

Uso de isoflurano como tratamiento del estado epiléptico superrefractario

Oriol Plans-Galván, Xavier Daniel, Sara Rosich, Vanessa Blázquez-Alcaide, Diana Gil-Castillejos, María Bodí

Introducción. El estado epiléptico superrefractario (EESR) es una entidad neurológica con una importante morbimortalidad, en la que se dispone de pocas opciones terapéuticas. La sedación inhalatoria con isoflurano es un tratamiento de uso compasivo actualmente en las unidades de cuidados intensivos españolas. Existe poca documentación sobre su utilidad en el tratamiento del estado epiléptico refractario y superrefractario, pero parece ser una alternativa terapéutica útil y segura para esta patología.

Casos clínicos. Este artículo es una revisión de tres casos de EESR tratados con isoflurano. Se evaluó el control de las crisis epilépticas por isoflurano mediante monitorización electroencefalográfica. Otras variables evaluadas han sido el tiempo transcurrido hasta el control de las crisis, la supervivencia, el resultado funcional y la aparición de complicaciones secundarias al isoflurano. En los tres casos revisados, el isoflurano se mostró efectivo para el control de las crisis epilépticas en pacientes afectados por EESR. El control de las crisis epilépticas se logró rápidamente, y se pudo titular fácil y rápidamente la mínima dosis que obtenía el patrón *burst-suppression*. A pesar del control de la epilepsia, se objetivó una elevada mortalidad (66,66%). Esto se explica tanto por la mortalidad del EESR como por las patologías subyacentes de los pacientes fallecidos. El uso de isoflurano no presentó complicaciones.

Conclusión. Con los resultados obtenidos, es factible pensar que el uso de isoflurano no se relaciona con las lesiones en el sistema nervioso central descritas en otros artículos, y se puede considerar que este tratamiento es efectivo y seguro para el control del EESR.

Palabras clave. Crisis epilépticas. Epilepsia. Estado epiléptico. Estado epiléptico superrefractario. Isoflurano. Sedación.

Introducción

El estado epiléptico se ha definido como la condición clínica derivada del fallo de los mecanismos de control del inicio o finalización de las convulsiones, que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del llamado tiempo T1) y que puede tener graves consecuencias, incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, si se mantiene durante cierto período de tiempo (T2) [1].

Esta patología, con una incidencia anual de 10-40/100.000 habitantes [2], se asocia a una importante mortalidad hospitalaria (entre el 9 y el 52%) y morbilidad, con afectación neurológica grave a largo plazo (estado neurológico muy grave en un 39% de los supervivientes a los 90 días) [2,3].

La persistencia en el tiempo del estado epiléptico empeora el pronóstico, por lo que un tratamiento rápido y efectivo es vital. El tratamiento recomendado en primera línea son las benzodiacepinas, y en segundo término, fármacos antiepilepticos [4,5].

Cuando no se consigue el control del estado epiléptico a pesar del tratamiento de primera y segun-

da línea, se habla de estado epiléptico refractario (EER). Se calcula que hasta un 33% de los estados epilépticos evolucionan a EER [4], que presenta una mortalidad (23-61%) y una morbilidad mayores que las del estado epiléptico.

En el EER se debe mantener el tratamiento de segundo nivel (incluso se propone el uso combinado de varios fármacos antiepilepticos) e iniciar sedación profunda con el objetivo de lograr el patrón electroencefalográfico de *burst-suppression* durante al menos 24-48 horas.

Si a pesar de la sedación profunda persiste la actividad epiléptica, hablaremos de estado epiléptico superrefractario (EESR).

Se desarrolla EESR hasta en un 4% de los estados epilépticos [4], y se trata de una situación de máxima gravedad.

La evidencia actual no permite realizar recomendaciones sobre el tratamiento del EESR.

En los últimos años han aparecido diferentes propuestas, hasta el momento poco validadas, como alternativas para el tratamiento del EER y del EESR.

Diferentes artículos han presentado a los sedantes inhalatorios como una terapia útil [6-10], y el

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Joan XXIII (O. Plans-Galván, X. Daniel, S. Rosich, V. Blázquez-Alcaide, D. Gil-Castillejos, M. Bodí). Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Tarragona (M. Bodí). Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili (URV). Reus, España (M. Bodí).

Correspondencia:

Dr. Oriol Plans Galván. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Joan XXIII. Carrer Dr. Mallafre Guasch 4. E-43005 Tarragona.

E-mail:

oplans.hj23.ics@gencat.cat

Aceptado tras revisión externa:

28.10.22.

Conflicto de intereses:

Oriol Plans Galván y Diana Gil Castillejos han participado como conferenciantes en un simposio virtual remunerado organizado por parte de Sedana Medical, en el marco del 41è. Congrés anual de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica. Los demás autores no refieren conflicto de intereses destacables.

Cómo citar este artículo:

Plans-Galván O, Daniel X, Rosich S, Blázquez-Alcaide V, Gil-Castillejos D, Bodí M. Uso de isoflurano como tratamiento del estado epiléptico superrefractario. Rev Neurol 2023; 76: 309-12. doi: 10.33588/rn.7609.2022191.

© 2023 Revista de Neurología

Tabla. Datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	H	M	M
Edad	58	59	35
APACHE	17	22	24
AP de epilepsia	No	No	Sí
Dx en el ingreso	Síndrome hemofagocítico	Hematoma intraparenquimatoso (ICH 3)	Estado epiléptico
Días en la UCI	10	20	39
Días de hospitalización	32	20	43
Días de isoflurano	5	6	1
Días de EESR previo al isoflurano	2	1	3
Resultado	Fallecimiento	Fallecimiento	Alta hospitalaria (mRS 1)

AP: antecedente patológico; Dx: diagnóstico; EESR: estado epiléptico superrefractario; H: hombre; M: mujer; mRS: *modified Rankin Scale*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

isoflurano es el que ha mostrado mayor eficacia y seguridad.

Casos clínicos

Se ha realizado una revisión de tres casos de EESR ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos (UCI) entre junio de 2020 y octubre de 2021, en los cuales, ante la ineffectividad del tratamiento habitual, se utilizó isoflurano como terapia *off-label* por vía inhalatoria.

Para el tratamiento inicial de los EESR se siguieron, en todos los casos, las recomendaciones generales para esta patología [1-4]. Además, se realizó el proceso diagnóstico para hallar la causa primaria del EESR, y se inició tratamiento dirigido en caso de identificarse.

El isoflurano se administró mediante el dispositivo AnaConDa-S (Sedana Medical AB, Danderyd, Suecia), que permite el uso de sedantes inhalados con los circuitos de ventilación mecánica convencionales de las UCI. La administración de isoflurano se solapó con la pauta sedante convencional hasta garantizar un correcto nivel de sedación y control de las crisis epilépticas, y se procedió entonces a la retirada de los sedantes endovenosos.

Se evaluó el control de las crisis epilépticas por isoflurano (ausencia de crisis epilépticas clínicas y/o en el electroencefalograma, sin recurrencia con la retirada del fármaco). La monitorización electroencefalográfica se realizó intermitentemente cada 24 horas, hasta alcanzarse el patrón *burst-suppression*. Los controles electroencefalográficos posteriores se efectuaron según criterio médico.

Otras variables evaluadas han sido el tiempo transcurrido hasta el control de las crisis, la supervivencia, el resultado funcional y la aparición de complicaciones secundarias a isoflurano.

Igualmente, ante la posible toxicidad neuronal de isoflurano [9], se estudió la aparición de lesiones cerebrales.

Los datos principales de los pacientes se describen en la tabla.

La etiología del EESR de la paciente 3 (con epilepsia ya conocida) fue el abandono del tratamiento antiepiléptico, privación del sueño y abuso de alcohol.

En los otros dos pacientes, la causa del EESR fue una hemorragia intraparenquimatoso (ICH 3) y un síndrome hemofagocítico con afectación neurológica.

Previamente al uso de isoflurano, en todos los pacientes se usaron benzodiacepinas como tratamiento inicial. En dos de los pacientes se usó una combinación de tres antiepilépticos (paciente 1: levetiracetam, lacosamida y fenitoína; paciente 2: levetiracetam, lacosamida y ácido valproico), mientras que a la paciente 3 se le administraron hasta cinco antiepilépticos (lamotrigina, levetiracetam, clonacepam, ácido valproico y lacosamida). Todos los tratamientos antiepilépticos fueron pautados en las dosis máximas permitidas.

Los tres pacientes recibieron sedación con midazolam y propofol en dosis altas. El paciente 1 recibió, también, sedación con ketamina.

En los tres pacientes revisados se consiguió el control del EESR a los pocos minutos de iniciar isoflurano, sin precisar otros sedantes. El patrón *burst-suppression* fue descrito en los tres pacientes durante la sedación con isoflurano.

El tratamiento con isoflurano se mantuvo durante una media de cuatro días (desviación estándar $\pm 2,63$), sin objetivarse nuevas crisis epilépticas.

A pesar del control del EESR, dos pacientes fallecieron durante su ingreso en la UCI.

En la paciente superviviente se inició la retirada de sedación con isoflurano 24 horas después de lograr el control del EESR, y presentó un despertar correcto. Fue dada de alta de la UCI a los 41 días de ingreso y del hospital dos días después, sin nueva afectación neurológica (*modified Rankin Scale* 1).

En los tres casos se precisó soporte vasoactivo durante el tratamiento con isoflurano, aunque sin diferencias de dosificación respecto a las utilizadas durante la sedación endovenosa.

No se objetivaron otras complicaciones clínicas ni analíticas.

Durante su estancia en la UCI se realizaron diferentes controles mediante resonancia magnética a los tres pacientes.

La resonancia magnética del paciente 1, realizada previamente al tratamiento con isoflurano, mostró anomalías bilaterales en las secuencias FLAIR y T₂ en forma de hiperseñal giriforme en la corteza supratentorial, sin afectación de los núcleos basales.

En la paciente 2, se realizó una resonancia magnética a los tres días de haberse iniciado el isoflurano, y se hallaron, en las secuencias T₂ y FLAIR, imágenes con hiperseñal en la corteza temporal derecha, estructuras talámicas y núcleo olivar inferior derecho.

En la paciente 3 se realizaron dos resonancias magnéticas, antes y después del isoflurano, sin hallazgos patológicos.

Discusión

En los tres casos revisados, el isoflurano se mostró efectivo para el control de las crisis epilépticas en pacientes afectados por EESR.

Además, debido a las propiedades farmacocinéticas del isoflurano, el control de las crisis epilépticas se logró a los pocos minutos de iniciarse, y se pudo titular fácil y rápidamente la mínima dosis que obtenía el patrón *burst-suppression*.

Ningún caso precisó otros sedantes para el control de las crisis y no se objetivaron nuevos eventos epilépticos al retirar la sedación inhalada.

Estos resultados concuerdan con los datos publicados [6-10].

A pesar de que se consiguió el control de la epilepsia en todos los pacientes, se objetivó una elevada mortalidad (66,66%). Este hecho se explica no sólo por la mortalidad intrínseca del EESR, superior al 50% en diferentes series [2,6,9], sino también porque los pacientes fallecidos presentaban patologías con baja supervivencia.

El uso de isoflurano no presentó complicaciones. Fue necesario administrar noradrenalina en los tres casos, en relación con el efecto vasodilatador del isoflurano, aunque sin que las dosis difirieran de las administradas durante la sedación endovenosa.

Fugate et al describieron imágenes patológicas en las resonancias magnéticas (hiperseñal en las se-

cuencias en T₂) de pacientes afectados por EER y tratados con isoflurano [10]. Este tipo de imágenes es compatible con la destrucción neuronal y la degeneración walleriana. Por ello, los autores hipotetizaron sobre la posible toxicidad del isoflurano sobre el sistema nervioso central.

En la revisión realizada por Stetefeld et al [9], la proporción de pacientes afectados por EER/EESR y tratados con isoflurano con estas lesiones en la resonancia magnética fue sólo del 9%. Además, estos autores defienden que estas lesiones probablemente sean secundarias al mismo EER/EESR.

Con los resultados obtenidos en nuestra revisión, en los que un paciente presentó estas lesiones antes del tratamiento con isoflurano y en los que una paciente no presentó lesiones después de la sedación inhalada, es factible hipotetizar que el isoflurano no es la causa de las lesiones.

Los resultados obtenidos permiten considerar al isoflurano como un tratamiento efectivo y con un buen perfil de seguridad para el control del EESR.

Combinando nuestros resultados con los descritos en otras publicaciones, parece razonable descartar el isoflurano como causa de lesiones en el sistema nervioso central.

Bibliografía

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
2. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
3. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2011; 10: 922-30.
4. Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia* 2022; 77 (Suppl 1): S78-91.
5. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802-18.
6. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61: 1254-9.
7. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2015; 42: 106-15.
8. Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. *Front Neurol* 2015; 5: 1-5.
9. Stetefeld HR, Schaal A, Scheibe F, Nichtweiß J, Lehmann F, Müller M, et al. Isoflurane in (super-) refractory status epilepticus: a multicenter evaluation. *Neurocrit Care* 2021; 35: 631-9.
10. Fugate JE, Burns JD, Wijdicks EFM, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg* 2010; 111: 1520-4.

Use of isoflurane as treatment for super-refractory status epilepticus

Introduction. Super-refractory status epilepticus (SRSE) is a neurological condition with an important morbidity and mortality rate, for which few therapeutic options are available. Inhalation sedation with isoflurane is currently a compassionate-use treatment in Spanish intensive care units. Little has been written about its usefulness in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus, but it appears to be a useful and safe therapeutic alternative for this condition.

Case reports. This article reviews three cases of SRSE treated with isoflurane. The capacity of isoflurane to control seizures was assessed by electroencephalographic monitoring. Other variables assessed were time to seizure control, survival, functional outcome and occurrence of complications secondary to isoflurane. In the three cases reviewed, isoflurane proved to be effective for seizure control in patients affected by SRSE. Seizure control was accomplished quickly and the minimum dose required to obtain a burst-suppression pattern was titrated easily and rapidly. Despite controlling epilepsy, high mortality was observed (66.66%). This is explained by both the mortality of SRSE and the underlying pathologies of the patients who died. The use of isoflurane did not give rise to any complications.

Conclusion. With the results obtained, it is feasible to think that the use of isoflurane is not related to lesions in the central nervous system reported in other articles, and this treatment can be considered effective and safe for the control of SRSE.

Key words. Epilepsy. Epileptic seizures. Isoflurane. Sedation. Status epilepticus. Super-refractory status epilepticus.