory status epilepticus.

\*Two patients received lidocaine hydrochloride also; both survived.

Amb BBT s'assoleix més fàcilment la salva-supressió. Estança hospitalària més llarga.

# Barbitúrics

- **Tiopental:** barbitúric d'acció ràpida i curta (EEUU: Pentobarbital)
- Avantatges: ↑ activitat antiepilèptica, tendència a disminuir la temperatura corporal, efecte neuroprotector.
- Inconvenients: ↑ liposulibilitat → es redistribueix a compartiment perifèric on s'acumula; Interaccions fàrmac-fàrmac.
- $t_{1/2}$ : 3-8 hores (eliminació lineal per metabolisme hepàtic), però amb dosis molt altes la  $t_{1/2}$  pot arribar a 6-60 hores.
- Metabolisme hepàtic (metabòlits actius com pentobarbital), autoinducció. Inductor enzimàtic.
  - Dosi inducció: 2-3mg/Kg bolus
  - Dosi manteniment: 3-5 mg/Kg/hora

# Midazolam

- Avantatges: Durada d'acció curta. Hidrosoluble, no s'acumula, elevat efecte antiepilèptic.
- Inconvenients: tendència a tolerància → risc de recurrència de crisis.
- Metabolisme hepàtic (CYP3A4) i excreció renal dels metabòlits.
  - Dosi inducció: 0.2mg/Kg bolus
  - Infusió de manteniment: 0.1-0.4 mg/Kg/hora

# Propofol

- Avantatges:
  - Anestèsic IV d'acció curta; inici d'acció ràpid, recuperació ràpida.
  - No problemes acumulació en infusió continua.
  - No interaccions
- Inconvenients: No efecte anti-epilèptic.
- Molt poc hidrosoluble, FF emulsió al 1-2% (abans formulat amb Cremophor que produïa rxs al·lèrgiques)
  - Dosi inducció: 3-5 mg/Kg bolus
  - Infusió de manteniment: 5-10mg/Kg/hora

Treatment	Dose recommended		Range of doses used (from the literature review)		Main advantages	Main disadvantages
	Children	Adult	Children	Adult		
Thiopental/ pentobarbital	Bolus: 5 mg/kg Infusion: 5 mg/kg/h	Bolus: 2–3 mg/kg Infusion: 3–5 mg/kg/h	Bolus: 4–5 mg/kg Infusion: 0.5–12 mg/kg/h	Bolus: 1–19 mg/kg Infusion: 0.5–20 mg/kg/h	Strong anti-epileptic action, potential neuroprotective action, reduces intracranial pressure, long experience of its use	Zero order pharmacokinetics, strong tendency to accumulate and thus prolonged recovery phase, acute tolerance, cardiorespiratory depression, hypotension, drug interactions, toxicity
Midazolam	Bolus: 0.1–0.2 mg/kg Infusion: 0.05–0.23 mg/kg/h <sup>a</sup>	Bolus: 0.2 mg/kg Infusion: 0.1–0.4 mg/kg/h	Bolus: 0.06–0.6 mg/kg Infusion: 0.036–1.2 mg/kg/h	Bolus: 0.03–0.5 mg/kg Infusion: 0.02–1.2 mg/kg/h	Strong anti-epileptic action, less tendency to accumulate than barbiturate or other benzodiazepines	Tendency for acute tolerance to develop resulting in breakthrough seizures, hypotension and cardiorespiratory depression, hepatic metabolism
Propofol	Bolus: 1–2 mg/kg Infusion: 1–7 mg/kg/h	Bolus: 3–5 mg/kg Infusion: 5–10 mg/kg/h	Bolus: 1–3 mg/kg Infusion: 0.6–26.94 mg/kg/h	Bolus: 1–3 mg/kg Infusion: 0.1–24 mg/kg/h	Excellent pharmacokinetics, ease of use. responsive anaesthetic agent, pharmacology extensively studied	PRIS, pain at the injection site, involuntary movements, no intrinsic anti-epileptic action
Ketamine	NK	Bolus: 0.5–4.5 mg/kg Infusion: up to 5 mg/kg/h	NK	Bolus: 0.5–3 mg/kg Infusion: 0.3–7.5 mg/kg/h	Lack of cardiorespiratory depression and drug-induced hypotension. <i>N</i> -methyl-D-aspartate blockade and therefore potential neuroprotective action	Potential for neurotoxicity, hypertension

Shorvon S, et al. *The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol.* Brain 2011; 134; 2802–18

# Complicacions del tractament anestèsic

Fàrmac	Complicacions
<b>Barbitúrics</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Hipotensió i depressió cardiorespiratòria<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Limita les altes dosis i requereix maneig de fluids i vasopressors.</li></ul></li><li>– Hipoperfusió esplànica (seqüeles en fetge, pàncrees).</li><li>– Immunosupressió : risc d'infeccions nosocomials</li><li>– Reducció de la motilitat intestinal</li></ul>
<b>Midazolam</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Depressió cardiorespiratòria (&lt; BB)</li></ul>
<b>Propofol</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Hipotensió i depressió cardiorespiratòria (&lt; MDZ &lt; BB)</li><li>– <u>Síndrome d'infusió de propofol (PRIS)</u>: (&lt;1 %, però potencialment letal): efecte tòxic mitocondrial<ul style="list-style-type: none"><li>– Acidosi metabòlica, bradiarítmia, elevació de CK, rabdomiòlisi, hiperlipidèmia, disfunció cardíaca, i IR.</li><li>– Factors de risc: dosis molt elevades, durada del tractament de &gt; 48h, ús concomitant catecolamines.</li><li>– Pacients amb dieta cetogènica estan en major risc</li></ul></li><li>– Molt freqüent: dolor en lloc injecció amb risc de tromboflebitis</li><li>– Monitoritzar triglicèrids</li><li>– Poden aparèixer moviments espontanis que mimetitzin crisis epilèptiques</li></ul>

# CAS CLÍNIC

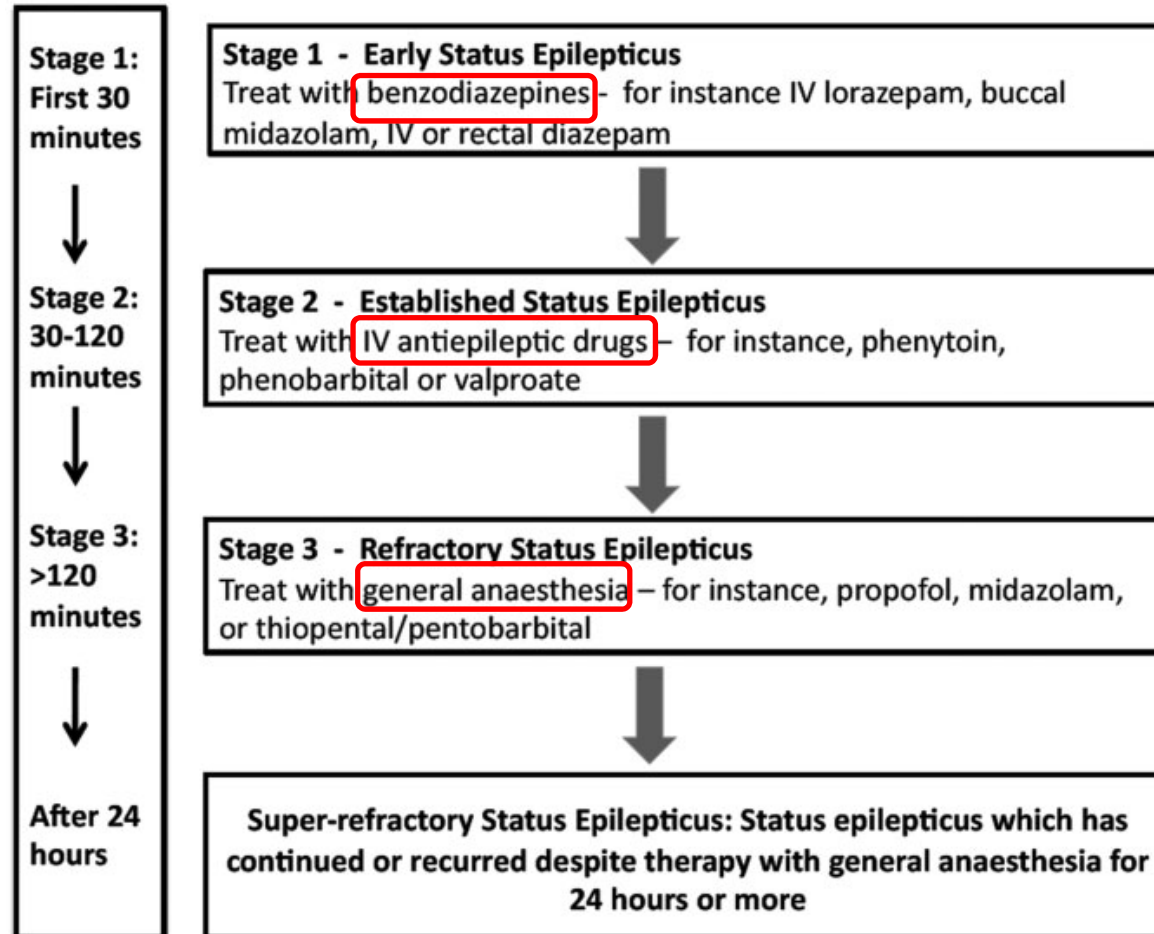
- Pseudoanalgèsia amb fentanil + midazolam.
- **22/02:** S'indueix COMA farmacològic amb **PROPOFOL** i **MIDAZOLAM** no aconseguint-se la salva-supressió.  
Noradrenalina 0.3mg/h (TA 120/75)
- **23/02:** en salva-supressió, però salves llargues. S'inicia **TIOPIENTAL** i intentar ↓ Propofol i MDZ. NA 0.6mg/h.
- **24/02:** en salva-supressió, stop propofol, nivells de FAEs terapèutics. Funció renal, hepàtica correctes, no leucocitosi però augment de PCR. Es suspen aciclovir per RMN normal. NA 0.5mg/h  
Pla: inici descens de tiopental.
- **25/02:** video EEG mostra encara salva-supressió.
- **26/02 15.00h:** retirada definitiva de Tiopental. **27/02 01h** stop MDZ.
  - Rx tòrx mostra: condensació + broncograma aeri en base dreta.

# CAS CLÍNIC

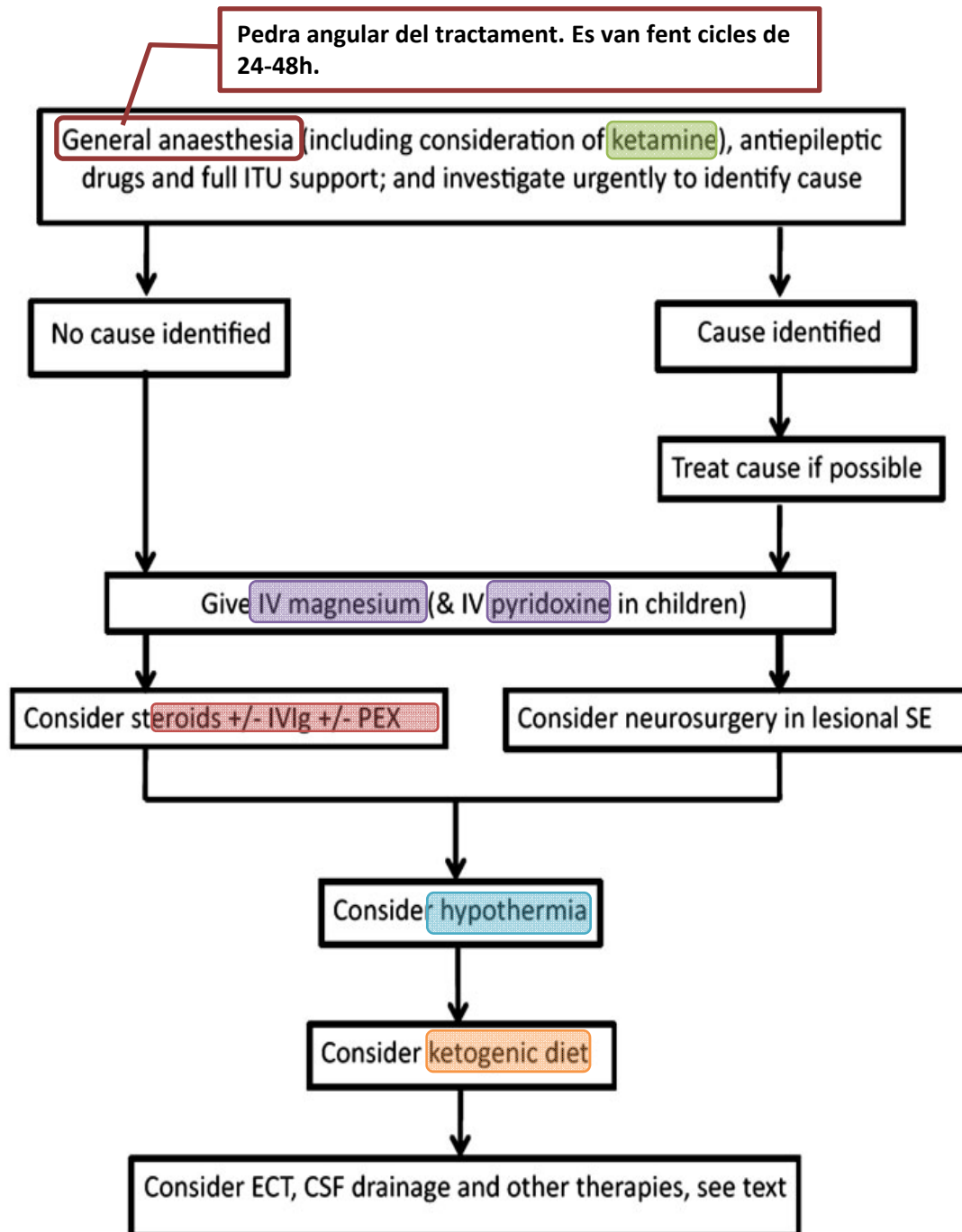
- **28/02:** TAC de perfusió: normalització de la perfusió i l'EEG mostra més activitat cortical.  
no sedació; hemodinàmia estable amb NA a 0.5mg/h.  
canvis de catéter, cordó flebític i eritema. Febricular.  
Canvi ATB a PIPERACILINA/TAZOBACTAM.  
Discreta citolisi hepàtica
- **29/02:** NA 0.1mg/h, EEG no mostra focus irritatiu. Cultius sense gèrmen
- **02/03:** inici weaning respiratori i extubació.



# EE super-refractari



S'estima que ~ 15% de tots els casos d'EE seran super-refractaris.



### **Ketamina:** Antagonista del receptor NMDA.

- No activitat depressora cardíaca i no causa hipoT.
- Activitat simpàticomimètica → HiperT.
- Efecte teòric neuroprotector.
- Alternativa quan altres anestèsics no suprimeixen crisis o causen depressió CV.

**Magnesi:** convulsions en l'eclàmpsia. Sèries de casos en EE. No eficàcia demostrada.

**Piridoxina:** pacients amb errors en el metabolisme de la piridoxina (gen ALDH7A) i sèries de casos en EE en nens. En adults en dèficit adquirit de B6?

**Glucocorticoides i immunoteràpia:** interès actual →

- S'han identificat diferents tipus d'epilèpsia autoimmune. Es creu que la causa de moltes epilèpsies criptogèniques poden ser degudes a A.C. que encara s'han d'identificar.
- importància de la inflamació en la epileptogènesi. (mediadors inflamatoris com IL-1).

**Hipotèrmia :** acció anti-epilèptica i neuroprotectora en EE experimental reducció edema cerebral. Usat en el coma post-anòxic. Només 10 casos publicats en EE super refractari.

**Dieta cetogènica:** Possible acció antiinflamatòria? Sèries de casos publicats. (més estudiada en encefalopaties de la infància). No usar concomitantment amb propofol

**Table 1** The evidence base for treatments used in super-refractory status epilepticus

Therapy	Published cases in controlled or randomized studies (n)	Published cases in open series or as case reports (reports, n)
Pentobarbital/thiopental	9 <sup>a</sup>	377 (32)
Midazolam	0	661 (29)
Propofol	14 <sup>a</sup>	183 (34)
Ketamine	0	17 (8)
Inhalational anaesthetics	0	32 (11)
Hypothermia	0	10 <sup>c</sup> (5)
Magnesium	0	11 (3)
Pyridoxine	0	14 (5)
Steroids/immunotherapy	0	50 (15)
Ketogenic diet	0	20 (6)
Transcranial magnetic stimulation	0	0
Vagal nerve stimulation	0	4 (4)
Deep brain stimulation	0	1 <sup>b</sup> (1)
Resective neurosurgery	0	36 (15)
CSF drainage	0	1 (1)
Electroconvulsive therapy	0	8 (6)

Published reports are included where the therapy is specifically mentioned, whether or not that therapy is the main focus of a paper.

a Randomized, single blind trial. Twenty-four patients recruited of the 150 needed, nine treated with barbiturate and 14 with propofol and one recovered before treatment (Rossetti *et al.*, 2011).

b A case of focal motor status, not tonic-clonic status epilepticus.

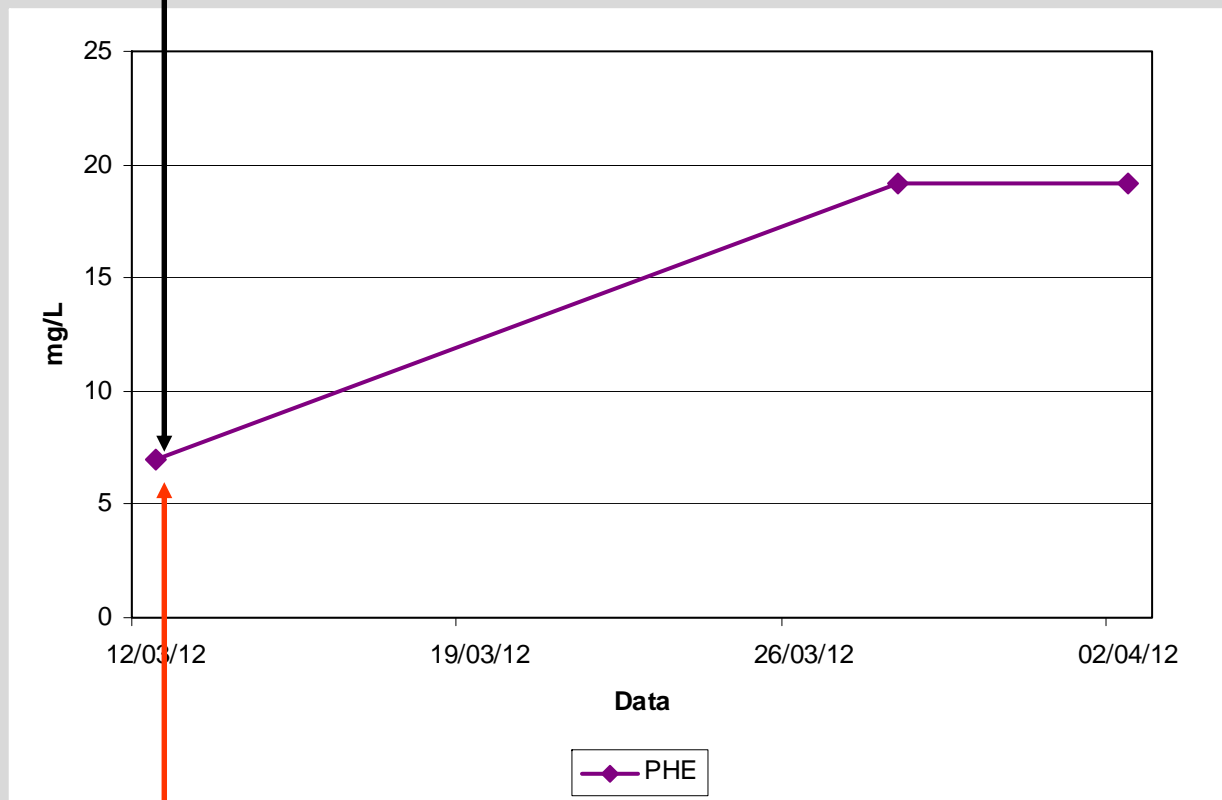
c Includes one patient considered to be treated with hypothermia, but in whom the body temperature fell only to 36.5°C.

# CAS CLÍNIC

- **06/03:** Ingressa a planta de Neurologia.
  - Orientat , bradipsíquic
  - OD: debut epilepsia per exclusió: PL, RMN, TAC normals, PCR herpes LCR negatiu, marcadors tumorals normals, H. tiroidees normals. **Pendent completar estudi (analítica amb immunologia)**
  
- **07/03:** Pas medicació a via oral
  - Bolus 500mg PHT ev (nivells infraterapèutics)
  
- **08/03:** reducció progressiva de VPA fins STOP.
  
- **12/03:** ALTA a domicili amb tractament amb Fenitoïna, Lacosamida i pauta descendent de VPA. Control a CEX NRL.

# CAS CLÍNIC

200 - 100 - 200 mg



Inici descens pauta de VPA

# CAS CLÍNIC

## – CEXNRL (05/04/12):

- lleu nistagmus a la mirada extrema
- EEG de control sense focalitat irritativa.
- Estudi immunològic normal: antiDNA , ENAs, antitiroideos negatius.
- Refereix somnolència important i tremolor des de l'alta que segurament és secundari a la medicació.
- Disminució dosis de **FENITOÏNA a 100 – 100 – 200 mg.**



Gràcies per la  
vostra atenció