Equipo de Crónicos Complejos y Cuidados Paliativos Pediátricos UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. HRU de Málaga

Junio 2021

ESTATUS EPILÉPTICO

Autores: Madrid Rodríguez A, Extraviz Moreno A, Gómez Muñoz M, Ruíz García C, Peláez Cantero MJ.

DEFINICIÓN

Una crisis epiléptica representa la expresión clínica anormal, excesiva y síncrona de descargas neuronales. Esta actividad paroxística es intermitente y habitualmente autolimitada a segundos o minutos.

- Muchos niños que requieren cuidados paliativos presentan convulsiones como parte de una enfermedad neurológica, tumores cerebrales, alteraciones metabólicas o como resultado del avance de la enfermedad (metástasis cerebrales).
- Debemos considerar siempre que pueda existir una causa tratable: hipoglucemia, alteración hidroelectrolítica, infección del SNC, obstrucción de VDVP… e incluirlas en el diagnóstico diferencial de la etiología de dichas crisis, sobre todo en aquellos pacientes que no las habían presentado con anterioridad.
- El primer paso es reconocerlas. Existen crisis con semiología motora, sensitiva, autonómica o que se presentan con detención de la actividad y hay que tratar de distinguirlas de los trastornos paroxísticos no epilépticos.
- En aquellos pacientes epilépticos conocidos en la fase final de vida puede existir un aumento de la frecuencia y de la intensidad de las crisis como resultado del avance de la enfermedad y de procesos intercurrentes que disminuyan el umbral para desencadenarlas. Otro motivo importante puede ser la dificultad para la administración de los fármacos antiepilépticos (FAES) por alteración en la deglución, vómitos o disminución en la absorción o motilidad intestinal.
- Habrá que valorar individualmente cada caso, ya que si algunas crisis son de corta duración y no limitan el confort del paciente y de la familia pueden no tratarse. En cambio, en muchos casos estas crisis pueden ser aparatosas y resistentes al tratamiento, por lo que es recomendable tener un plan de actuación y tratamiento previsto.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

TRATAMIENTO

Medidas generales

- Mantener la ventilación y oxigenación:
  - Posición: lateralización de la cabeza para evitar la broncoaspiración.
  - Aspiración de secreciones si fuera necesario.
  - Oxigenación. La hipoxemia puede ser causa y consecuencia de las convulsiones. Una vez lograda la permeabilidad respiratoria se iniciará la ventilación y se administrará O2 mediante gafas nasales o mascarilla con el flujo que precisen.

Cuándo iniciar tratamiento

En primer lugar, valorar la necesidad de tratamiento de la epilepsia en función de la duración, frecuencia y la repercusión en la dinámica familiar.

Debe iniciarse tratamiento de una crisis aguda entre los 3-5 minutos desde el inicio de esta, ya que posteriormente tendrán menos efecto las benzodiacepinas y habrá más riesgo de que evolucione a un estado epiléptico.

Fármacos de primera línea BENZODIACEPINAS

- Fármacos que modulan la acción GABAérgica, aumentando el efecto inhibitorio en la sinapsis neuronal.
- Se administrarán en principio hasta 2 dosis separadas de 5-10 minutos en caso de no ceder con la primera. La administración de más dosis se ha relacionado con efectos secundarios como depresión respiratoria.
- Efectos adversos: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de consciencia, depresión respiratoria, náuseas, vómitos.
- Contraindicaciones: insuficiencia hepática grave, insuficiencia respiratoria severa, precaución en insuficiencia renal grave.

Midazolam

- Metabolismo por CYP450 3A4. Mayor efectividad por vía transmucosa que el diazepam rectal.
- Inicio de acción según vía de administración: transmucosa (oral o intranasal) 5-15 min; subcutánea 5-10 min; intravenoso 2-3 min.
- Tanto dosis bajas como mayores pueden dar lugar a una reacción paradójica.
- Posología: Intranasal: 0,2-0,5 mg/kg/dosis (máx. 10 mg o 5 mg por cada orificio nasal)/dividir la mitad de la dosis en cada fosa nasal mediante atomizador. Bucal (Buccolam): 0,2-0,5 mg/kg/dosis (máx. 10 mg). IV/SC: 0,1-0,2 mg/kg/dosis(máx. 10 mg).

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- La dosis varía dependiendo de la enfermedad subyacente (por ej. cáncer o fallo orgánico) y niños con afectación neurológica grave. Utilizar dosis más bajas en niños con cáncer o fallo orgánico, y dosis más altas en niños con afectación neurológica grave.

Farmacocinética MIDAZOLAM	**Biodisponibilidad**	**T inicio acción (min)**	**T [plasm] máx (min)**	**Duración acción (h)**	**Vida media (h)** (incluyendo metabolitos activos)
Bucal	85%	5-15	≤ 30		2-3 h
Oral	40%	10-30	30-60	< 4 h 20-90 min	1-5 h
SC	95%	5-10	30		
IV		2-3		30-60 min	1-2 h

Midazolam bucal o intranasal

PESO	EDAD	DOSIS
6-12 kg	3 m-1 año	2.5 mg
13-25 kg	1-5 años	5 mg
26-35 kg	5-10 años	7.5 mg
>35 kg	>10 años	10 mg

Diazepam

- Metabolismo por CYP450 3A4.
- Inicio de acción según vía de administración: rectal 1-3 min; intravenoso 3-5 min.
- Posología: IV: 0,2 mg/kg/dosis (máx. 10 mg) administrar lento en 2-4 minutos Rectal: 0.5 mg/kg (<5 años); 0.3 mg/kg (6-11 años); 0.2 mg/kg (>11 años) (dosis máxima 10 mg/dosis, puede administrarse una 2ª dosis). No se puede administrar por vía subcutánea.

Farmacocinética DIAZEPAM	**Biodisponibilidad**	**T inicio acción (min)**	**T [plasm] máx (min)**	**Duración acción (h)**	**Vida media (h)** (incluyendo metabolitos activos)
Oral	> 90%	15-30 30-90	30-90	3-30	20-100
IV		1-5	≤15 (oleoso) ≥15 (emulsión)	15-60	30-200
Rectal	65-90%	<30	10-30		40

** El metabolismo y la eliminación en el neonato es muy lenta. La vida media del diazepam en niños y adolescentes es más corta (aproximadamente 18 horas)*

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

Fármaco	Vía administración	Dosis de inicio	Dosis máx.	Presentaciones
MIDAZOLAM	Bucal (Buccolam®)	0,2 mg/kg ▪ >3 meses: 2.5 mg ▪ 1-4 años: 5 mg ▪ 5-9 años: 7.5 mg ▪ >10 años: 10 mg	10 mg	Jeringas 2.5, 5, 7.5 y 10 mg
	Intranasal (con atomizador)	0,2 mg/kg	10 mg	Ampollas 5mg/ml
	Subcutánea Intravenosa	0,1-0,2 mg/kg	Bolo: 5 mg	Ampollas 5mg/ml
DIAZEPAM	Rectal (Stesolid®)	0,5 mg/kg	10 mg	Enemas 5 y 10 mg
	Intravenosa	0,2 mg/kg	10 mg	Ampollas 10mg/2ml

Fármacos de segunda línea

En caso de no ceder la crisis tras dos dosis de benzodiacepinas o si la respuesta ha sido parcial, debe iniciarse una perfusión continua de midazolam o probar un fármaco de segunda línea.

Midazolam en perfusión continua (pc)

- Dosis: 0,03-0,3 mg/kg/hora. Se realizarán aumentos cada 4-6 horas si precisa.
- Para control de crisis en final de vida:
    - Neonatos-18 años: Dosis inicial 1-3 mg/kg/día aumentando progresivamente hasta 7 mg/kg/día (máximo 60 mg/día ó 150mg/día en pacientes con epilepsia refractaria).

Fenobarbital

- Induce el metabolismo de ciertas enzimas CYP450, pudiendo disminuir niveles de otros fármacos que se estén empleando.
- La administración parenteral debe hacerse en 20 minutos o en más tiempo incluso en el caso de la vía subcutánea (dependerá del volumen total de la dosis). Evitar bolos por vía subcutánea ya que produce necrosis por presentar un pH elevado.
- Las dosis de carga no suelen ser necesarias al menos que se utilicen para el control rápido de las convulsiones en situaciones terminales en pacientes que no tienen tratamiento antiepiléptico de base. En cuidados paliativos pediátricos no se utiliza con frecuencia en las crisis de emergencia. En las convulsiones, generalmente se usan para profilaxis o con otros fármacos antiepilépticos.
    - Dosis de carga: Oral, iv o sc: 20 mg/kg/dosis (máximo 1 g) administrada durante 20 minutos iv o sc.

Administración subcutánea o intravenosa:

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

    - Neonatos para control de crisis: 2.5-5 mg/kg una o dos veces al día como mantenimiento.
    - Niños > 1 mes- 11 años: 2.5-5 mg/kg (dosis máxima 300 mg) una o dos veces al día, o puede administrarse como perfusión continua durante 24 horas.
    - Niños 12-17 años: 300 mg/12 horas o administrar como pc durante 24 horas.
- Debe diluirse el fármaco en 10 veces, con una concentración máxima de 20 mg/ml.
- En pc se pueden hacer ascensos del 20% (0,1 mg/kg/h) cada 6 horas si precisa.
- Por vía subcutánea se aconseja administrar por vía independiente.
- Efectos secundarios: excitación paradójica y confusión. Raramente se observan reacciones de intolerancia (fiebre, fotosensibilidad, reacciones dermatológicas graves, síndrome de Stevens Johnson, epidermolisis tóxica), alteraciones hepáticas, renales o de la médula ósea. Si se presentan reacciones dermatológicas, se debe interrumpir el tratamiento. Una interrupción brusca tras un tratamiento prolongado puede provocar un síndrome de abstinencia.

Ácido Valproico

- Ventaja: no produce depresión respiratoria y escasa repercusión hemodinámica.
- No indicado si: hepatopatía, coagulopatía o enfermedad mitocondrial o metabólica.
- Efectos secundarios: hepatotoxicidad, hiperamoniemia, alteraciones hematológicas (pancitopenia), o pancreatitis hemorrágica.
- Múltiples interacciones con fármacos. Aumenta las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, zidovudina, nimodipino, etosuximida, rufinamida y temozolamida. Los carbapenemes y rifampicina reducen los niveles de valproico por lo que deben evitarse.
- Posología:

Dosis de carga iv:40 mg/kg iv a pasar en 5 minutos a un ritmo 3-6 mg/kg/min (dosis máxima 3 g/dosis)

Dosis de mantenimiento en perfusión continua iv: 1-2 mg/kg/h. Se puede iniciar a 5 mg/kg/h después de la dosis de carga, ir disminuyendo durante las siguientes 6 horas a 1 mg/kg/h cada 2 horas hasta 1-2 mg/kg/h.

(Ej. perfusión: 25 mg x kg en 100 cc de Suero Fisiológico, 4cc/hora = 1 mg/kg/h)

- La administración de una dosis vía parenteral debe ser en 5-10 minutos. Al ser fármaco con riesgo biológico para embarazadas hay que tomar precauciones

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

para su manejo

- En pc se pueden realizar ascensos cada 3-4 horas.

Fenitoína

- Vigilar constantes vitales, puede dar hipotensión o arritmias (alarga el intervalo QT).
- Contraindicado en cardiopatías.
- Interacciones con múltiples fármacos de metabolismo hepático. A largo plazo se asocia con numerosos efectos secundarios.
- Evitar en crisis no convulsivas generalizadas y mioclónicas.
- Posología:

Dosis de carga iv: 20 mg/kg iv diluidos en 20 ml de suero fisiológico (no diluir en suero glucosado) a pasar en 20 minutos (ritmo 1 mg/kg/min; ritmo máx 50 mg/min).Dosis máxima 1 g.

Dosis de mantenimiento: 4-8 mg/kg/día IV repartidos cada 8-12 horas. Máximo: 1.500 mg/día. Se debe comenzar 12 a 24 horas después de la dosis de carga. Las dosis deben ajustarse gradualmente de acuerdo con las concentraciones de fenitoína en plasma.

- Para administración iv la concentración máxima es de 10 mg/ml.
- Dilución en suero salino fisiológico pues no es compatible con suero glucosado.

Levetiracetam

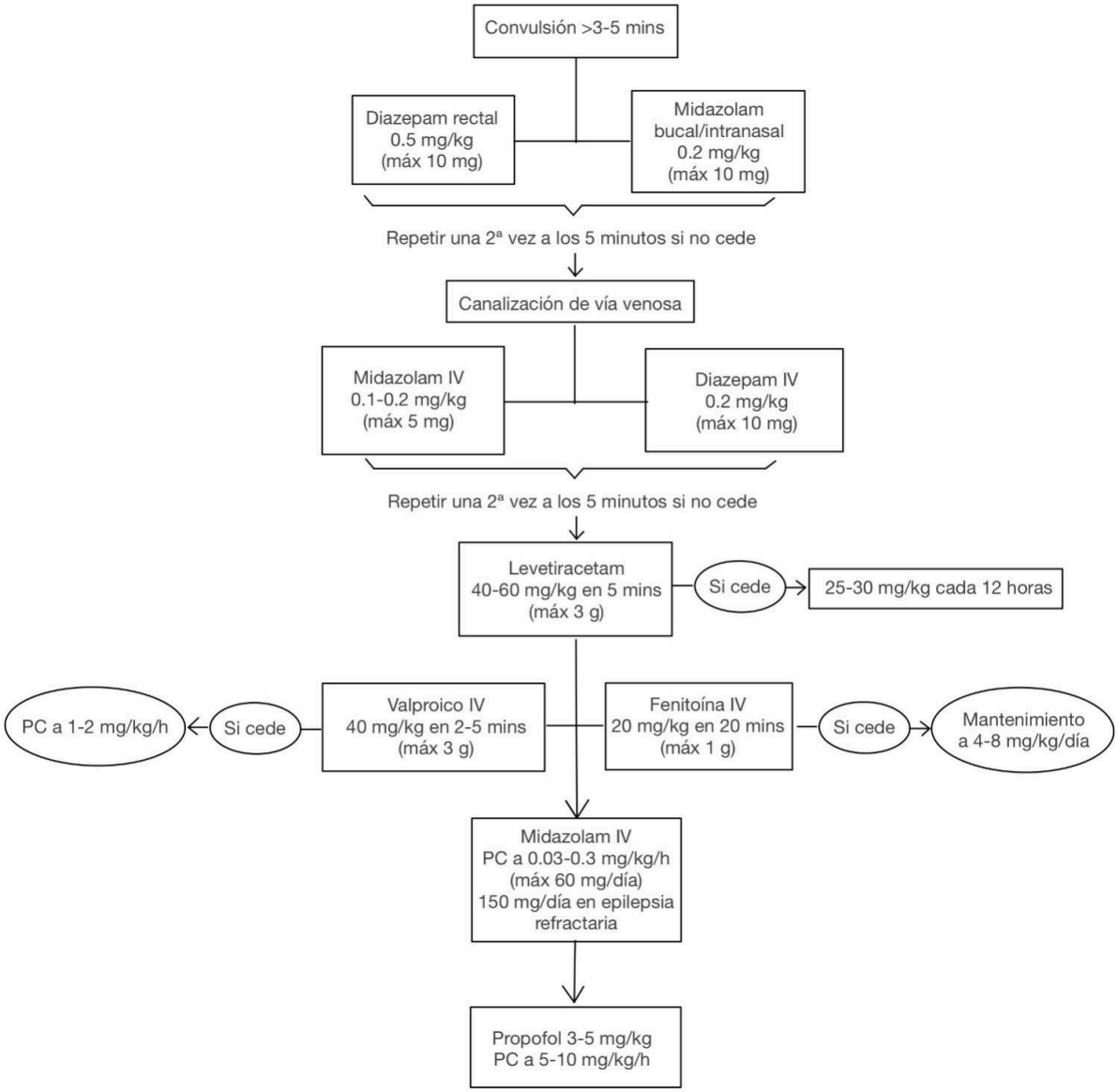
- Presenta un amplio espectro de acción y buen perfil farmacocinético
- Las indicaciones más aceptadas son: cualquier status convulsivo, el estatus mioclónico (tras benzodiacepinas y valproico)que puede empeorar con fenitoína, y el estatus no convulsivo.
- Mecanismo de acción relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la liberación de los neurotransmisores presinápticos. Además, inhibe canales de calcio activados por alto voltaje y revierte la inhibición de moduladores de GABA y glicina.
- No tiene interacciones conocidas con otros fármacos, una baja unión a proteínas, no se metaboliza en hígado, se excreta vía renal y su biodisponibilidad vía oral es muy alta.
- En caso de insuficiencia renal, sobre todo en diálisis, precisa ajuste de dosis.
- Efectos secundarios frecuentes: somnolencia, astenia y mareos. Menos frecuentes: cefalea, amnesia, ataxia, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo y diplopía. Se han descrito casos de pancitopenia.
- Posología:

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Dosis de carga iv: 40 mg/kg (30-60 mg/kg) (dosis máxima 1.5 g). Se administra diluido en 100 ml (SF5%, G5%, Ringer lactato) en 10-15 minutos.
- Dosis de mantenimiento de 25-30 mg/kg cada 12 horas.

Fármaco	Vía administración	Dosis de inicio	Dosis máxima
MIDAZOLAM	Subcutánea (pc) Intravenosa (pc)	0,03-0,3 mg/kg/h	60 mg/día ó 150mg/día en epilepsia refractaria
FENOBARBITAL	Subcutánea Intravenosa	Carga: 20 mg/kg Siguiente: 10 mg/kg	300 mg/dosis
	Subcutánea (pc) Intravenosa (pc)	0,2 – 0,4 mg/kg/h	25 mg/h
VALPROICO	Intravenosa	Carga: 40 mg/kg	3 g/dosis
	Intravenosa (pc)	1-2 mg/kg/h	
FENITOÍNA	Intravenosa	Carga: 20 mg/kg Mantenimiento: 4-8 mg/kg/día	1 g/dosis
LEVETIRACETAM	Intravenosa	Carga: 40-60 mg/kg Mantenimiento: 25-30 mg/kg cada 12 h	3 g/dosis

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es



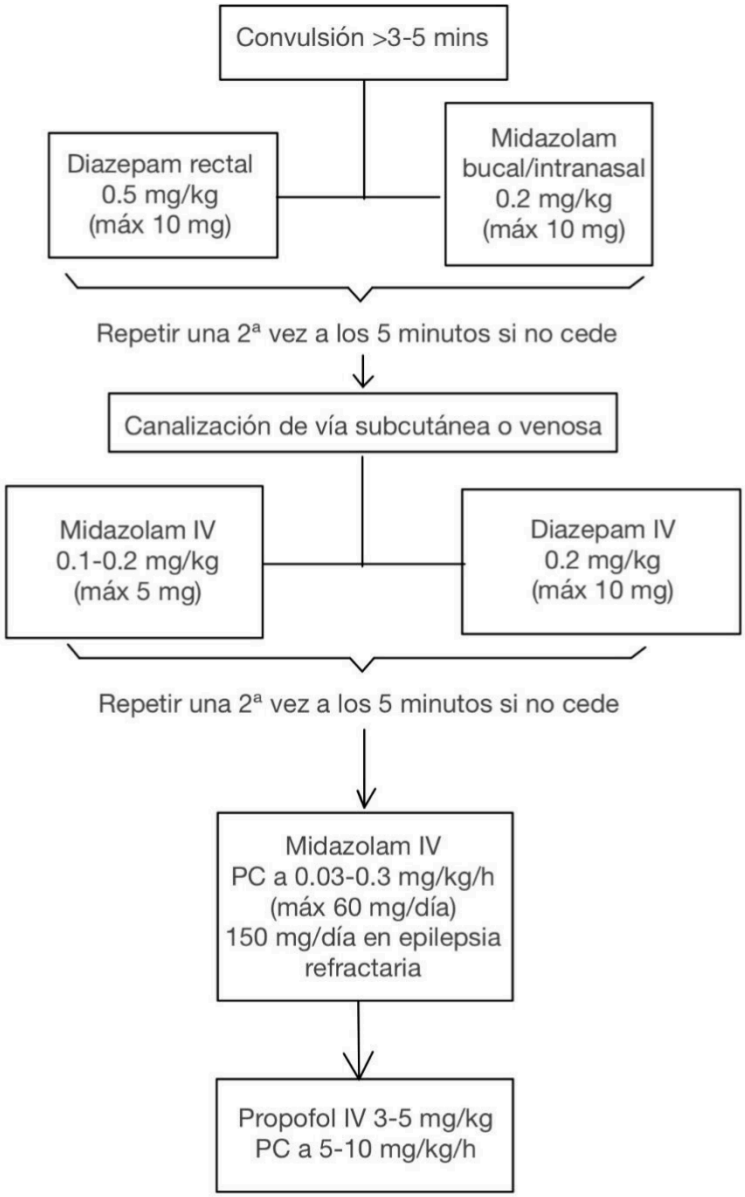
* *Levetiracetam indicado en cualquier estatus, especialmente en estatus no convulsivo y estatus mioclónico. Pocas interacciones y escasos efectos adversos, valorar como primera elección en pacientes polimedicados, oncohematológicos y en cuidados paliativos.*

*** Valproico: evitar en < 2 años sin dx, hepatopatía, coagulopatía, enfermedad mitocondrial y metabolopatía.*

**** Fenitoína: contraindicado en cardiopatías. Indicado en estatus parcial.*

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

EN SITUACIÓN DE FINAL DE VIDA



* *Diazepam y propofol no recomendados por vía subcutánea*

BIBLIOGRAFÍA

- Angus Wilfong, MD.“Management of convulsive status epilepticus in children”

Literature review current through: Jul 2021
https://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children?csi=3f9d8f6a-90d0-4ac8-92e8-1f90f0cd56f4&source=contentShare

- A practical guide to Palliative Care in padiatrics. Children´s Health Queensland Hospital and Health service. 2014.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- APPM Master Formulary 2020 (5th edition).The Association of Paediatric Palliative Medicine Master Formulary 5th edition 2020. Disponible en:

https://www.togetherforshortlives.org.uk/resource/appm-master-formulary-2020-5th-edition/

- Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care. The Rainbow´s children hospice guidelines. Edition 9.5, 2016.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012 Aug;17(1):3-23.
- Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, Rogers A, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Bleck TP, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain NB, Underwood E, Connor JT, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224.
- Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, Francis KL, Sharpe C, Harvey AS, Davidson A, Craig S, Phillips N, George S, Rao A, Cheng N, Zhang M, Kochar A, Brabyn C, Oakley E, Babl FE; PREDICT research network. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2019 May 25;393(10186):2135-2145.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016;16(1):48-61.
- Harris N, Baba M, Mellor C, Rogers R, Taylor K, Beringer A, Sharples P. Seizure management in children requiring palliative care: a review of current practice. BMJ SupportPalliatCare. 2020 Sep;10(3):e22.
- León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Pérez Nieves MT, Ibáñez Estéllez F, et al. Guía para el manejo de las crisis epilépticas en cuidados paliativos: propuesta de un modelo actualizado de práctica clínica basado en una revisión sistemática de la literatura. Neurología. 2019;34(3):165-197.
-

Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, Woolfall K, Roper L, Noblet J, Lee ED, Potter S, Tate P, Iyer A, Evans V, Appleton RE; Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive

status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2019 May 25;393(10186):2125-2134.

- Rasmussen, Grégoire. Challenging neurological symptoms in paediatric palliative care: An approach to symptom evaluation and management in children with neurological impairment .PaediatrChildHealthVol20, nº 3, April: 2015.
- RCPCH, N., 'Medicines for Children'. 2nd ed. ed. 2003: RCPCH Publications limited.
- Twycross R, Wilcock A, and Howard P, Palliative Care Formulary (PCF 6). 6th ed. 2017: Nottingham: Palliativedrugs.com Ltd.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es