



Hospital General Universitario
Santa Lucía



ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTE CON ESTATUS EPILEPTICO Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS

**ELENA CONESA NICOLÁS
RESIDENTE 4º AÑO FARMACIA
HOSPITALARIA**

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA

ANTECEDENTES

Paciente **varón** de **20 años** de edad.

- Alergias medicamentosas: rash cutáneo con lamotrigina.
- Antecedentes personales: **encefalopatía anóxica perinatal severa con epilepsia residual secundaria** que debutó en 2012. Bien controlado en los últimos años.
- Antecedentes quirúrgicos: alargamiento de tendón de Aquiles bilateral.
- Situación basal: nivel de consciencia normal, emite algunas palabras. Se moviliza en silla de ruedas, pero puede dar unos pasos con ayuda (sistema de asistencia).
- Tratamiento crónico: ácido valproico (comprimidos de liberación prolongada) 800mg cada 12h, levetiracetam 500mg/12 h, diazepam 2,5mg/12h, lormetazepam 2mg/24h, quetiapina 25mg/12h.



ANTECEDENTES



Enfermedad actual:

El paciente es traído a urgencias por **cambio en el tipo y patrón de las crisis** acompañado de **deterioro del nivel de conciencia**.

Niegan fiebre ni sintomatología infecciosa concomitante.

Desde hace 15 días presenta un aumento de las crisis (previo reajuste de medicación).

En EEG: 5 crisis electroclínicas durante las cuales está desconectado, con actitud tónica generalizada, cabeza girada a la derecha, movimientos oculares erráticos.

Se aumentó dosis de fármacos antiepilépticos:

- Levetiracetam hasta 1500mg/8h iv
- Ácido valproico 1600mg en perfusión continua (PC)
- Lacosamida 200mg/12h iv

Continuó presentando crisis sin recuperación de nivel de conciencia entre las mismas.

Persistencia de la clínica



UCI

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Subjetivo

Regular estado general. Eupneico. Buena coloración e hidratación mucocutánea.

Auscultación cardiaca: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos.

Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen globuloso sin hallazgos.

EELL: pies equinos sin edemas ni signos de TVP.

Objetivo

Constantes vitales: TA: 165/85 mmHg, FC: 120 lpm, T^a: 36,6° C.

Datos analíticos: glucosa: 149mg/dL (74-100), urea: 31mg/dL (16-49), creatinina: 0,59mg/dL (0,70-1,20), Na: 138mEq/L (132-146), K: 3,7mEq/L (3,5-5,5), Cl: 94mEq/L (99-109), proteína C reactiva (PCR): 0,36mg/dL (< 0,5 ng/mL), hemoglobina 15,6g/dL (13,5-17,5), leucocitos 11080/μL (4500-11000) neutrófilos 8070/μL (1800-7700), linfocitos 2060/μL (1000-4000), plaquetas 180000/μL (150000- 400000).

TAC: calcificaciones en coronas radiatas, en relación con encefalopatía anóxica conocida.

RMN: secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. **No lesiones agudas.**

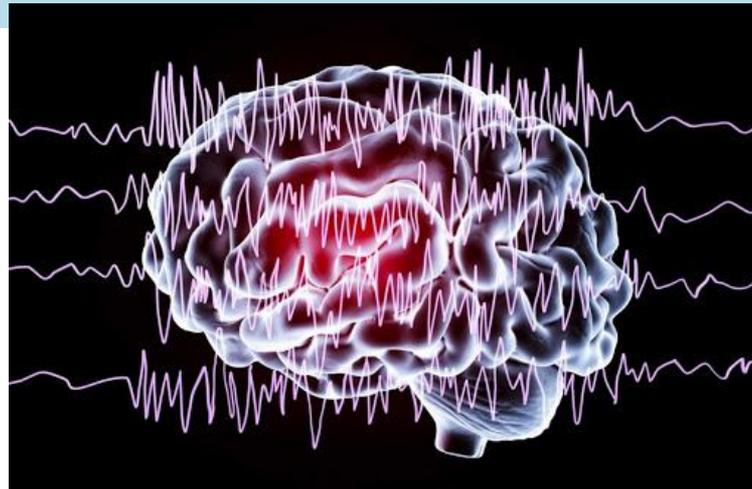
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal:

- Estatus epiléptico focal motor refractario

Diagnóstico secundario:

- Epilepsia secundaria a encefalopatía anóxica perinatal grave
- Sepsis urinaria por *Proteus mirabilis*
- Neumonía asociada a ventilación mecánica
- Polineuropatía del enfermo crítico



EVOLUCIÓN. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Día +1: intubación orotraqueal y VM. Sedación con monitorización EEG continua con índice bispectral (BIS) bilateral.

Abordaje farmacoterapéutico inicial en UCI:

- Enoxaparina 40mg/24h sc
- Ranitidina 50mg/8h iv
- Propofol 1000mg en 50mL solución pura a 20mL/h
- Midazolam 150mg/250mL 5mL/h
- Pasta orofaríngea 5ml/6h (fórmula magistral)
- Lacosamida 200mg/12h iv
- Levetiracetam 1500mg/8h iv
- Ácido valproico 1600mg en PC a 21 mL/h

Monitorización farmacocinética
ácido valproico

C_{valle}: 73,2 mg/L

Día +3: + ceftriaxona 1g/24h
+ fenitoína 1140mg (dosis de carga)
y 100mg/6h iv (persistencia del estatus)
✗ propofol y midazolam

Día +4: + tiopental en bolo 3 mg/Kg
en 5min seguido de PC a 2mg/kg/h
en SG 5% (coma barbitúrico por
ausencia de respuesta)

EVOLUCIÓN. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Día +5: ↑ dosis tiopental a 4mg/kg/h (BIS > 35).
+ perampanel 4mg/24h por SNG
Los siguientes días BIS < 3-4.

Día +7: ↑ dosis perampanel a 8mg/24h
✗ tiopental

Día +8: + propofol 1000mg en 50mL a 20mL/h
+ midazolam 150mg en 250mL SG5% a 30mL/h

Durante esos días se monitoriza ácido valproico y fenitoína

Monitorización farmacocinética
de fenitoína

C_{valle}: 6,6 mg/L, albúmina: 2,9 g/dL
La concentración de fenitoína corregida y calculada por la fórmula de Tózer es de 9,7 mg/L

EVOLUCIÓN. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Día +10: persistencia de **estatus refractario**:

- + ketamina 3mg en bolo iv, PC 50mg/ml a 2ml/kg/h
- + metilprednisolona 1g/24h iv

NAVM: + meropenem 500mg/6h iv.

Potencial interacción entre meropenem y ácido valproico:

- ✗ meropenem
- + sulfametoxazol/trimetropim 800/160mg/8h iv
- + clindamicina 600mg/8h iv

↑ Ácido valproico a 2000mg PC

Haemophilus influenzae
Streptococcus pyogenes
Staphylococcus aureus

Monitorización farmacocinética
ácido valproico

Cvallye: 14,7 mg/L

Día +11: + inmunoglobulinas 35g/24h

- + dieta cetogénica (3:1)
- ↑ dosis de perampanel a 10mg/24h por SNG
- ✗ levetiracetam, + brivaracetam 150mg/12h SNG

**Estatus epiléptico
superrefractario**

EVOLUCIÓN. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Día +15: ✘ inmunoglobulinas
✘ metilprednisolona
✘ ketamina

Monitorización farmacocinética ácido valproico

Cvalle: 19,6 mg/L

↑ ácido valproico 3000mg iv PC

Día +18: ↓ dosis de fenitoína

Día +21: ✘ fenitoína

Día +23: se alcanzan niveles plasmáticos de ácido valproico dentro del intervalo terapéutico objetivo

Cvalle: 52,4 mg/L

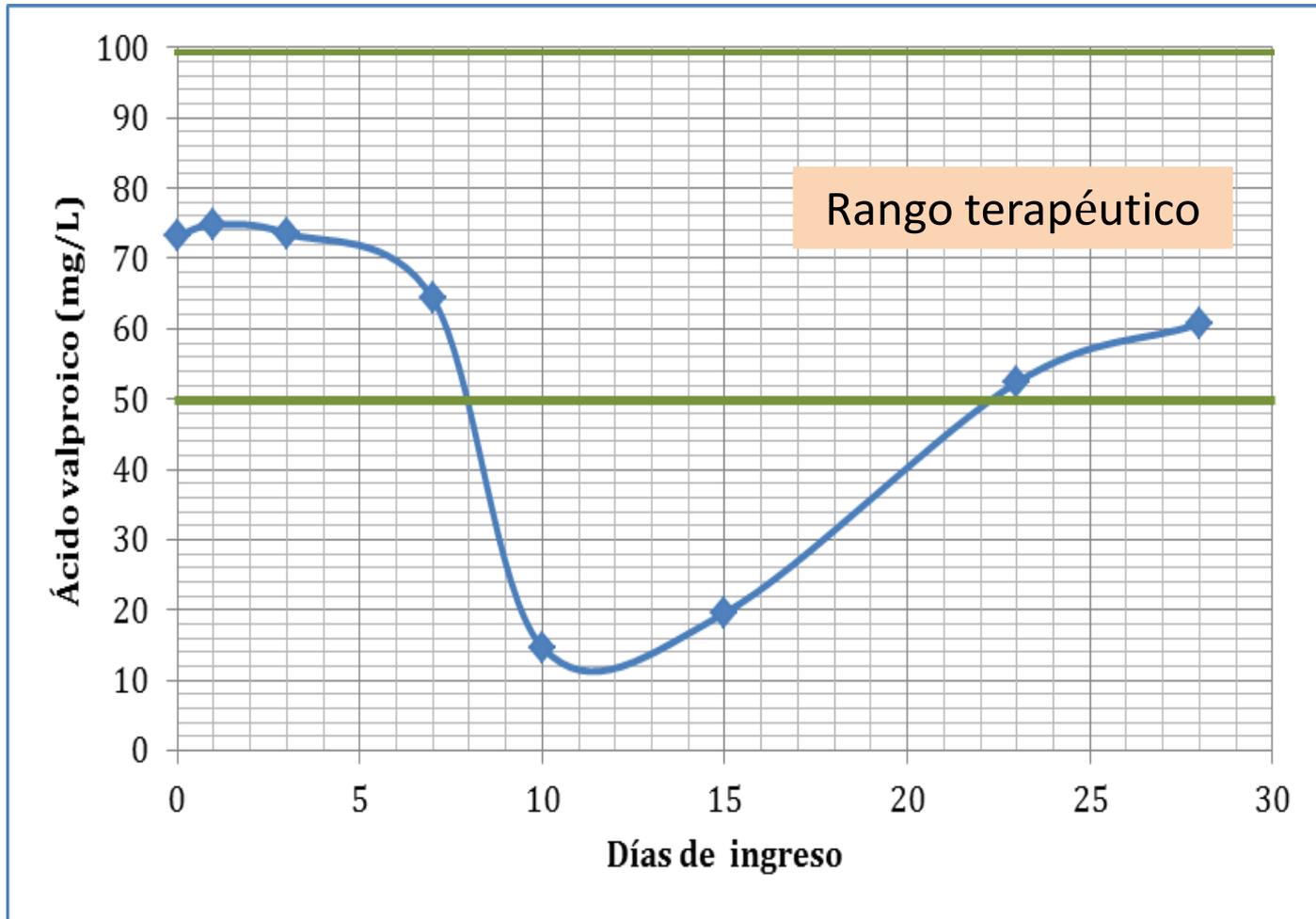
Día +24: + diazepam 2,5mg/12h vo

+ quetiapina 25mg/12h vo

Extubado y tolera dieta cetogénica. Desescalado de antiepilépticos de forma progresiva. Rehabilitación por polineuropatía del enfermo crítico.

EVOLUCIÓN. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Concentraciones plasmáticas de ácido valproico



DISCUSIÓN

Optimización del tratamiento en estatus epiléptico

La actuación clínica en un estatus epiléptico (EE) convulsivo:

- Asegurar las constantes vitales.
- Tratamiento anticonvulsivo (lorazepam o diazepam iv).
- Tratar la causa u otros problemas asociados.

Si el tratamiento inicial no consigue el control del EE deben administrarse fármacos antiepilépticos (FAE) de segunda línea, como levetiracetam y lacosamida.

Estatus Epiléptico Refractario (EER)

EE que persiste después de la administración de fármacos 1ª y 2ª línea tras 60min de iniciado el EE.

Las fármacos en EER: barbitúricos (pentobarbital o tiopental), midazolam y propofol (fármacos de 3ª línea)¹.

DISCUSIÓN

Si persiste el EER después de 24h del comienzo de la terapia anestésica o reaparece durante la reducción o retirada



EE superrefractario

Otras terapias: ketamina, sulfato de magnesio, piridoxina (niños), corticosteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis, hipotermia, dieta cetogénica o electroshock².



DISCUSIÓN



Fármacos 1ª y 2ª línea.

- Monitorización de ácido valproico y fenitoína ha permitido la optimización del tratamiento antiepiléptico⁴.

- Fármacos 3ª línea: midazolam, propofol y tiopental.

- Perampanel por SNG (administración en medio ácido debido a la solubilidad)³.

- Otras terapias (estado epiléptico superrefractario):

- Ketamina

- Corticosteroides: 1g IV/24h 5 días.

- Inmunoglobulinas: 0,4g/kg/24h 5 días.

- Dieta cetogénica

Mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Optimización del tratamiento antibiótico en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)

NAVM: se desarrolla después de 48h de VM o que es diagnosticada en las 72h siguientes a la extubación y retirada de la VM.

El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados.

30% de los pacientes de UCI presentan infecciones, 25% polimicrobianas.

En neumonía precoz: *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias (flora endógena primaria)^{5,6}

El Servicio de Farmacia preparó y dispensó la fórmula magistral pasta orofaríngea como profilaxis

DISCUSIÓN

NAVM

Aspirado traqueal: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina



Tratamiento farmacológico:

- Meropenem (amplio espectro)
- Clindamicina 600mg/8h iv (*Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son sensibles)
- Sulfametoxazol-trimetropim 800mg/8h iv (*H. influenzae* es sensible)

Traslado a planta de hospitalización el día +30
Alta el día +36

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Toma de decisiones de forma multidisciplinar con los servicios de Medicina Intensiva, Neurología y Nutrición sobre las medidas farmacológicas del estatus epiléptico superrefractario.
- Monitorización de los niveles de ácido valproico y fenitoína.
- Detección de la interacción ácido valproico - meropenem y comunicación al equipo de Medicina Intensiva.
- Instrucciones a enfermería sobre la administración de todos los fármacos para el tratamiento del estatus epiléptico.
- Optimización del tratamiento antibiótico en función de los resultados de los cultivos y antibiogramas.
- Optimización del tratamiento antibiótico en función de las interacciones con otros medicamentos (ácido valproico - meropenem).

BIBLIOGRAFÍA

1. Villafuerte Espinoza M.V, Toro J.E, Burneo J.G. Actualización en el manejo del estado epiléptico. Rev Neuropsiquiatr.-2012; 75(4).
2. Mercadé Cerdá J.M, Toledo Argani M, Mauri Llerda J.A, López Gonzalez F.J, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología. 2016; 31(2):121-129.
3. Rohracher A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. Epilepsy & Behavior 49 (2015) 354–358.
4. Manual del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. Grupo español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH. Primera edición.
5. Medidas para la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica. Sescam. 2012.
6. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. Med Intensiva 2001;25 (3):113-23.
7. Mensa J et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2017. 27ª edición. Barcelona: 2017.

Gracias

