

2024

**PROTOCOLO DE MANEJO DE
LA EPILEPSIA**
(Servicio de Urgencias/Emergencias/
Cuidados moderados en niños/as
con encefalopatías epilépticas y
del desarrollo)



Versión 1

Contenido

Equipo Elaborador del Protocolo	3
Metodología	3
Glosario	4
Introducción	5
Objetivos.....	5
Descripción.....	6
Aumento de frecuencia de crisis epilépticas	6
Estado epiléptico (Status epilepticus)	8
Características semiológicas de la crisis	9
Etiología	9
Tratamiento Farmacológico en EME	10
Bibliografía.....	14
Flujogramas.....	16
Modificaciones.....	19
Firmas	19

Equipo Elaborador del Protocolo

Dra. Carolina Martino (Neuropediatra)

Dr. Alfredo Cerisola (Neuropediatra)

Los participantes del presente protocolo se han capacitado en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en encefalopatías epilépticas del desarrollo.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

Actualización:

Este protocolo fue confeccionado en el año 2024.

Se realizarán actualizaciones cada 2 años.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en base a los siguientes descriptores de la búsqueda en PubMed/Medline.

("developmental encephalopathy"[Title/Abstract] OR ("developmental encephalopathies"[Title/Abstract])) OR ("epileptic encephalopathy"[Title])) OR ("epileptic encephalopathies"[Title])) OR ("developmental and epileptic encephalopathy"[Title])) OR ("developmental and epileptic encephalopathies"[Title]))

A partir de la lectura crítica de los artículos identificados en la búsqueda inicial, se incluyeron otros artículos relacionados a partir de las referencias bibliográficas correspondientes.

Glosario

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica.

BDZ: Benzodiacepina

CHD2: Chromodomain helicase DNA binding protein 2

CTCG: Convulsiones tónicas clónicas generalizadas.

DEE: Developmental and Epileptic Encephalopathy (encefalopatía epiléptica y del desarrollo)

EE: Encefalopatías epilépticas.

EEG: Electroencefalograma

EFR: Epilepsia fármaco resistente.

EME NC: Estado de mal epiléptico no convulsivos.

EME: Estado de mal epiléptico.

EMEC: Estado de mal epiléptico convulsivos.

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.

ILAE: International League Against Epilepsy.

KCNT1: Gen potassium sodium-activated channel subfamily T member 1

SCN1A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 1

SCN2A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 2

SCN8A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 8

STXBP1: Syntaxin Binding Protein 1

SUDEP: Muerte inesperada repentina por epilepsia

Introducción

Un paciente con una encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE, por su sigla en inglés Developmental and Epileptic Encephalopathies) puede consultar en un servicio de urgencias por:

- aumento de la frecuencia y/o de la duración de sus crisis habituales que puede implicar hasta la evolución a un estado epiléptico (status epilepticus),
- por la aparición de nuevos eventos paroxísticos que sugieren un nuevo tipo de crisis epilépticas que no presentaba previamente,
- para suspender un tratamiento en curso en forma inmediata por efectos secundarios severos, pudiendo indicar benzodiacepinas intravenosas de forma transitoria, hasta establecer un nuevo plan terapéutico, o
- de forma coordinada para comenzar una nueva terapia como puede ser el inicio de la Dieta Cetogénica.

En el presente documento se presentan los distintos escenarios planteados en contexto principalmente agudo de manejo de la descompensación de la epilepsia en personas con DEE.

Objetivos

Objetivo General

- El objetivo del presente protocolo es brindar una herramienta de recomendaciones para el manejo de la epilepsia (en urgencias, emergencia, cuidados moderados en niños/as portadores de encefalopatías epilépticas y del desarrollo).

Objetivo Específico

- Estandarizar la asistencia a pacientes pediátricos epilépticos con encefalopatías epilépticas y del desarrollo mediante criterios unificados en la toma de decisiones, basados en la última evidencia científica disponible.

Descripción

Aumento de frecuencia de crisis epilépticas

Es muy importante que se revise la historia clínica previa del paciente, la que debería contar con información relevante acerca del:

- Diagnóstico clínico del síndrome epiléptico (si ello es posible)
- Diagnóstico etiológico
- Edad de inicio de la epilepsia
- Tipos de crisis
- Si ha presentado estados epilépticos previos,
- Resultados de los exámenes paraclínicos incluyendo neuroimágenes, electroencefalogramas, estudios genéticos / metabólicos, y controles que pueden haberse realizado previamente relacionados con la medicación que recibe
- Tratamientos utilizados previamente con la eficacia obtenida y efectos secundarios reportados con su uso
- Plan terapéutico actual y, eventualmente, a futuro.

Asimismo, es fundamental considerar las comorbilidades que presenta el paciente y factores del entorno familiar y social, como son el lugar de residencia, el acceso a los servicios de salud de urgencia y de coordinación.

Se debe evaluar si se trata de una epilepsia fármaco resistente (EFR) que se definió en 2010 por la International League Against Epilepsy-ILAE como la persistencia de crisis después de probar con dos fármacos antiepilépticos bien tolerados a dosis terapéuticas y adecuados para la condición, usadas como monoterapia secuencial o combinadas, sabiendo que el presentar un DEE es un factor de riesgo para EFR (Auvin, 2023).

El fallo del tratamiento puede darse por varios factores que deben ser pesquisados en todas las consultas en servicios de emergencia/urgencia, como son:

- las enfermedades agudas intercurrentes
- la falta de adherencia
- presencia de efectos adversos o intolerancia digestiva (vómitos, diarrea)

Es importante no confundir fallo del tratamiento por estas causas mencionadas, con respecto al término de EFR, donde se presume que existe reducción de la eficacia de un fármaco para controlar las crisis en un tratamiento bien tolerado. Esta falta de respuesta puede darse al inicio de un tratamiento o a lo largo del tiempo donde presumiblemente pueda existir tolerancia farmacológica, aumento del metabolismo o eliminación de los fármacos antiepilépticos (Auvin, 2023).

En cada consulta se debería identificar

- Diagnóstico clínico y etiológico
- Tipo de crisis y su frecuencia en estado basal
- Tipo de crisis que llevan a consultar y su frecuencia y duración actual
- Plan de tratamiento, cumplimiento y tolerancia
- Efectos adversos de la medicación
- Enfermedades intercurrentes
- Dosificación de la concentración de los fármacos antiepilépticos en sangre de preferencia en valle (previo a la hora de toma habitual de la medicación) donde sus niveles en sangre son presumiblemente los más bajos en el día, para aquellos fármacos en los cuales la eficacia se ha asociado con un determinado nivel terapéutico.
- Descartar causas sintomáticas tratables (fiebre, disionias, hipoglucemia, alteración de estado ácido-base) y sus causas

Si se detecta una causa sintomática o enfermedad intercurrente, se recomienda tratar la causa sintomática aguda, establecer un tiempo de observación y valorar si es necesario hacer un ajuste de la medicación habitual de forma transitoria. Para ello, puede ser recomendable realizar interconsulta con Neuropediatra de guardia.

En el caso donde se sospeche un fallo terapéutico intrínseco, lo cual implica haber descartado:

- una causa sintomática aguda,
- el no cumplimiento del tratamiento,
- enfermedades intercurrentes,

Se valorará con Neuropediatra de guardia - en comunicación con el equipo tratante - cuál o cuáles serían los cambios en el tratamiento farmacológico de base que se indicarían y si requiere algún ajuste con medicación intravenosa que amerite una observación en sector de cuidados moderados, o si el seguimiento puede realizarse de forma ambulatoria.

En paralelo, se podrán indicar los estudios complementarios que se consideren necesarios solicitar.

Esta valoración se hará en base al tipo de crisis, frecuencia, afectación funcional y opciones terapéuticas planteadas según el diagnóstico y condiciones asociadas que presente el paciente.

Dentro de tratamientos especiales, es posible coordinar internación para realización de pulsos de metilprednisolona en este tipo de pacientes con encefalopatías epilépticas, con epilepsias refractarias como arsenal terapéutico (Pera, 2015).

El ingreso para realización de Dieta Cetogénica será previamente coordinado entre el equipo tratante el equipo responsable de realizar la Dieta, y el equipo de salud de la internación. Podrá iniciarse también de forma aguda en contexto de descompensación si previamente se había definido su pertinencia, la exclusión de contraindicaciones y la valoración del estado general, metabólico y bioquímico por parte del equipo tratante y esto está consignado en la historia clínica o así lo considere el Neuropediatra de guardia.

Durante la internación, se podrán solicitar:

- Electroencefalograma de urgencia
- Neuroimagen de urgencia
- Estudios de laboratorio de urgencia
- Otras interconsultas con integrantes del equipo de salud.

Estado epiléptico (Status epilepticus)

El estado de mal epiléptico (EME) se define por el estado de convulsiones continuas por al menos 30 minutos o por 30 minutos de convulsiones intermitentes sin completa recuperación de la conciencia entre ellas.

En pacientes que superan un EME pueden sobrevenir secuelas funcionales y neurocognitivas (Buompadre 2022).

La ILAE, en 2015, definió el EME como la condición donde los mecanismos responsables de finalizar la crisis fallan, prolongando la misma de una forma anormal. Esta nueva definición se relaciona con el momento para iniciar el tratamiento en un primer tiempo (t1) que es a los 5 minutos para las crisis tónico-clónicas generalizadas

y 10 minutos para las crisis focales con o sin compromiso de conciencia. Se marca un segundo tiempo (t2) que es una estimación teórica extrapolada de modelos animales que marcaría el momento donde comenzaría a generarse daño neuronal (Buompadre, 2018).

La ILAE propuso una clasificación del EME basado en:

Características semiológicas de la crisis

- con síntomas motores notorios en EME convulsivos - EMEC (crisis generalizadas tónico clónicas - CTCG, mioclónicas, motoras focales, tónicas e hiperquinéticas), o sin ellos, EME no convulsivos (EME NC) y entre ellos con o sin alteración de conciencia (con coma, sutil, sin coma)
- con crisis generalizadas como ausencias típicas o atípicas o con mioclonías sutiles;
- crisis focal (autonómica, sensorial, sensitiva) o desconocidas (Buompadre2022).

Etiología

Este punto fue abordado en el protocolo de atención ambulatoria, el cual este documento es anexo.

En un estudio donde se evaluó la tasa de EME y muerte súbita en una cohorte de pacientes con encefalopatías epilépticas (EE) o DEE, se refiere que de 510 individuos con DEE genético, se observó EMEC en el 47% y EME NC en el 19%. La proporción más alta de EMEC ocurrió en pacientes con DEE asociados a SCN1A, incluyendo 181/203 (89%; IC 95% 84-93) pacientes con síndrome de Dravet y 8/15 (53%; IC 95% 27-79) no Dravet SCN1A-DEE. El EMEC también fue notable en pacientes con variantes patogénicas en KCNT1 (6/10; 60%; IC 95% 26-88) y SCN2A (8/15; 53%; IC 95% 27-79). EME NC fue común en pacientes con DEE SCN1A no Dravet (8/15; 53%; IC 95% 27-79) y fue notable en pacientes con CHD2-DEE (6/14; 43%; IC 95% 18-71) y en el síndrome de Angelman (6/19; 32%; IC 95% 13-57). Hubo 42/510 (8%) muertes entre la cohorte, lo que produjo una tasa de mortalidad de 6,1% cada 1.000 personas-año (IC del 95%: 4,4-8,3). Los casos de SUDEP representaron 19/42 (48%) muertes. Los genes que se asociaron con SUDEP fueron: SCN1A, SCN2A, SCN8A y La tasa de SUDEP fue de 2,8 por 1.000 personas-año (IC del 95%: 1,6 a 4,3) (Donan, 2023).

- Correlato electroencefalográfico (EEG): La cual puede afectar la elección del tratamiento, el pronóstico y el abordaje clínico, por lo que se recomienda realizarlo

con prontitud. En pacientes en coma solamente la monitorización EEG puede revelar crisis electroencefalográficas. Se verá si las alteraciones son generalizadas, localizadas, bilaterales o multifocales, que características tienen y cuál es su respuesta a las intervenciones farmacológicas (Buompadre, 2022).

- Edad: Se describen EME neonatales (0 a 30 días), en lactantes (1 mes a 2 años), preescolares y escolares (de 2 a 12 años), adolescentes y adultos (mayores de 12 hasta 59 años) y adultos mayores (mayor de 60 años) (Buompadre, 2022).

El manejo del EMEC debe realizarse inicialmente prontamente, desde el ámbito pre hospitalario y ante una crisis que se prolonga y es resistente a los fármacos de primera línea, debería coordinarse un ingreso a una unidad de cuidados intensivos, donde pueda efectuarse asistencia ventilatoria mecánica, sedación, monitorización cardiológica y respiratoria, además de electroencefalográfica, idealmente de forma continua (Zimmern, 2020).

Como se mencionó previamente, ante la presencia de un aumento de frecuencia de crisis que llega a configurar un estado epiléptico también hay que pesquisar causas sintomáticas agudas tratables como fiebre, elementos que hagan sospechar infección del sistema nervioso central, intoxicación, disionias, hipoglucemia, abandono de medicación y valorar niveles sanguíneos de los fármacos antiepilépticos (Aguilar, 2020).

Tratamiento Farmacológico en EME

En el EME hay que diferenciar en estadio temprano, establecido o refractario. En estadios iniciales hay suficiente evidencia (Nivel A) para recomendar los benzodiazepinas como de primera línea. Las más utilizadas son el midazolam, el diazepam y el lorazepam. Lo principales la administración de un benzodiazepina (BDZ) que sea accesible y administrada lo más rápidamente posible en dosis adecuadas (Crawshaw, 2020).

De ser posible la administración debería realizarse de forma pre hospitalaria por los padres o por el sistema de emergencia móvil. La administración tardía de BDZ se asoció a mayor duración del EME, retraso en uso de medicación de segunda línea, uso de anestésicos y mayor ocurrencia de hipotensión y muerte (Buompadre, 2022).

Hay estudios que sugieren que la administración de Midazolam intramuscular versus diazepam rectal es igual de efectiva, aunque el cese de la crisis se logró de una manera más rápida con midazolam (Momen, 2015).

Como fármacos de segunda línea para el EME, un estudio aleatorizado ciego que comparó levetiracetam, fosfenitoína y valproato, refirió respuesta positiva (cesar crisis o mejoría de conciencia a la hora de administrado) en la mitad de los pacientes pediátricos (225 participantes menores de 18 años) y cualquiera de estos puede ser utilizado como potencial primera y segunda línea de tratamiento (Chamberlain, 2020).

Otro estudio aleatorizado en EME pediátrico comparó levetiracetam intravenoso contra fenitoína. Ambas fueron efectivas con respuestas positivas entre el 60-70% de los casos sin diferencias significativas entre ambos. Sin embargo, un paciente con fenitoína tuvo un efecto adverso grave. (Apelton, 2020)

En pacientes poli medicados o con insuficiencia hepática el levetiracetam podría ser la primera elección ya que tiene menor riesgo de hepatotoxicidad, interacción farmacológica y mejor perfil de seguridad y efectos adversos. El fenobarbital fue eficaz en múltiples estudios, pero tiene efecto sedante y podría causar depresión respiratoria e hipotensión, sobre todo si se combina con BDZ (Buompadre, 2022).

Existen ciertas recomendaciones con bajo nivel de evidencia para tratamientos diferenciales como segunda línea terapéutica en distintos escenarios. Por ejemplo, en el EMEC tónico se recomienda la difenilhidantoína en el EMEC mioclónico los benzodiazepinas en especial diazepam y clonazepam, así como el levetiracetam intravenoso o el ácido valproico. En el caso de status epilepticus de ausencias típicas: benzodiazepinas (diazepam o lorazepam) como primera línea y ácido valproico intravenoso como segunda. En el EME de ausencias atípicas debe ser cuidadoso con la administración de benzodiazepinas, se prefiere usar levetiracetam o ácido valproico intravenoso (Buompadre, 2021).

En estadios refractarios, cuando las crisis no ceden con fármacos de primera o segunda línea, se utilizan anestésicos como midazolam, pentobarbital, tiopental y propofol y se realizan en contexto de cuidados críticos (Allende, 2023). Existen reportes de Ketamina con resultados aceptables y con buen perfil de seguridad, en pacientes neonatales y pediátricos (Jacobwitz 2022). También puede indicarse el uso de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) corticoide IGIV, sobre todo en encefalopatías severas

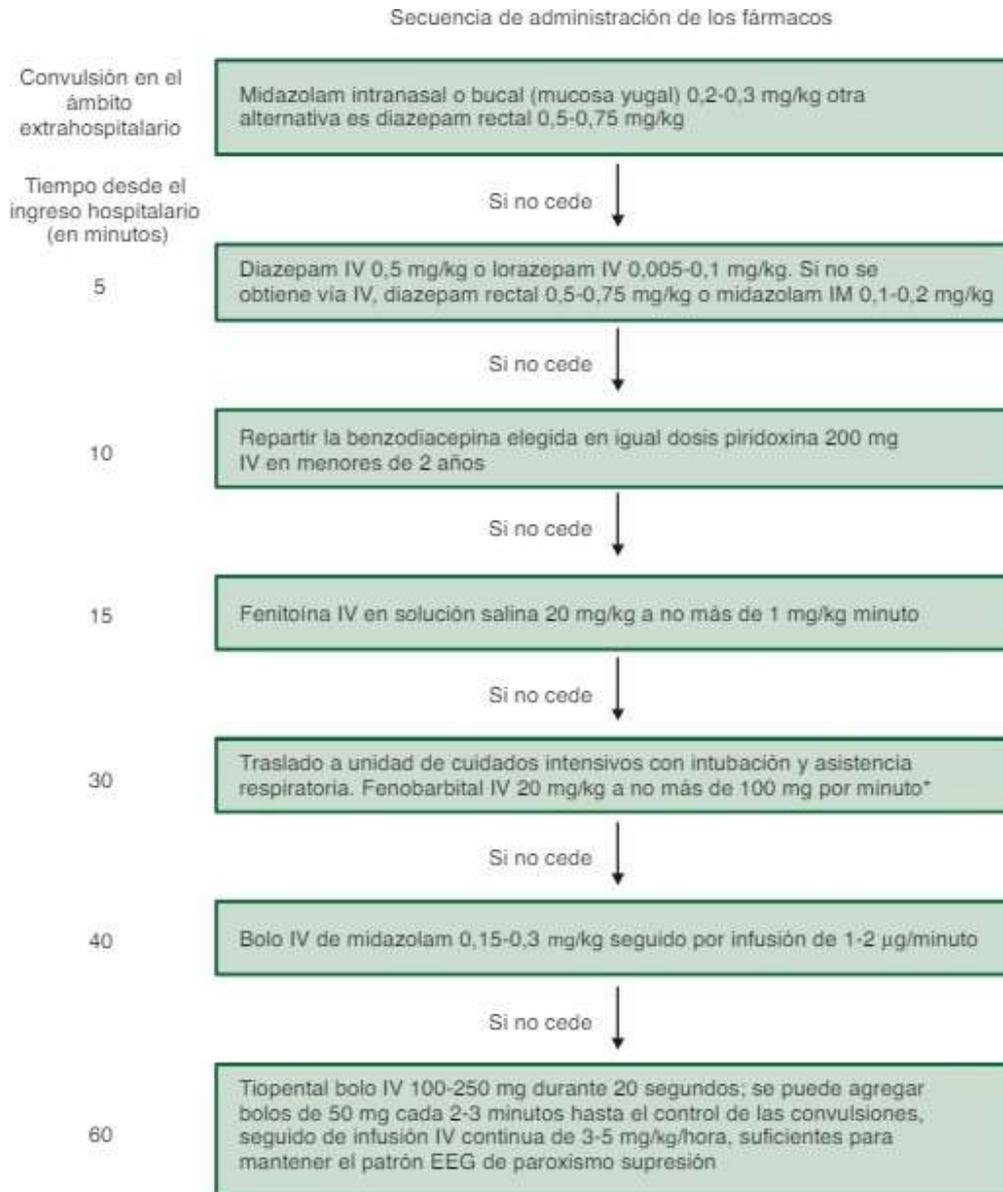
(Vossler, 2020).

Otras estrategias complementarias en el entorno de cuidados críticos para la resolución del estado epiléptico agudo cuando fallan los fármacos anticonvulsivos y los agentes anestésicos tradicionales son la dieta cetogénica (McDonald, 2020), la neuroestimulación o la cirugía (Buompadre, 2021).

Cuando el EME se vuelve refractario luego de las 24 horas, se considera un EME superrefractario (Buompadre 2021).

La mayoría de los EME NC se tratan de forma similar al EMEC, aunque la agresividad terapéutica y la necesidad de ingreso a un sector de cuidados intensivos es muy poco probable.

Se adjunta secuencia de administración de fármacos (Buompadre, 2021):



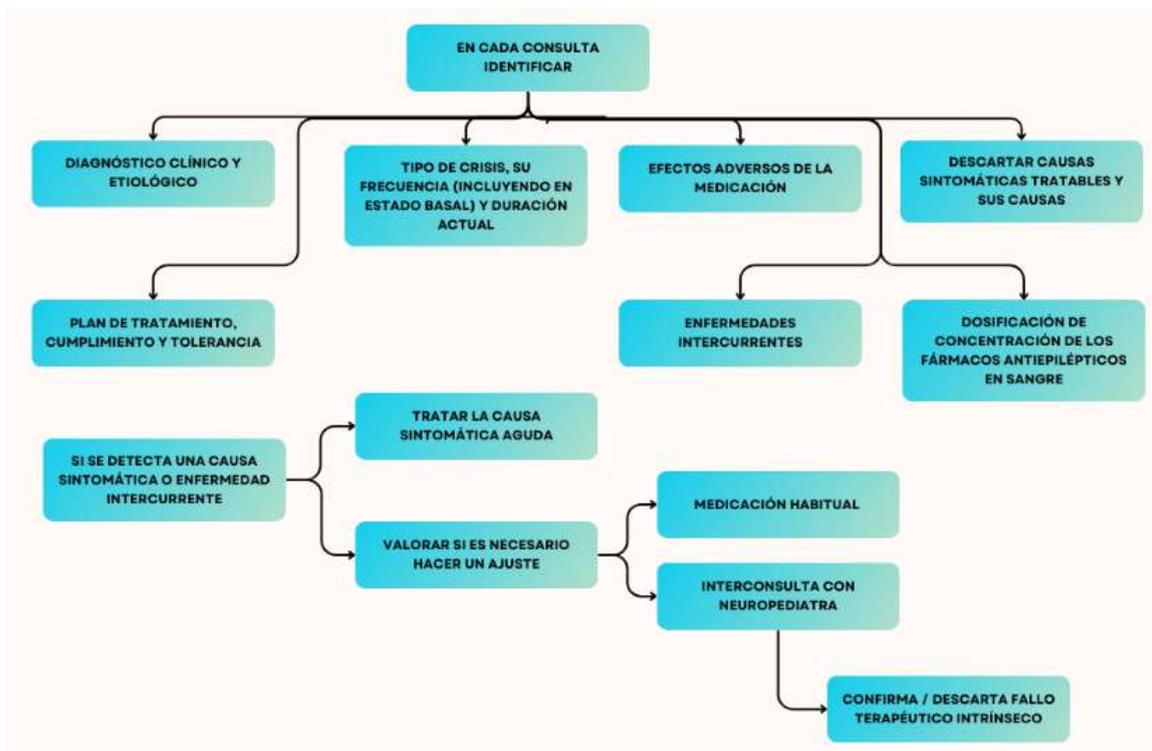
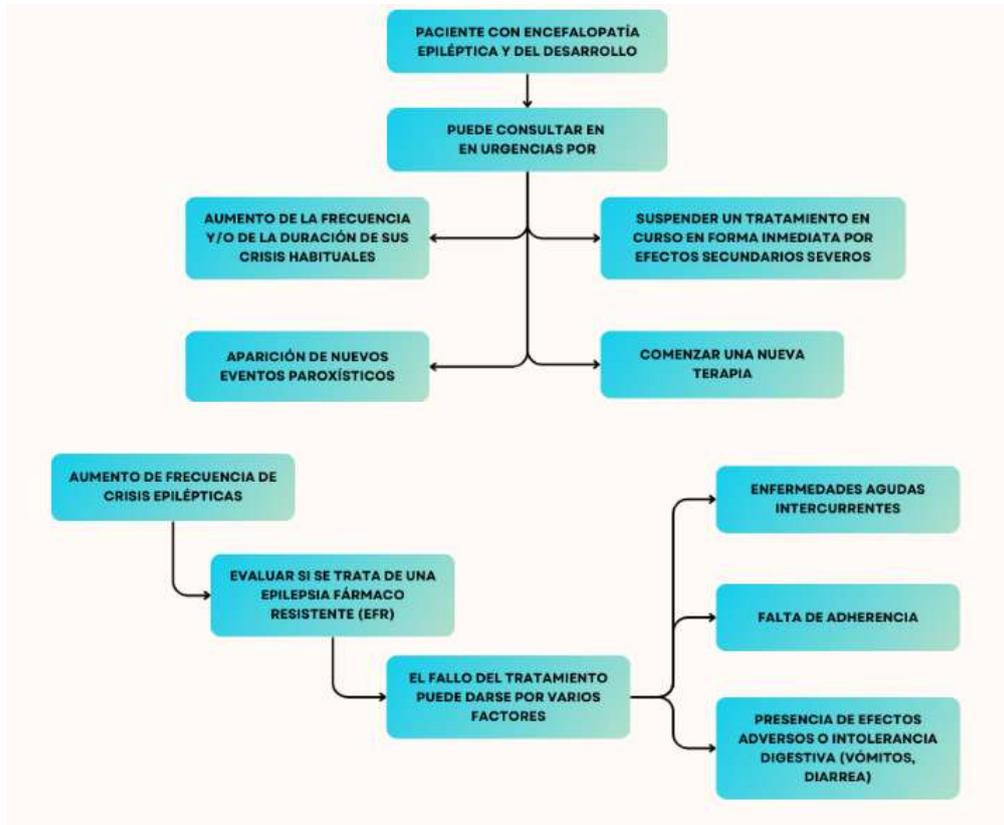
*Considerar el uso de leveticetam y/o ácido valproico en casos que no responden al protocolo clásico luego de la administración de fenobarbital. Es probable que en un corto o mediano plazo el levitracetam pueda ocupar la indicación previa al fenobarbital. Obviamente en este sentido podríamos considerar casos particulares para el uso de estos 2 fármacos mencionados en este párrafo previamente.

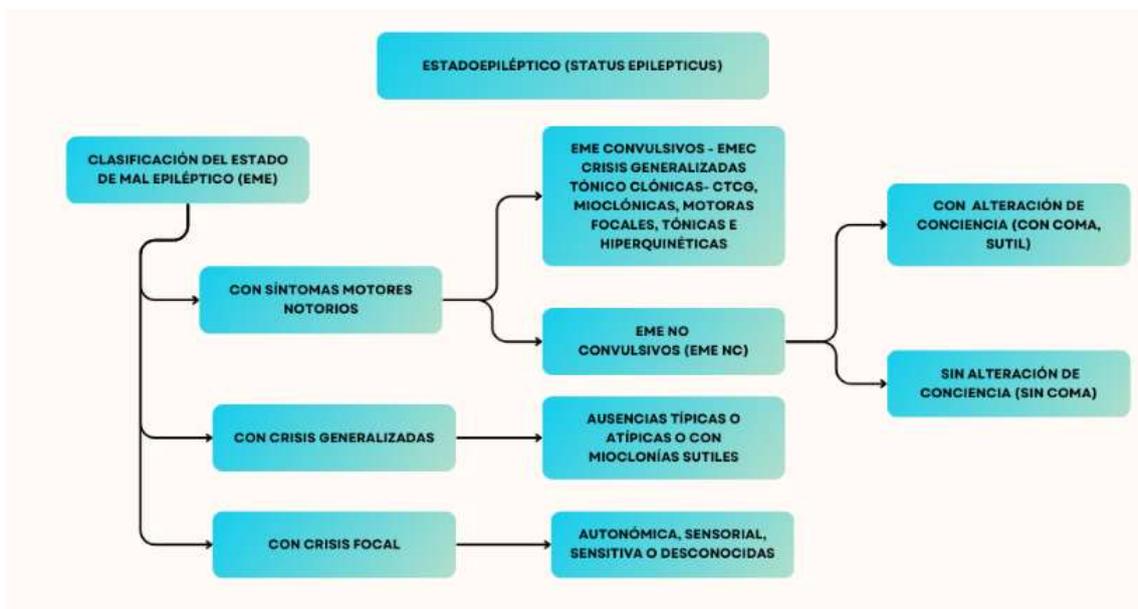
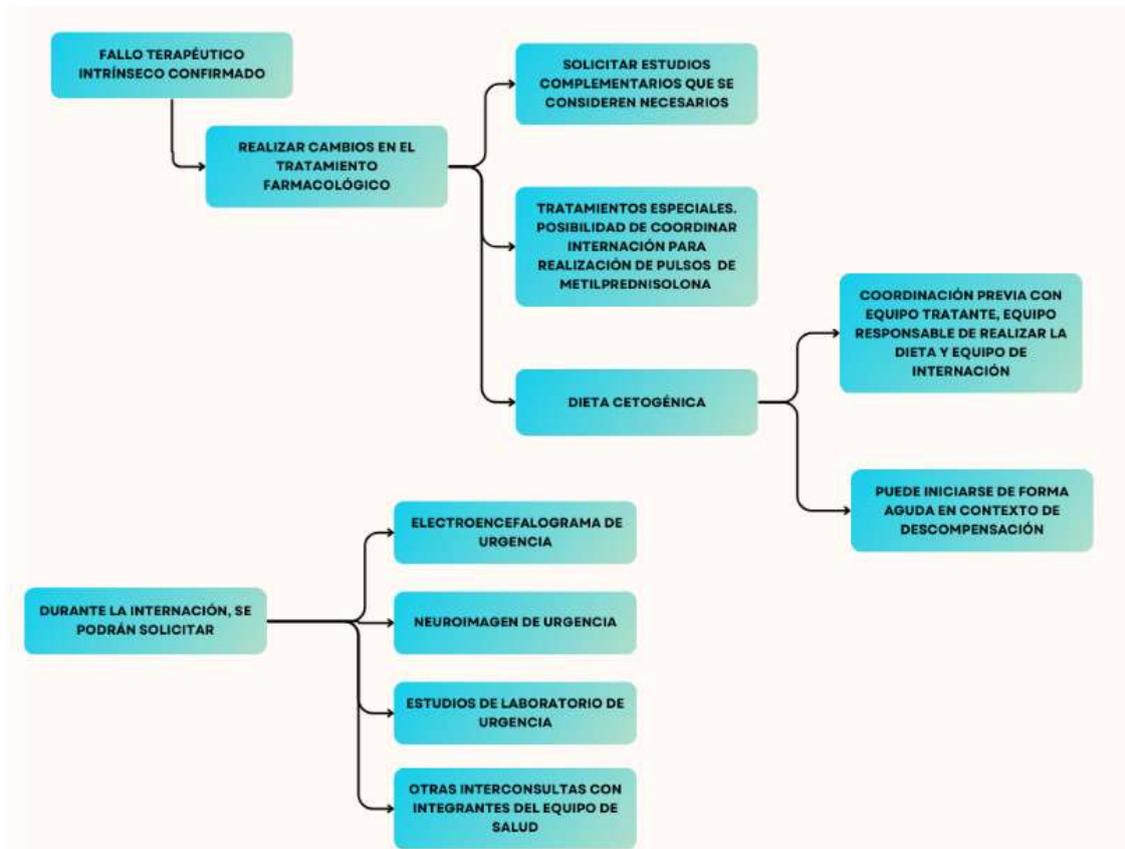
Bibliografía

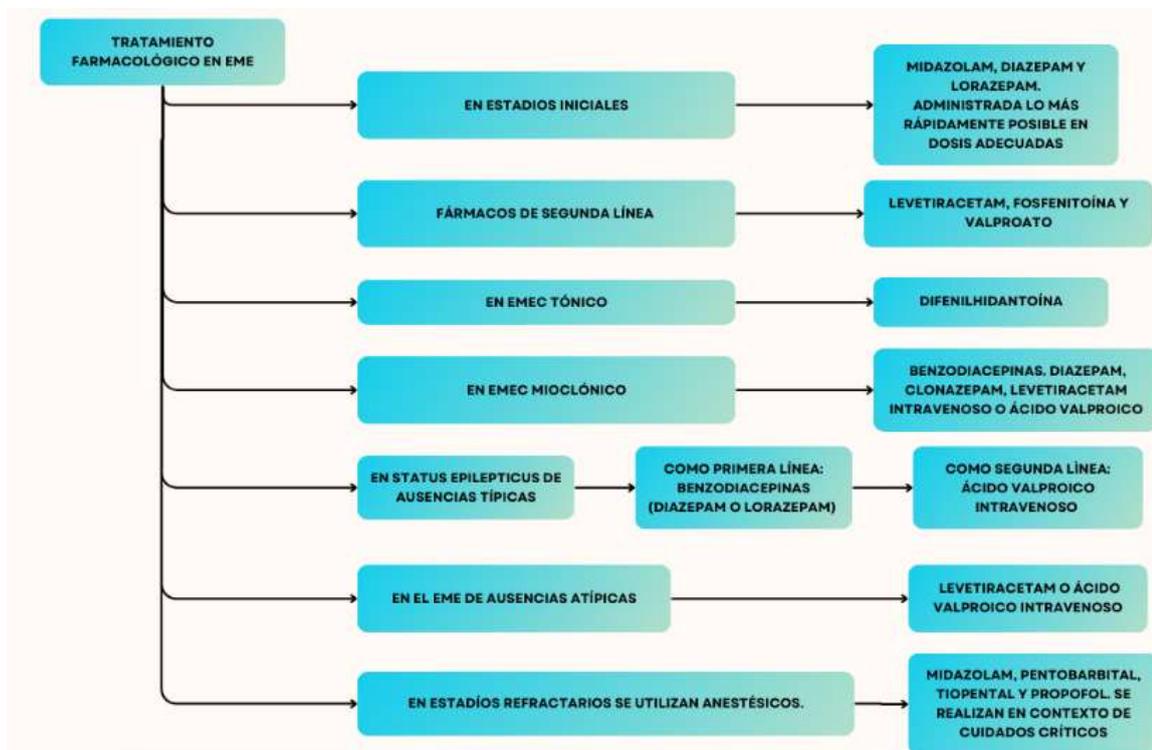
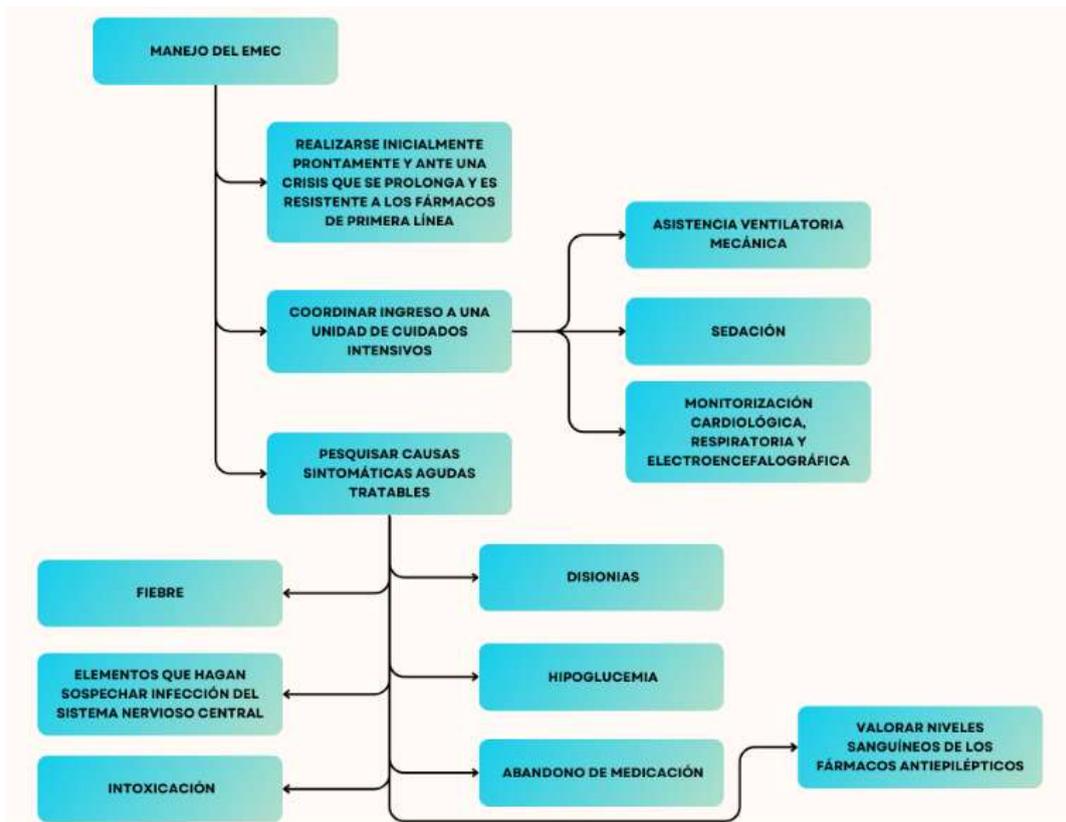
- 1- Aguilar, C. B., Fernandez, I. S., & Loddenkemper, T. (2020, December). Status epilepticus—work-Up and management in children. In *Seminars in neurology* (Vol. 40, No. 06, pp. 661-674). Thieme Medical Publishers, Inc.
- 2- Appleton, R. E., Rainford, N. E., Gamble, C., Messahel, S., Humphreys, A., Hickey, H., ... & Lyttle, M.D. (2020). Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: The EcLiPSE RCT. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 24(58), 1.
- 3- Auvin, S., Galanopoulou, A. S., Moshé, S. L., Potschka, H., Rocha, L., Walker, M. C., & TASK1 workgroup on drug-resistant epilepsy of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. (2023). Revisiting the concept of drug-resistant epilepsy: a TASK1 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. *Epilepsia*, 64(11), 2891-2908.
- 4- Buompadre, M. C. (2018). Estado de mal epiléptico. *Medicina (Buenos Aires)*, 78, 12-17.
- 5- Buompadre, M. C. (2021). Estado de mal epiléptico convulsivo y no convulsivo en pediatría. En Caraballo, R. *Epilepsia en Pediatría: manejo práctico* (1° ed., 41, 669-685) (Ciudad Autónoma de Buenos Aires). Médica Panamericana.
- 6- Buompadre, M. C., Vidaurre, J. (2022). Estado de mal epiléptico convulsivo y no convulsivo en Pediatría. En Caraballo R; Campistol J, Gonzalez Rabelino. *Neuropediatría Fundamentos prácticos* (1°ed., 45, 537-546) (Ciudad Autónoma de Buenos Aires). Médica Panamericana.
- 7- Chamberlain, J. M., Kapur, J., Shinnar, S., Elm, J., Holsti, M., Babcock, L., ... & Su, C. M. (2020). Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10231), 1217-1224.
- 8- Crawshaw, A. A., & Cock, H. R. (2020). Medical management of status epilepticus: emergency room to intensive care unit. *Seizure*, 75, 145-152.
- 9- Donnan, A. M., Schneider, A. L., Russ-Hall, S., Churilov, L., & Scheffer, I. E. (2023). Rates of status epilepticus and sudden unexplained death in epilepsy in people with genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurology*, 100(16), e1712-e1722.
- 10- Jacobowitz, M., Mulvihill, C., Kaufman, M. C., Gonzalez, A. K., Resendiz, K., MacDonald, J. M., ... & Abend, N. S. (2022). Ketamine for management of neonatal and pediatric refractory status epilepticus. *Neurology*, 99(12), e1227-e1238.
- 11- McDonald, T. J., & Cervenka, M. C. (2020, December). Ketogenic diet therapies for seizures and status epilepticus. In *Seminars in neurology* (Vol. 40, No. 06, pp. 719-729). Thieme Medical Publishers, Inc.
- 12- Momen, A. A., Malamiri, R. A., Nikkhah, A., Jafari, M., Fayezi, A., Riahi, K., & Maraghi, E. (2015). Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *European journal of paediatric neurology*, 19(2), 149-154.
- 13- Pera, M. C., Randazzo, G., Masnada, S., Dontin, S. D., De Giorgis, V., Balottin, U., & Veggiotti, P. (2015). Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Functional neurology*, 30(3), 173.

- 14- Riffo Allende, C. (2023). Actualización en estado epiléptico en niños. Definición, clasificación y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)*, 83, 82-88.
- 15- Vossler, D. G., Bainbridge, J. L., Boggs, J. G., Novotny, E. J., Loddenkemper, T., Faught, E., & Welty, T. E. (2020). Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Currents*, 20(5), 245-264.
- 16- Zimmern, V., & Korff, C. (2020). Status epilepticus in children. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 37(5), 429-433.

Flujogramas







Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	04/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Carolina Martino (Neuropediatra)	L.E Ana Saulis	Dra. Ana Papuy (BPS)
Dr. Alfredo Cerisola (Neuropediatra)	Dra. Camila Volij (IECS)	Dra. Analia Lopez (IECS)
	L.E Maria Celeste Rivas (IECS)	