

Topiramato oral en estatus epiléptico refractario. Revisión bibliográfica y experiencia local

Boris Mena U., Ledda Aguilera O., Rodrigo Gómez R., Pablo González R.

*Unidad de Medicina del Sueño y Epilepsia,
Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCh.*

SUMMARY *Aim. To assess the efficiency of topiramate (TPM), an antiepileptic medication which possesses multiple mechanisms of action, a wide therapeutic spectrum and good pharmacokinetics in the management of status epilepticus (SE), especially in refractory. Several reports have shown that TPM presents different efficacy in the management of different types of refractory status epilepticus, both adults and children. Also present our experience with two patients with SE who responded early without TPM oral complications. Conclusions. TPM oral as drug associated, is an antiepileptic medication that has shown therapeutic efficacy in cases reports and observational studies the management SE of different types and nature. This efficacy has not been contrasted with randomized controlled trials and prospective studies, therefore, future studies with larger numbers of patients are needed to confirm published reports.*

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (SE) es una situación de urgencia médica. Se considera como tal la presentación de crisis epilépticas prolongadas o repetidas en las que no hay recuperación de conciencia entre una y otra, o bien cuando las crisis duran más de 5-20 minutos según la fuente consultada⁽¹⁾. El concepto de SE ha tenido cambios en el tiempo; lo cual ha complicado establecer una definición unívoca y aceptada. Clásicamente ha sido clasificado en generalizado, parcial y no convulsivo. La Liga Internacional Contra la Epilepsia, incluso diseñó una clasificación⁽²⁾; sin embargo, muchas veces

ocurren varios tipos de crisis en un mismo paciente, causando dificultades en la terminología. Debido a su gravedad, a la noción de que una crisis convulsiva dura en promedio entre 1 a 3 min. y que la mayoría cede espontáneamente antes de los 4 min, se ha propuesto recientemente una nueva definición basada en el tiempo de evolución para definir el SE, quedando en 5 min⁽³⁾. En el caso de que éste no responda al tratamiento estandarizado, se habla de estatus refractario. La refractariedad del SE no se encuentra formalmente definida; sin embargo, algunos autores señalan algunos criterios como la ausencia de respuesta a 2 ó 3 fármacos de primera línea o la prolongación por más de 60 min., hasta

las 2 hrs.^(4,5). La incidencia del SE refractario varia entre el 9 al 40% del total de los SE. El tratamiento del SE está protocolizado en distintos centros y/o organizaciones médicas internacionales y se hace uso de anestésicos generales como último recurso^(6,7). El tratamiento habitual de primera línea del SE son las benzodiacepinas (BZD) endovenosas (EV)⁽⁸⁾ o intramusculares (IM)⁽⁹⁾ (lorazepam (LRZ) y midazolam (MDZ) principalmente), con un 60% de efectividad. Sin embargo, en algunos casos, hay una falta de respuesta a este tratamiento inicial, por lo que es necesario el uso de otros fármacos como el ácido valproico (AV), la fenitoína (FNT) o el fenobarbital (FNB) parenterales.

Diversos estudios han avalado el uso del TPM, como tratamiento asociado en adultos y niños con crisis epilépticas de inicio parcial^(10, 11), crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut⁽¹²⁾ o crisis tónico clónicas generalizadas en tratamiento con otros fármacos antiepilépticos (FAE) habituales^(13,14). Se han descrito diferentes casos de SE refractarios a los fármacos habituales, con adecuada respuesta al TPM oral incluso con dosis bajas a moderadas y su administración en dosis elevadas no ha producido alteraciones cognitivas significativas, como alteración del nivel de conciencia, ni riesgo de efectos secundarios sistémicos importantes. A continuación revisaremos la evidencia actualmente disponible acerca de su uso en el manejo del SE refractario y no refractario, junto con algunas características farmacodinámicas y farmacocinéticas del TPM y finalmente describiremos nuestra experiencia local.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los estudios experimentales han demostrado que el TPM posee múltiples mecanismos de acción que contribuyen a su amplio espectro terapéutico:

1. Bloquea los canales de Ca⁺⁺ dependientes de voltaje⁽¹⁵⁾ y reduce la amplitud de las corrientes

en los canales de Ca⁺⁺ tipo L, N y P, excepto los canales tipo T talámicos. Éste puede ser uno de los mecanismos principales de la acción anticonvulsiva del TPM ya que los canales de Ca controlan la excitabilidad neuronal y dendrítica desencadenada por la entrada del ión Ca.

2. Bloquea los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, reduciendo la duración de las descargas epileptiformes y la frecuencia y el número de los potenciales de acción generados en cada descarga⁽¹⁶⁾.
3. Refuerza la actividad del GABA, modulando positivamente la acción de éste sobre los receptores GABA A, e incrementa el flujo de iones (Cl⁻) al interior de las neuronas⁽¹⁷⁾.
4. Inhibición glutamérgica, tiene efectos antagonistas sobre los receptores del glutamato cainato/AMPA y no afecta al receptor glutamérgico NMDA que es modulado por las BZD. Este bloqueo de la excitación ocasiona una reducción de la excitabilidad neuronal⁽¹⁸⁾.
5. Inhibe las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica (AC)⁽¹⁹⁾.

Los resultados de los estudios realizados indican que los efectos del TPM sobre los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, canales del Ca⁺⁺ dependientes de voltaje, receptores GABA A y receptores cainato/AMPA son propios⁽²⁰⁾. Los efectos del TPM sobre estos cuatro complejos proteicos son variables y se han observado efectos inmediatos y diferidos. La hipótesis más probable del efecto modulador de TPM sobre estos complejos proteicos es la de que ocurre a través de un mecanismo unificado que actúa alterando la fosforilación de cada una o de varias subunidades de cada complejo. Las proteínas de estos complejos se activan o inactivan mediante procesos de fosforilación mediados por enzimas como las proteincinasas. Las secuencias de aminoácidos sobre los que actúan las proteincinasas son similares en las distintas subunidades

de los distintos canales iónicos. Cada secuencia de aminoácidos tiene varios grupos donantes de protones que forman puentes de hidrógeno con los O₂ del TPM. El efecto inmediato del TPM es debido a la acción del fármaco sobre los canales desfosforilados. El efecto diferido se debe al reclutamiento de neuronas en el proceso de desfosforilación⁽²¹⁾.

FARMACOCINÉTICA

El TPM es un monosacárido relacionado con la fructosa, teniendo una estructura química bastante poco habitual para ser un anticonvulsivante. Posee algunas de las propiedades farmacocinéticas que se consideran deseables para un FAE teóricamente ideal (absorción completa y lineal, 100% de biodisponibilidad, baja unión a proteínas, penetración rápida en el SNC, metabolismo predecible sin metabolitos activos, aclaración lineal, vida media prolongada, ausencia de interacciones farmacocinéticas)⁽²²⁾. En la realidad, administrado por vía oral se absorbe rápida y casi completamente tanto en dosis única como en múltiples, con una concentración máxima en plasma a las 2 hrs, retardándose ligeramente la absorción con ingesta simultánea de alimentos⁽²³⁾. Su biodisponibilidad es del 80-90%. Las concentraciones plasmáticas se incrementan de manera proporcional a la dosis administrada (cinética lineal). Su volumen de distribución es de 0,6-0,8/Lt. Tiene una baja unión a las proteínas plasmáticas (menos del 15%)⁽²⁴⁾ y en mayor proporción a los eritrocitos, lo que hace que la concentración en plasma sea más baja que la concentración en sangre total. Menos del 20% se metaboliza en el hígado por hidroxilación, glucuronización e hidrólisis, lo que da lugar a seis metabolitos sin significación clínica. No posee autoinducción enzimática. El 80% del fármaco administrado se elimina por orina, sin modificar, siendo el aclaramiento un 40% más alto en los niños menores de 8 años que en los adultos. El aclaramiento se duplica cuando se asocian fármacos inductores⁽²⁵⁾. La semivida de eliminación varía entre 20 a 30 horas para los

adultos; se consigue el nivel plasmático estable entre los 4 y 8 días.

INTERACCIONES

Debido a sus características farmacocinéticas, la posibilidad del TPM para presentar interacciones es relativamente baja. El TPM inhibe la isoforma CYP2C19 del citocromo P450 que es también el responsable del 20% del metabolismo de la FNT. Cuando se asocian ambos fármacos, se observa en la mitad de los pacientes un ligero aumento en los niveles plasmáticos de FNT, por disminución del aclaramiento, sin repercusión clínica⁽²⁶⁾. El TPM disminuye un 11% aproximadamente, los niveles plasmáticos de AV y no modifica los de la carbamazepina (CBZ), el FNB y la primidona. Respecto a los efectos de otros FAE sobre el TPM, la principal interacción es la inducción del metabolismo del TPM por los FAE inductores, como la FNT y la CBZ, que motivan un descenso de los niveles del TPM aproximadamente del 50% cuando se añaden o un incremento de los niveles del TPM cuando se retiran. Estas modificaciones hay que tenerlas en cuenta para el ajuste de dosis. El TPM además disminuye los niveles plasmáticos de digoxina, por incremento del aclaramiento renal, y disminuye los niveles de estradiol de los anticonceptivos orales, recomendándose la administración de una dosis superior a 50 microgramos de estrógeno en esta situación. El uso concomitante de TPM y otros inhibidores de la AC, como la acetazolamida, incrementa el riesgo de cálculos renales⁽²⁷⁾.

REACCIONES ADVERSAS

Son molestas, pero no son graves. Habitualmente son transitorias y no afectan la calidad de vida. La mayoría aparecen a las 6-8 semanas de iniciar el tratamiento y se evitan en parte con titulación lenta, inicio con dosis bajas y uso del fármaco en monoterapia. Los efectos del fármaco

sobre el sistema nervioso se observan en el 10% de los adultos y son excepcionales en los niños y se manifiestan por inestabilidad, cefalea, nistagmo, temblor, trastornos de la palabra como entecimiento del ritmo y disartria y trastornos del lenguaje como dificultad para encontrar la palabra. Otros efectos son la somnolencia en politerapia, lentitud mental, nerviosismo, falta de concentración, depresión y confusión. El 5-10% de los pacientes tienen parestesias digitales y periorales en relación con la alcalosis causada por la inhibición de la AC⁽²⁸⁾. Otros efectos adversos relacionados con la inhibición de la AC es el glaucoma de ángulo estrecho con miopía aguda y la formación de cálculos renales, presentes en menos del 2% de la población expuesta a TPM y afecta más a aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de cálculos renales o hipercalciuria⁽²⁹⁾. Del 20 al 30% de los pacientes tratados con TPM muestran una pérdida de peso corporal que guarda relación directa con la dosis de TPM y con el peso inicial del paciente⁽³⁰⁾. No se han descrito malformaciones congénitas en humanos relacionadas con la administración de TPM, pero hasta que esto no se demuestre se debe ser cauto en su prescripción a la mujer embarazada o en posibilidades de serlo.

PUBLICACIONES

Reuber y colaboradores (2000)⁽³¹⁾ describieron un caso de una mujer de 68 años, sin antecedentes de epilepsia, afectada por un SE parcial complejo refractario, quien había sido nefrectomizada por un carcinoma renal. Al octavo día postcirugía presenta un infarto cerebral bioccipital, aparentemente secundario a una trombosis basilar. Inicialmente tuvo 3 crisis tónico-clónicas generalizadas, las cuales se manejaron con diazepam y fenitoína EV, evolucionando posteriormente con frecuentes crisis parciales complejas (PC), caracterizadas por disminución de conciencia y clonías en hemicuerpo derecho. El electroencefalograma (EEG) mostró de una base lenta y la presencia de actividad

epileptiforme de punta onda lenta parieto-occipital izquierda. Se intentó optimizar el manejo con CBZ, clobazam y AV; sin embargo, las crisis PC y los hallazgos en el EEG persistieron. Al día 29 la paciente fue intubada y se inició tratamiento con barbitúricos (tiopental y FNB EV), los cuales tuvieron resultados transitorios, con cese parcial en las primeras 24 hrs., reapareciendo las crisis y presentando un fracaso en un intento de extubación. En el día 38, se agregó TPM 400 mg, 2 veces al día por sonda nasogástrica (SNG). A las 48 hrs., el EEG cambió significativamente, observándose una base más rápida y la actividad epileptiforme se tornó intermitente. A las 72 hrs. logró ser extubada y se disminuyó la dosis de TPM a 400 mg/día. Al décimo día, el EEG mostró ausencia de actividad epileptiforme. Los autores señalan que quizás coincidió la historia natural evolutiva del SE con el uso de TPM, recomendando un ensayo clínico en el caso de SE de crisis PC refractarias a tratamiento convencional.

Rhoney y colaboradores (Rapid topiramate dose escalation in critically ill patients. Annual Meeting of the American Epilepsy Society. Seattle, Washington, 2002) reportaron su experiencia en el uso del TPM en dosis rápidas de iniciación en pacientes críticos, atendiendo a la razón de querer probar una terapia adjunta en el manejo de las crisis epilépticas refractarias y evaluar una alternativa terapéutica en pacientes críticos que experimentan efectos adversos por uso de FAE para profilaxis de crisis. Describieron una serie de 7 casos, 5 varones y 2 mujeres, con una mediana de edad de 62 años. Dentro de los diagnósticos incluidos habían 2 pacientes con daño cerebral postraumático, 2 con accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico, uno con ACV isquémico y dos con SE. El TPM se inició con una mediana de 3.5 días de iniciar las crisis. Todos los pacientes estaban al menos recibiendo un FAE antes del uso de TPM (FNT o AV). Dos pacientes recibieron un bolo por SNG de 1200 mg. y uno de 800 mg. La dosis de

mantención fue en promedio de 1000 mg/día. Todos los pacientes expresaron algún tipo de crisis epiléptica (3 con parciales complejas, 3 con tónico-clónicas generalizadas y uno parcial complejo con generalización secundaria), de los cuales 6 de 7 tuvieron actividad epileptiforme en el EEG antes de iniciar el TPM. En 6 de los 7 pacientes, antes de los 2 días lograron cese de las crisis clínicas y en uno hubo fracaso; sin embargo, en todos los pacientes hubo cese de actividad epileptiforme en el EEG. Cabe señalar que la mitad de los casos, requirió uso suplementario de lorazepam, midazolam o propofol tras el inicio del TPM. Ninguno de los pacientes requirió altas dosis de barbitúricos. Dentro de las complicaciones post TPM, un paciente desarrollo alucinaciones, no siendo necesario suspender el tratamiento y otro debió suspenderlo debido a parestesias en extremidades. Al alta los pacientes mantuvieron el tratamiento con TPM, 3 pacientes fueron derivados a terapia de rehabilitación, uno enviado a su hogar, otro fue institucionalizado y 2 fallecieron.

Towne y colaboradores (2003)⁽³²⁾ publicaron una serie de 6 pacientes adultos en SE refractario que respondieron a TPM oral en dosis entre 300 a 1.600 mg/día, con respuesta entre 6 h y 10 días después de iniciado tratamiento. En esta serie, 3 casos eran SE convulsivo y 3 SE no convulsivo. Dentro de las etiologías de los SE, se encontró encefalitis (3 casos), infarto cerebral (2 casos) y meningioma (1 caso). En varios casos, se requirió para un adecuado control de las crisis, el uso de coma barbitúrico, ventilación mecánica y manejo en unidades intensivas, identificándose tres casos, en quienes habiendo fracasado el FNB EV, el TPM oral logró resultados favorables. El paciente que demoró más en responder fue el que llevaba más tiempo en SE refractario (38 días) y en él se utilizó la dosis más alta (1.600 mg/día). La somnolencia fue la única complicación significativa observada. Como comentario, los autores señalan que aunque estudios con más casos son necesarios para validar

estos hallazgos, el TPM administrado vía NG pareciera ser efectivo en la supresión del SE, siendo ideal una formulación parenteral para uso más amplio en el manejo del SE refractario.

Bensalem y colaboradores (2003)⁽³³⁾ describieron tres pacientes con SE que respondieron a TPM en dos días, utilizando una dosis arbitraria de 500 mg., 2 veces al día por 2 a 5 días, las que fueron disminuidas gradualmente en los días subsiguientes hasta 400 mg./día. Se realizó seguimiento clínico y electroencefalográfico de los 3 pacientes, describiéndose un SE con crisis parciales complejas asociado a insuficiencia hepática, un SE convulsivo de inicio focal y generalización secundario debido a encefalitis y un SE convulsivo generalizado anóxico secundario a un paro cardiorespiratorio. Dos de los pacientes tuvieron SE refractario a los tratamientos convencionales. Los autores señalan que probablemente la respuesta al TPM al parecer no coincidió a la historia natural del SE y el tiempo de respuesta al tratamiento (2 a 3 días), coincide con las propiedades farmacocinéticas del TPM. No se consignaron complicaciones significativas. Como comentario final, señalan, que el prolongado intervalo entre el inicio del tratamiento y la mejoría clínica, junto con las limitadas vías de administración (oral o SNG), hacen que el TPM no sea un fármaco apropiado para el manejo inicial del SE; sin embargo, debiera ser considerado como un alternativa en el manejo del SE refractario, en especial cuando los fármacos a utilizar tengan un significativo metabolismo hepático y no puedan ser usados.

En niños también hay reportes de casos exitosos, tras uso de TPM en SE refractario a tratamiento habitual. Scott Perry y colaboradores (2006)⁽³⁴⁾, describen una serie de 3 casos (2 varones de 6 y 4 años, y una niña de 2 meses). Se administraron altas dosis de TPM por protocolo (10 mg/kg/día vía oral o enteral las primeras 48 hrs y luego 5 mg/kg/día como dosis de mantención) luego de que el

tratamiento inicial fuera adecuadamente administrado, lo cual fue definido por el uso de al menos 2 FAE convencionales con niveles adecuados o bien una vez que alcancen la etapa de estabilización. Uno de los niños tuvo reiteradas crisis parciales con generalización secundaria debido a una infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Se manejó con fosfenitoina (FFNT), FNB y coma barbitúrico. Presentó un *rush* alérgico al día 10, debiendo suspenderse el FNB y FFNT, cambiándose por levetiracetam. El día 18, tras EEG que mostró la presencia de actividad epileptiforme temporal derecha, se agregó AV y MDZ. El día 20, mantuvo el EEG sin cambios y se decide agregar TPM, logrando a las 21 hrs. de administrado, desaparición de la actividad irritativa. El otro varón, presentó múltiples crisis parciales complejas con frecuente generalización, con correlato en el EEG. Se inició FNT y a las 48 hrs., se agregó AV, alcanzando ambos FAE niveles plasmáticos terapéuticos. Al tercer día dado la persistencia de frecuentes crisis, se agrega TPM, logrando a las 12 hrs., el cese de las crisis. En el caso de la lactante de 2 meses presentó una meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, la que a las 48 hrs de diagnosticada, inició reiteradas crisis parciales complejas, refractarias al tratamiento con FNB EV. Mediante EEG continuo, se documentó la presencia de actividad epileptiforme tipo PLED sobre región parietal derecha asociado a crisis subclínicas. Al segundo día se agregó FNT sin lograr suprimir la actividad irritativa en el EEG. Transcurridas 8 hrs., se administró TPM y a las 16 hrs. de iniciado, desapareció la actividad epileptiforme. Este reporte a diferencia de anteriores, en los cuales se utilizaron dosis menores, evidenció que altas dosis de TPM son bien toleradas y disminuyen el tiempo de control de las crisis, sugiriendo que al igual que en los adultos, el TPM es útil como terapia adjunta en el manejo del SE refractario.

Abend y Dlugos (2008)⁽³⁵⁾ en un intento de proponer un protocolo de manejo del SE refractario en niños, realizan una extensa revisión de los distintas

terapias disponibles y señalan que el TPM, si bien aún no ha demostrado ser útil en el manejo inicial del SE, la evidencia actual sugiere que puede servir como una terapia agregada después que pacientes hayan sido tratados con coma inducido.

En Chile, existe una publicación del Departamento de Neurología de la Universidad Católica (2009)⁽³⁶⁾, de tres pacientes con SE refractario que fueron documentados con EEG. Dos tenían antecedentes de epilepsia de años de evolución estables en el número de crisis bajo terapia farmacológica y en ellos la causa del SE fue la suspensión del tratamiento. En el tercer caso fue desencadenado por una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Todos persistieron en SE a pesar del tratamiento estándar anticonvulsivo. Se agregó TPM en dosis de 200 mg/día por vía oral, la que debió aumentarse en dos casos, en uno de ellos hasta 400 mg/día lo que logró controlar el SE. Dos pacientes fueron dados de alta en sus condiciones basales, mientras que el paciente que sufrió una EHI permaneció en estado de mínima conciencia, durante un año.

Nuestra experiencia en el HCUCH también es escasa, disponemos de dos casos, hospitalizados en el transcurso de 2009, los que describiremos a continuación. Un paciente, varón, de 63 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitas, daño hepático crónico por VHB y hepatocarcinoma múltiple. Sometido a trasplante hepático, en su quinto día postoperatorio presenta crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas reiteradas, al intentar disminuir la sedación postquirúrgica de MDZ EV por infusión continua (IC). Se inicia levetiracetam (LVT) 1g cada 8 horas por vía enteral. Dentro de los estudios, se realizó una resonancia de cerebro la que reveló un pequeño foco hemorrágico fronto-temporal derecho subcortical. Punción lumbar con LCR normal. El EEG realizado al día siguiente de la primera crisis presenta desestructuración severa de los ritmos de la base y la presencia de foco

lento e irritativo fronto-temporal izquierdo contralateral a la lesión. Durante las 72 hrs., al intentar nuevamente disminuir paulatinamente el MDZ, en 3 ocasiones, vuelve a convulsionar. Al octavo se decide agregar TPM en dosis de 100 mg cada 12 horas, llegando a una dosis final de 400 mgrs, con lo que desaparece la actividad irritativa al EEG y hubo mejoría clínica, tras lo cual se retiró MDZ lentamente. Se da de alta con tratamiento AE con TPM. El segundo paciente, es un varón de 50 años con antecedentes de demencia frontotemporal de 15 años de evolución. Nueve meses previo al ingreso a nuestro Hospital tuvo un primer episodio convulsivo aparentemente parcial complejo y posteriormente a los 6 meses, fue hospitalizado en otro centro por un SE parcial complejo. Definido como epilepsia sintomática, en tratamiento con LVT 500 mg c/8h y clobazam 10 mg/noche. Tras autosuspensión de LVT presenta compromiso de conciencia cuali-cuantitativo, caracterizado por desconexión continua del entorno presentando al menos 4 episodios de versión cefálica a izquierda y movimientos clónicos de hemicuerpo izquierdo, sin recuperación de conciencia intercrisis. Es hospitalizado, se reinicia tratamiento de base y administra LVP EV en bolos, no obteniéndose cese de las crisis. Se inició AV EV en carga de 20 mg/kg en 30 minutos y luego 1 mg/kg/h por IC, persistiendo con las crisis siendo trasladado a UCI. El EEG reveló descargas bilaterales periódicas (BIPLEDs) a predominio parieto-occipital derecho. En UCI se agregó MDZ EV por IC y fentanilo, sin cambios clínicos ni EEG a las 24 horas por lo que se decide agregar TPM 300 mg cada 12 hrs. por 2 dosis y luego 150 mg cada 12 horas. Además se optimiza dosis de MDZ y se inicia IC de propofol. A las 48 hrs. de evolución (24 hrs. tras inicio TPM) en el EEG de control destaca mejor estructuración de los ritmos de la base y una disminución significativa de la actividad pseudoperiódica descrita. En los días sucesivos se disminuye progresivamente

hasta suspender los fármacos anestésicos. Al 6° y 8° día de evolución, el EEG no muestra actividad epileptiforme. Posteriormente, se disminuye progresivamente el LVT, manteniendo al alta TPM 150 mg c/12h, AV 500 mg c/8h, clobazam 10 mg c/12h, sin presentar nuevas crisis.

DISCUSIÓN

No existen protocolos controlados y validados acerca del manejo farmacológico del SE refractario, quizás debido a lo complicado y a veces, inmanejable que puede llegar a ser el evento. En general, al momento de intentar controlar el SE, priman las experiencias personales o la revisión de reportes de casos. Dentro de las estrategias terapéuticas más utilizadas en la actualidad están las BZD y los anestésicos (MDZ, propofol y FNB)⁽³⁷⁾. Estos fármacos, en general, logran controlar el SE, pero pueden causar complicaciones tales como falla hemodinámica y depresión respiratoria severa, debiendo ser apoyados los pacientes por ventilación asistida y habitualmente por drogas vasoactivas, las que deben ser administradas por vía central, lo que también puede causar múltiples complicaciones (sepsis, embolia, neumotórax). Por otra parte, cuando el paciente lleva muchos días intubado, se producen una serie de lesiones en la vía aérea, debiendo recurrirse a procedimientos invasivos tales como la traqueotomía y gastrostomía para optimizar la prevención de riesgo de neuropatías aspirativas. El TPM podría evitar llegar a estas complicaciones. En los trabajos previamente descritos, el TPM vía enteral, administrado en asociación a otros FAE, demostró aparentemente ser un anticonvulsivante coadyuvante eficaz con escasos efectos adversos, dado sus cualidades farmacocinéticas (cinética lineal, rápida absorción, escaso metabolismo hepático, escasa interacción con drogas). Los mejores resultados se observaron en aquellos casos con actividad epileptiforme focal, asociados con crisis focales simples o complejas. La estrategia del uso de

dosis de carga elevadas pareciera que contribuyó a obtener un control del SE, sorprendentemente sin los consabidos efectos adversos. Una interrogante que queda por dilucidar, es el rol del uso concomitante del coma por BZD o anestésicos y el TPM. No existen evidencias claras que definen cuanto es el tiempo que se debe esperar para iniciar el tratamiento. En algunos casos, los autores no pudieron determinar si la regresión del SE fue por la adición del TPM o bien por un retraso en la acción farmacológica del coma inducido o de los otros FAE utilizados. Debido a la carencia actual, de niveles plasmáticos considerados terapéuticos, esta inquietud será más difícil de dilucidar. Otra dificultad para establecer adecuados niveles plasmáticos, es la falta de presentaciones parenterales, ya que en pacientes críticos pudieran existir alteraciones en la motilidad gastrointestinal e interacciones con otros fármacos administrados vía enteral. Posiblemente los múltiples mecanismos de acción descritos, expliquen en definitiva la eficacia del TPM en el SE, especialmente en el refractario.

CONCLUSIÓN

Debido a la alta morbimortalidad que causa el SE y especialmente cuando es refractario, se requiere una terapia eficaz y oportuna. Sin embargo, al revisar la literatura, no existen protocolos ni esquemas terapéuticos establecidos y controlados para el manejo del SE refractario. Es necesario incrementar las opciones terapéuticas, especialmente para los casos más resistentes. El manejo en unidades intensivas del SE, se destina especialmente a los pacientes que son inicialmente refractarios al tratamiento, en quienes tengan un condición subyacente que requiere apoyo crítico o bien en quienes debido al manejo terapéutico tengan complicaciones respiratorias o cardiovasculares. La evidencia actual sugiere que una falla de los FAE de primera línea en general debería conducir al uso de barbitúricos y/o anestésicos, que en ocasiones agregan mayores complicaciones a un paciente grave. El uso de nuevos fármacos como el TPM puede ser una alternativa, como ha sido revisado previamente, requiriéndose para la validación de este, estudios clínicos controlados, aleatorios y prospectivos, con un mayor número de casos.

REFERENCIAS

1. López-Trigo Pichó FJ, Ortiz-Sánchez P. Status epilepticus: Epidemiología. Características clínicas. Tratamiento. En: *Epilepsia*. Madrid: Ergon; 2003;625-37.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
3. Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia* 2006;47:35-40.
4. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus, frequency, risk factors and outcome. *Arch Neurol* 2003;59:205-10.
5. Prasad A, Worrall BB, Bertrán EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380-6.
6. Walker MC, Shorvon SD. Emergency treatment of seizures and status epilepticus. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell; 2004:227-43.

7. Meierkord H, Boon P, Engelsen B., Göcke K., Shorvon S., Tinuper P *et al.* EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445-50.
8. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:188-93.
9. Galdames-Contreras D, Carrasco-Poblete E, Aguilera-Olivares L, Fabres-Oyarzo L, Galdames-Poblete D. Midazolam intramuscular en el tratamiento inicial del estado epiléptico. *Rev Neurol* 2006;42:332-5.
10. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E, and the Topiramate YP Study Group. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial onset seizures. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S825.
11. Candau R, Lluch Fernández MD, Nieto Barrera M, Sierra Rodríguez J, Cruz Guerrero G *et al.* Topiramate as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures with automatisms. *Epilepsia* 2000;41(Suppl Florence):S61.
12. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G and the Topiramate YL Study Group. A double blind, randomized trial of topiramate in Lennox Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52:188.
13. Ben-Menachem E and the Topiramate YTC-E Study Group. A double blind trial of topiramate in patients with generalised tonic clonic seizures of non focal origin. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 3):S60.
14. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, Pledger G, and the Topiramate YTC Study Group. A randomized, placebo controlled study of topiramate in primary generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-7.
15. Zhang X, Veluminan AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high voltage activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S52-60.
16. De Lorenzo RJ, Sombati S, Coulter DA. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1): S40-4.
17. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolff HH. Topiramate enhances GABA mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increase seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997;27:167-79.
18. Biggs JW, Sombati S, De Lorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: bookcase of kainite evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S10-6.
19. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isozymes. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S35-9.
20. Nieto-Barrera M. Características e indicaciones del topiramato. *Rev Neurol* 2002;35(Supl 1):S88-S95.
21. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of Topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S39.
22. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 4):19-23.
23. Perucca E. Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):S8-13.

24. Bourgeois BFD. Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs. What improvements are needed? *Neurology* 2000;55(Suppl 1): S12-S17.
25. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Baldassarre JS, Reife RA. A study of topiramate pharmacokinetics tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999;20:339-44.
26. Patsalos PN. The pharmacokinetic profile of topiramate. *Rev Contemp Pharmacother* 1999;10:155-62.
27. Wilner A, Raymond K, Pollard R. Topiramate and metabolic acidosis. *Epilepsia* 1999;40:792-5.
28. Shorvon AD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):S18-22.
29. Schdeo J. Topiramate clinical profile in epilepsy. *Clin Pharmakinet* 1998;34:335-46.
30. Reife RA, Pledger G, Lim P, Karin M. Topiramate: proved analysis of six placebo controlled trials. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 4):S74.
31. Reuber M, Evans J, Bamford J.M. Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *E J Neurolog* 2002;9:111-2.
32. Towne AR, Garnett LK, Watterhouse EJ, Morton LD, De Lorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332-4.
33. Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:757-60.
34. Scott Perry M, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate Loading for Refractory Status Epilepticus in Children. *Epilepsia* 2006; 47:1070-1.
35. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed Protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38:377-90.
36. Soler B, Godoy J, Mellado P. Tratamiento del estado epiléptico refractario con topiramato oral. *Rev Méd Chile* 2009;137:936-9.
37. Bleck TP. Intensive care unit management of patients with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 8):59-60.

CORRESPONDENCIA



Dr. Boris Mena Urrutia
 Unidad de Medicina del Sueño y Epilepsia
 Departamento de Neurología y Neurocirugía
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8268
 E-mail: bmenau@yahoo.com