

Caso clínico

Estado epiléptico super-refractario resuelto con hipotermia terapéutica

Resumen

El estado epiléptico refractario es definido como la crisis convulsiva que persiste a pesar del tratamiento adecuado con benzodiacepinas y otras drogas anticonvulsivantes, y el estado epiléptico super-refractario, como aquel que persiste luego del uso de agentes anestésicos por más de 24 horas. Toda forma de estado epiléptico debe ser tratada rápidamente para disminuir la morbilidad; sin embargo, hay escasa evidencia para escoger un tratamiento específico sobre otros. La hipotermia puede resultar un tratamiento seguro y útil en el manejo de estos pacientes. Se reporta el caso de un paciente de 14 años con estado epiléptico super-refractario, tratado con hipotermia terapéutica en forma exitosa.

El estado epiléptico (EE) es una emergencia neurológica que se define en forma operacional como convulsiones continuas de más de 5 minutos de duración, o 2 o más convulsiones discretas sin que el paciente recobre plenamente la conciencia. Este estrecho límite de tiempo implica que el manejo de las crisis debe ser rápido y enérgico para prevenir complicaciones y disminuir la morbilidad.

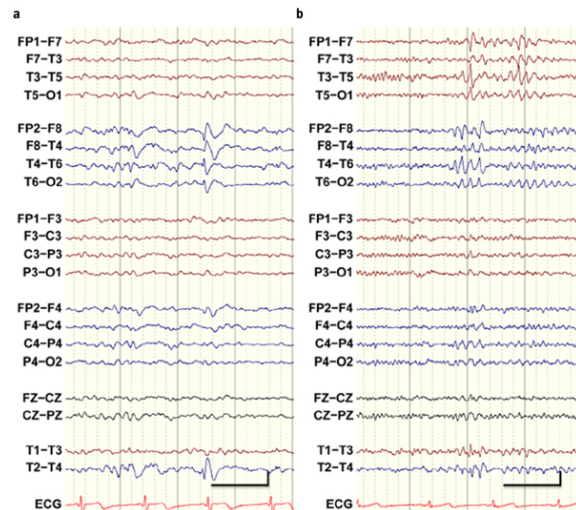
Aproximadamente 2/3 partes de los pacientes que presentan EE resuelven el cuadro en el Servicio de Emergencias. De los pacientes ingresados, alrededor de un 30% recurrirá las crisis, a pesar de la infusión de fenitoína, y es posible que hasta un 40% de estos continúe convulsionando, incluso tras el empleo de drogas de tercera línea, como el midazolam, el Propofol o el tiopental. Estos pacientes son considerados refractarios y su manejo es complejo e incluye medidas físicas, como la hipotermia.

La hipotermia terapéutica ha sido exitosa como medida de protección cerebral de quienes sufren hipoxia cerebral por paro cardiorrespiratorio, o con edema cerebral de difícil manejo, y con menos éxito en pacientes con trauma craneoencefálico severo. El uso de esta terapia en EE constituye una medida extrema cuando los medicamentos antiepilépticos y los anestésicos han fallado.

Presentación de caso

Paciente masculino de 14 años, proveniente de una zona rural, segundo de tres hermanos, no conocido portador de ninguna enfermedad crónica, incluyendo epilepsia, ni de traumas de consideración previos a las crisis. Ingresa a un hospital regional con la historia de fiebre no cuantificada, cefalea, vómitos y el inicio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas horas antes, pero con recuperación de la conciencia en forma plena luego de cada crisis. El estudio del líquido cefalorraquídeo solo mostró una discreta pleocitosis de 10 linfocitos con la bioquímica normal y cultivos negativos. Ante la sospecha de encefalitis viral, se prescribió aciclovir endovenoso. Durante la estancia hospitalaria inicia con EE, por lo que recibe varias dosis de diazepam y luego una dosis de carga de fenitoína, seguida por una de mantenimiento; al no obtener respuesta es intubado y colocado en ventilación mecánica, para iniciar midazolam en infusión y, posteriormente, pentotal. Luego de 72 horas no fue posible detener el EE y el paciente es trasladado a un hospital de tercer nivel para continuar el manejo.

Es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se le coloca monitoreo electroencefalográfico continuo y se le administra el tiopental a dosis máximas, que inicialmente detienen los movimientos convulsivos y aplanan la onda del electroencefalograma. Se le realiza una tomografía axial computarizada de cráneo, con y sin medio de contraste, que fue reportada como normal; se repite el estudio del líquido cefalorraquídeo, que esta vez mostró una pleocitosis linfocitaria menor a la previa (7 linfocitos) y una discreta hiperproteínorrea. Una muestra del líquido es enviada para estudios de PCR viral por herpesvirus, enterovirus, flavivirus y alfavirus, y al resultar negativa, se descartaron la mayoría de los agentes que causan encefalitis viral. Concomitantemente con estos estudios, el urocultivo aisló un *Enterococcus faecalis* multisensible que fue tratado con ampicilina.



Comparación de patrones EEG en estado epiléptico y actividad cerebral normal.

Al comenzar la disminución de la dosis infusión del tiopental, el paciente vuelve a presentar descargas epilépticas en el monitoreo electroencefalográfico, por lo cual se le inicia midazolam en forma concomitante, sin lograr detener la actividad eléctrica. Ante el fracaso con tiopental y del midazolam, se prueban regímenes de ketamina y Propofol, que tampoco detuvieron las crisis. Durante este mismo periodo se ensayan diferentes combinaciones de anticonvulsivantes orales y parenterales, incluyendo fenitoína, carbamazepina, valproato de sodio (endovenoso primero y oral después), lamotrigina, vigabatrina, clobazán y levetiracetam.

Por intubación mayor de 10 días y ante la perspectiva de una ventilación mecánica prolongada, es llevado a sala de operaciones para una traqueotomía abierta y, de forma simultánea, intentar detener el EE con anestésicos inhalados, medida que no resultó. Tampoco funcionaron la dieta cetogénica, el sulfato de magnesio y la gammaglobulina humana.

Finalmente, se decide realizar hipotermia terapéutica, como una medida extrema; sin embargo, esta debió retrasarse porque el paciente presentó una neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, que obligó al tratamiento con vancomicina. Para lograr la hipotermia se utilizó una máquina de enfriamiento por recirculación de solución salina mediante un catéter en vena cava inferior. El paciente fue llevado a 33 grados centígrados de temperatura mediante una tasa de enfriamiento de 0,65 grados por hora, y fue mantenido así por 24 horas. Sin embargo, cuando alcanzó los 34,3 grados de temperatura corporal, las convulsiones y la actividad eléctrica epiléptica cesaron. La fase de recalentamiento se llevó a cabo a una tasa de 0,5° C/hora. Durante las tres fases de la terapia de hipotermia-inducción, mantenimiento y recalentamiento, el único trastorno electrolítico que presentó fue hipocalcemia leve (no menor de 3.0 mEq/l), sin evidencia de desarrollo de nuevos procesos infecciosos.

Después de la hipotermia, el paciente continuó presentado crisis parciales ocasionalmente generalizadas, pero sin entrar de nuevo en EE. Se le realizó una resonancia magnética de cerebro que mostró pérdida del volumen del tejido encefálico en forma generalizada, sin masas intra o extra axiales, ni evidencia de eventos vasculares. Había pérdida marcada de volumen del hipocampo y del tallo cerebral, pero sin lesiones focales ni ningún otro hallazgo relevante.

El paciente egresó de la UCI en buenas condiciones luego de 32 días de EE y 60 días de estancia, siendo regresado a su hospital de adscripción. Tres meses más tarde ya podía caminar y administrarse autocuidados, y sus padres decidieron que regresara al colegio. No fue posible establecer la etiología del EE.

Discusión

El tratamiento inicial del EE se realiza con benzodiacepinas seguidas por drogas antiepilépticas endovenosas. El EE refractario es definido como el estatus que no responde a esta medicación estándar, y

el EE super-refractario, como aquel que persiste luego del uso por más de 24 horas de agentes anestésicos (tiopental, midazolam y Propofol). No existe estudios aleatorizados o controlados que permitan establecer cuál es el mejor manejo para estos pacientes, por lo que la terapia se basa en reportes de caso y opiniones de expertos.

En los últimos años ha habido un aumento en el interés de las terapias no farmacológicas en el manejo del EE, como lo son la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago, la terapia de electrochoque y la estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia. Gran parte de la investigación se ha dirigido hacia la hipotermia terapéutica, quizás por el hecho de que esta terapia se ha estado utilizando para el manejo de encefalopatía postanóxica y de algunas otras formas de daño cerebral, especialmente asociado a edema. La hipotermia leve (32 a 34 °C) está claramente establecida como una medida útil después del paro cardiorrespiratorio, para mejorar el pronóstico neurológico.

El efecto neuroprotector de la hipotermia no ha sido dilucidado del todo, pero se sabe que puede tener dos grandes vertientes. Por un lado, la hipotermia suprime la actividad epiléptica espontánea y tiene efectos anticonvulsivantes y por otro, se ha demostrado en modelos animales, que retrasa o evita la muerte de las neuronas del hipocampo, y que es consecuencia de los prolongados periodos de despolarización que terminan generando radicales libres y la liberación de aminoácidos excitatorios, como el glutamato. En un trabajo reciente, Zhou et al demostraron en ratas con EE inducido por pilocarpina, que los animales tratados con hipotermia y diazepam tuvieron una disminución de los receptores NMDAR1, una subunidad de los receptores de N-metil-D-aspartato asociado al daño neuronal, y un aumento en la expresión de la proteína c-Jun, que se vincula con disminución en la apoptosis celular. Las ratas que no recibieron hipotermia mostraron mayor expresión del NMDAR1 y disminución de la proteína c-Jun, junto con mayor evidencia histológica de lesión neuronal del hipocampo.

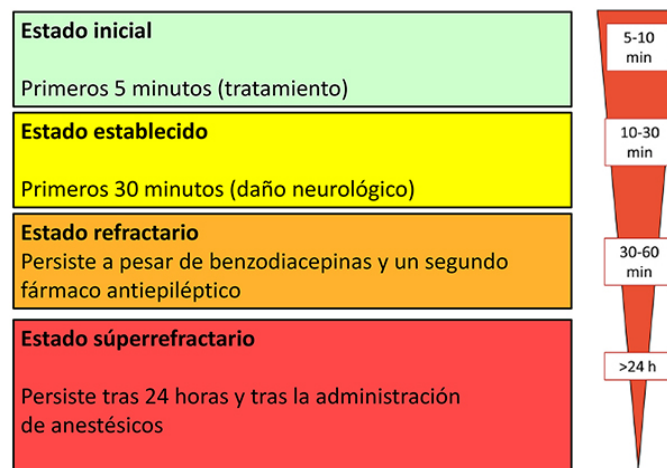
Existe reportes del uso exitoso de la hipotermia desde inicios de los años setenta, en la antigua Unión Soviética; en 1984, Orlowski et al publicaron su experiencia con tres pacientes en edad pediátrica, que fueron sometidos a coma barbitúrico e hipotermia moderada (30-31°C) para el control del EE. Estudios hechos con modelos animales han demostrado que la mejor respuesta a la hipotermia se obtiene si el tratamiento farmacológico anticonvulsivante es mantenido en forma.

Corry et al, en 2008, publicaron acerca de una serie de 4 pacientes que recibieron hipotermia terapéutica para EE refractario. En 2 de ellos la actividad convulsiva cesó por completo, y en los otros 2 disminuyó la frecuencia de las crisis convulsivas, pero dos pacientes fallecieron, aunque no por causa directa de la hipotermia.

El manejo del EE ha sido claramente determinado hasta cierto punto en la bibliografía científica, estableciendo que el abordaje farmacológico ha de seguir un algoritmo de tres niveles con base en la duración de la actividad convulsiva y la respuesta al tratamiento. El primer nivel, que en forma general se puede decir que va de los 5 a los 30 primeros minutos, inicia el tratamiento con benzodiazepinas y una droga antiepiléptica endovenosa (fenitoína, valproato o levetiracetam). El segundo nivel, que iría de los 30 a los 90 minutos para algunos autores y hasta 48 horas para otros y que ya se considera EE establecido, pues la primera línea de tratamiento ha fallado, incluye el uso de infusiones endovenosas de agentes anestésicos (midazolam, Propofol o barbitúricos); y el tercer nivel o EE refractario o super-refractario, cuyo tratamiento reside en el uso prolongado de los agentes anestésicos y en el empleo de medidas o terapias con escasa evidencia clínica, y cuya indicación se basa en reportes de casos u opiniones de expertos. Por el momento es difícil establecer el lugar que ocuparía la hipotermia terapéutica dentro de este esquema de tratamiento, sin embargo, parece que podría convertirse en el “cuarto nivel” del tratamiento, aunque con ciertas limitaciones, por el hecho de que las convulsiones pueden recurrir cuando el paciente ha sido recalentado, por lo que es necesario continuar el tratamiento farmacológico antiepiléptico, y porque la hipotermia no está exenta de complicaciones propias y potencialmente fatales, como el desarrollo o empeoramiento de infecciones, la coagulopatía, los trastornos hidroelectrolíticos y las arritmias cardíacas.

Tabla 1 - Resumen de los niveles de tratamiento para el estado epiléptico refractario y super-refractario

Nivel de tratamiento	Duración	Intervenciones	Objetivo
Primer Nivel (Inmediato)	5 a 30 minutos	Administración de benzodiacepinas (ej. diazepam) y drogas antiepilépticas intravenosas (fenitoína, valproato, levetiracetam)	Detener las convulsiones
Segundo Nivel (EE Establecido)	30 a 90 minutos (hasta 48 horas)	Infusiones intravenosas de agentes anestésicos (midazolam, Propofol, barbitúricos como el pentotal)	Control de crisis continuas
Tercer Nivel (EE Refractario)	30 a 90 minutos (hasta 48 horas)	Prolongación de agentes anestésicos y combinaciones de terapias farmacológicas; incluyen midazolam, Propofol, tiopental, ketamina, y anticonvulsivantes adicionales como carbamazepina	Manejo intensivo de crisis persistentes
Cuarto Nivel (EE Super-Refractario)	EE persistente tras tercer nivel de manejo	Medidas extremas: Hipotermia terapéutica, dieta cetogénica, sulfato de magnesio, gammaglobulina humana, estimulaciones (vagal o magnética transcraneal), en combinación con anestésicos	Neuroprotección y control de crisis incontrolables



Esquema de tratamiento del estado epiléptico, con las decisiones clínicas en los niveles de intervención.

Por lo tanto, ante la ausencia de ensayos clínicos que puedan establecer su verdadero valor y posición dentro del abordaje del EE, la hipotermia continúa siendo una terapia válida, pero extrema.