

Status epilepticus fuera y muy muy lejos del hospital: ¿Qué podemos hacer?

*Darío Ramírez.
Hospital del Salvador. Santiago, Chile*

ABSTRACT

The author revisits the literature in order to propose first-line management alternatives for convulsive status to be applied in conditions of extreme isolation and when minimal human and drug resources are available – but we have the possibility of telephonic consultation. These alternatives are based on the three benzodiazepines most commonly used in Chile - diazepam, clonazepam and alprazolam. It is extremely unlikely to have any of them at hand in any of the presentations recommended for status management. For this reason, the literature on possibilities of using standard tablets is reviewed.

We found a reference to the usefulness of clonazepam tablets crushed and dissolved in tap water for intrarectal administration, which gives us the hope of also obtaining good absorption by intrabuccal administration. There are also references to sublingual administration of alprazolam, which also allow us to expect good absorption by the intrabuccal route.

The medical and non-medical literature on addictions describes accelerated absorption of the three drugs by chewing). It also describes the practice of snorting (aspiration of the powder obtained by grinding a tablet), which allows to obtain high plasma levels very fast. On this basis we can speculate with the possibility of obtaining a similar effect in an unconscious patient by insufflating the powder deposed on his nostrils – as a desperate resource.

Keywords: *Status epilepticus in isolated localities, Unconventional benzodiazepines administration, Telephone-assisted medicine, National plan for epilepsy.*

RESUMEN

Se proponen alternativas de manejo de primera línea del status convulsivo para aplicar en condiciones de aislamiento extremo y cuando se dispone de mínimos recursos humanos y medicamentosos, pero disponemos de una línea telefónica que nos permite guiar a la persona que presta los primeros auxilios. Esas alternativas son las tres benzodiazepinas de uso más corriente en Chile: diazepam, clonazepam, alprazolam. Es extremadamente improbable que tengamos a mano alguno de esos fármacos en alguna de las presentaciones preconizadas para manejo del status. Por ello se revisita la literatura relativa a las posibilidades de utilizar los comprimidos corrientes.

Encontramos una referencia a la utilidad de los comprimidos de clonazepam molidos y disueltos en agua de la llave para administración intrarrectal. Ella nos deja la esperanza de obtener además una buena absorción por vía intrabuccal. Existen igualmente referencias a la administración sublingual de alprazolam, que nos autorizan a esperar buena absorción por vía intrabuccal.

La literatura médica y no médica referida a adicciones describe aceleración de la absorción de los tres medicamentos por la masticación. Ella describe además la práctica del *snorting* (aspiración del polvo obtenido moliendo un comprimido), Esta información nos permite especular

sobre la posibilidad de depositar el polvo en las fosas nasales del paciente y proceder a insuflarlo (por soplido a falta de otra alternativa) cómo un último recurso desesperado.

Palabras clave: Status epilepticus en localidades aisladas, Administración no convencional de benzodiazepinas, Medicina apoyada telefónicamente, Plan nacional de epilepsia.

INTRODUCCIÓN

Prácticamente todas las guías de práctica clínica recomiendan un protocolo de manejo del status epilepticus (SE) similar (1). Todas coinciden en que la primera línea del manejo debe ser una benzodiazepina. Y en que los casos que no responden el segundo medicamento deben ser tratados con un antiepiléptico mayor administrado por vía intravenosa: fenitoína o fosfenitoína, o ácido valproico o levetiracetam o incluso lacosamida. La debilidad de los protocolos oficiales es que todos asumen que el status comienza en el hospital mismo; es decir, en las condiciones en las cuales se han realizado todos los estudios habitualmente incluidos en las revisiones (justamente, porque son las condiciones en las cuales es posible aplicar correctamente un protocolo, susceptible de ser incorporado a una serie analizable con criterios de evidencia). Los artículos que abordan el manejo del status fuera del hospital asumen un tiempo de traslado breve (no más de una hora).

Lamentablemente, el SE suele comenzar inesperadamente y en cualquier lugar, frecuentemente lejos del hospital o incluso en localidades aisladas, a horas o días del centro asistencial más próximo, situación que no nos deja ninguna alternativa de aplicar los protocolos hospitalarios. El manejo de tales casos requiere de protocolos diferentes, adaptados a los recursos medicamentosos y humanos disponibles a cada nivel para asegurar al paciente el mejor tratamiento posible en las circunstancias concretas.

Todos los médicos mayores hemos tenido ocasión de manejar tales situaciones, en base a la limitada literatura médica disponible en nuestra época. Lamentablemente, nuestra experiencia ha sido rara vez objeto de publicaciones, debido a la dificultad de armar series lo bastante homogéneas como para ser objeto de una publicación, o -incluso- a la vergüenza de reconocer que hemos aplicado tratamientos no estrictamente basados en la evidencia (y que, por lo demás, seguimos aplicando en el manejo de los status no-convulsivos).

La literatura pertinente es escasa y comienza a ser extremadamente difícil de encontrar y de sistematizar. Por ello, el autor se ha propuesto revisitarla en base a la discusión de diferentes situaciones clínicas, partiendo por la situación más extrema.

SITUACIÓN CLÍNICA

Status epilepticus en una pequeña localidad absolutamente aislada, por razones geográficas puras o combinadas con un factor climatológico y/o epidemiológico -cómo la epidemia de COVID 19 actualmente en curso. Asumamos que la comunidad no dispone de ningún agente de salud. La única persona que puede ayudar al paciente es un vecino o familiar que disponga de una línea telefónica o -mejor aún- de un teléfono celular con video, que le permita llamar al médico general de zona; y que sea lo bastante observador como para transmitir la información necesaria para que no quede ninguna duda de que lo descrito es efectivamente un status convulsivo. Es decir, pérdida de conciencia inaugural o precedida por un "aura" breve, con o sin grito, caída en hipertonía, potencialmente traumatizante; persistencia de hipertonía en el suelo con sacudidas superpuestas, en un paciente que mantiene los ojos abiertos, en quien se puede apreciar midriasis y cianosis, y que no presenta ninguna reacción a estímulos; persistencia de la crisis por más de cinco minutos -o repetición, sin que el paciente haya recuperado

la conciencia. El testigo ideal puede, además, transmitir el registro en video de la crisis.

Dada su escasez, la localidad no dispone de un botiquín que incluya los medicamentos recomendados para manejo del status en las presentaciones adecuadas. Y ni siquiera existe alguna persona con epilepsia a cuyas reservas de medicamentos se pueda echar mano para comenzar el tratamiento.

En tales circunstancias, nuestras alternativas de manejo se basarán en la alta probabilidad (2 a 3 sobre 10) de que alguno de los miembros de la comunidad disponga de alguno de los medicamentos ansiolíticos que son consumidos y sobreconsumidos en Chile: clonazepam, alprazolam o diazepam, en comprimidos corrientes (2). Dada la bajísima probabilidad de que un miembro de la comunidad sepa instalar una sonda nasogástrica, las vías de administración con las que podremos trabajar serán únicamente la intrabucal, la intranasal y la intrarrectal (aunque para utilizar esta última, necesitamos disponer del dispositivo adecuado –es decir, una jeringa de 5 mL con un tubo de polietileno de unos 5 cm de largo- cuya disponibilidad es incierta).

Diazepam tiene un muy fuerte respaldo como medicamento antiepiléptico en la literatura en su forma endovenosa (1). Su administración intrarrectal en dosis de 0.5 mg/kg para niños y de hasta 30 mg en adultos sigue siendo otro de los manejos preferenciales para manejo del status (3,4). Los protocolos en cuestión se refieren a la administración intrarrectal de las ampollas de 10 mg para uso parenteral, comparada con una solución de absorción rápida preparada específicamente para administración por esta vía. Recientemente, se ha demostrado la potencial utilidad de una preparación especial para administración intranasal (5). Existe incluso una preparación orodispersable. Sin embargo, lo que podemos esperar encontrar en una pequeña comunidad son comprimidos de 10 mg corrientes. No hemos encontrado literatura que

respalde la opción de moler esos comprimidos, disolverlos en agua y administrarlos por vía intrabucal, intranasal o intrarrectal (ni neurólogos mayores que recuerden haber recurrido a ella). Sin embargo, en páginas no-médicas es posible encontrar descripciones de prácticas de adictos consistentes en masticar la tableta o en molerlas para aspirar el polvo (*snorting*), con lo cual lograrían acelerar el efecto euforizante (6).

Clonazepam es ignorado como tratamiento del status en la mayor parte de las guías clínicas anglosajonas. Sin embargo, en su forma endovenosa es el medicamento de elección en clínicas europeas (7). La administración intrarrectal de una ampolla para uso endovenoso en niños, en dosis de 0,1 mg/kg peso, permite alcanzar niveles terapéuticos dentro de los 20 minutos. En adultos, una dosis de 0.02 mg/kg peso permitió alcanzar niveles terapéuticos entre los 10 y los 30 minutos. Dooley et al (1998) hacen referencia específicamente a la posibilidad de moler un comprimido corriente y disolverlo en agua de la llave para aplicación intrarrectal, dando la información como un hecho ampliamente conocido, pero sin mencionar literatura específica al respecto (8). Otros autores se centran en los resultados obtenidos por administración intrarrectal de la preparación parenteral (9,10).

La vía intranasal para el manejo de status se recomienda utilizando una preparación de clonazepam especialmente diseñada con ese objetivo (11). Se ha descrito además el uso de tabletas orodispersables, susceptibles de ser aplicadas entre la encía y la mejilla, en dosis de 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg o 2 mg, con muy buen resultado (12). Lamentablemente, la probabilidad de disponer de estas preparaciones en una comunidad muy pequeña es prácticamente nula. No hemos encontrado literatura médica respecto a la administración de comprimidos normales por vías bucal o intranasal. Sin embargo, sí se describen las prácticas de masticar el comprimido y la inhalación, en la literatura relativa a adicciones.

Alprazolam es una benzodiazepina cuya potencia antiepiléptica ha sido demostrada esencialmente en animales (13). French et al han demostrado su utilidad en el manejo de status epilepticus utilizando un sistema de vaporización o *staccato* (13,14). Obviamente esta posibilidad está descartada en las condiciones de pequeña comunidad aislada. Tendríamos el problema resuelto si contásemos con la forma de desintegración bucal, pero las probabilidades de encontrar esta presentación en una pequeña comunidad son ínfimas. Sin embargo, Scavone et al demuestran que, si se administra una tableta corriente por vía sublingual, se alcanzarán niveles terapéuticos dentro de unos 20 a 30 minutos (15). Ello nos da grandes esperanzas de que la absorción sea igualmente rápida (y por ende potencialmente eficaz) por vía intrabucal. No encontramos referencias directas al uso intrarrectal o intrabucal de los comprimidos corrientes, pero la literatura médica abunda en referencia al masticado y al *snorting*.

En conclusión: las tres benzodiazepinas más corrientemente utilizadas en Chile son útiles en el manejo del status epilepticus, pero la literatura médica se centra en presentaciones diferentes a los comprimidos comunes. La única alternativa directamente mencionada es la administración intrarrectal del polvo obtenido tras moler tabletas corrientes de clonazepam, disueltas en 3 mL de agua de la llave, en dosis de 0.1 mg/kg de peso para niños, y de 0.02 mg/kg de peso para adultos (8). Considerando las dosis de clonazepam prescritas habitualmente, parece razonable administrar dos miligramos por 50 Kg de peso.

Dado que las tabletas corrientes de alprazolam se absorben por vía sublingual (15), es razonable pensar que el polvo obtenido moliendo 1 o dos tabletas de alprazolam de 1 mg, disuelto en un pequeño volumen de agua (2 a 3 mL) puede ser también administrado por la boca (entre encía y mejilla). Por otra parte, la práctica de adictos de masticar los comprimidos para ace-

lerar su efecto euforizante nos permite suponer una absorción rápida (y, por ende, potencialmente eficaz en status) del polvo obtenido tras moler un comprimido de cualquiera de estos tres medicamentos, disuelto en agua y aplicado por vía intrabucal.

La técnica del *snorting* parece a primera vista inaplicable en pacientes inconscientes. Sin embargo, la aspiración por el paciente podría teóricamente reemplazarse por un soplo enérgico aplicado sobre las fosas nasales, para forzar el pasaje del polvo aplicado en ellas hacia los bronquios y a los alveolos pulmonares. Esta práctica constituiría una medida extrema, sin respaldo directo en la literatura referida al manejo de status, pero que permitiría alcanzar niveles sanguíneos rápidamente, por absorción alveolar.

DISCUSIÓN

Esta revisión analiza soluciones no convencionales -pero que podemos vernos obligados a ensayar- para el manejo inicial del status epilepticus en condiciones de aislamiento extremo. Obviamente, desde el punto de vista de la autoridad sanitaria y del Plan Nacional de Epilepsia, la solución es que toda localidad -por pequeña que sea- disponga en su botiquín de alguna de las benzodiazepinas más recomendadas (diazepam, midazolam, lorazepam) en su preparación EV, pues existe buena evidencia de la administración de las dos últimas por vía intranasal o intrabucal (incluso por personal no-entrenado). Debe disponerse, además, de un dispositivo adecuado para asegurar la administración intrarrectal, dado que es la vía de administración no parenteral más recomendada para diazepam. La otra condición esencial es que al menos un miembro de la comunidad tenga claras las grandes urgencias con riesgo vital comprometido (entre ellas, el status epilepticus), para saber a quién llamar o en dónde buscar las instrucciones necesarias para aplicar el tratamiento pertinente. Si cumplimos tales condiciones, estaremos cerca de hacer innece-

sarios los comentarios vertidos en este artículo.

Desde el punto de vista de la Liga Internacional contra la Epilepsia, la tarea es asumir que, lamentablemente, siempre –y aún más en condiciones de pandemia como la que vivimos– ocurrirán status epilépticos en las condiciones descritas. Ello nos impone el deber de recuperar y promover la adquisición del máximo de conocimiento, respecto a la mejor utilización posible de los tres medicamentos analizados. Ese conocimiento no nos lo ha proporcionado la industria farmacéutica, cuyo interés lógico es demostrar la superioridad de los medicamentos nuevos. Lo que necesitamos saber es si el medicamento dejado de lado era inútil o, simplemente, menos útil que la nueva presentación propuesta (en cuyo caso, la antigua puede ser todavía empleada como una solución de salvataje en condiciones extremas).

Además, es necesario recopilar información acerca de eventuales casos en que alguno de estos medicamentos haya sido empleado en las formas no convencionales descritas, solicitando que todos ellos sean informados, para permitir su tabulación y mejorar nuestra estimación de su utilidad potencial. O, incluso, promover investigaciones para poder responder las preguntas claves: ¿cuál es la farmacodinamia de las moléculas en cuestión en su presentación corriente, administradas por las diferentes vías posibles? Por otra parte, podría ser de gran ayuda el sistematizar la experiencia de adictos con el masticado de los comprimidos (sin tragarlos) o con la aspiración del polvo obtenido luego de molerlos.

El autor considera que el mejorar nuestro conocimiento en estos temas es particularmente urgente, en estos momentos en que la pandemia de COVID 19 amenaza con volver a perturbar seriamente el funcionamiento de las redes asistenciales; imponiéndonos, por otro lado, el deber de mejorar nuestras técnicas de telemedicina y de telecuidado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016; 16(1): 48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48
2. Galleguillos T, Risco L, Garay JL, González M, Melina A; Tendencia del uso de benzodiazepinas en una muestra de consultantes en atención primaria. *Rev Med Chile* 2003; 131: 535-540
3. Devilat M, Welch E, Valdés B, Demarta JB, Masfiero M. Diazepam por Vía Rectal en Niños con Crisis Epilépticas Rectal Administration of Diazepam in Seizures of Epileptic Children *Rev. Chil. Pediatr.* 1986; 57(3): 231-235.
4. Remy C, Jourdil N, Villemain D, Favel P, Genton P. Intrarrectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia* 1992; 33: 353-8.
5. Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2020; 61(3): 455-464. doi:10.1111/epi.16449
6. Krauss K, Naser A. Artículo de revisión Actualización en abuso de drogas por vía nasal. Update on drug abuse by nasal route. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2018; 78: 89-98.
7. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, Rossetti AO. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia.* 2015 Aug; 56(8): 1275-85. doi: 10.1111/epi.13056.
8. Dooley JM. Rectal Use of Benzodiazepines. *Epilepsia.* 1998; 39(Suppl. 1): S24-S27.
9. Klosterskov Jensen P, Abild K, Nøhr

- Poulsen M. Serum concentration of clonazepam after rectal administration. *Acta Neurol Scand.* 1983 Dec; 68(6): 417-20.
10. Rylance GW, Poulton J, Cherry RC, Cullen RE. Plasma concentrations of clonazepam after single rectal administration. *Arch Dis Child.* 1986; 61(2): 186-188. doi:10.1136/adc.61.2.186
 11. Schols-Hendriks MW, Lohman JJ, Janknegt R, Korten JJ, Merkus FW, Hooymans PM. Absorption of clonazepam after intranasal and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39(4): 449-451. doi:10.1111/j.1365-2125.1995.tb04476.x.
 12. Troester MM, Hastriter EV, Ng YT. Dissolving oral clonazepam wafers in the acute treatment of prolonged seizures. *J Child Neurol.* 2010 Dec; 25(12): 1468-72. doi: 10.1177/0883073810368312.
 13. French JA, Wechsler R, Gelfand MA, Pollard JR, Vazquez B, Friedman D, Gong LH, Kamemoto E, Isojarvi J, Cassella JV. Inhaled alprazolam rapidly suppresses epileptic activity in photosensitive participants. *Epilepsia.* 2019 Aug; 60(8): 1602-1609. doi: 10.1111/epi.16279.
 14. Reissig CJ, Harrison JA, Carter LP, Griffiths RR. Inhaled vs. oral alprazolam: subjective, behavioral and cognitive effects, and modestly increased abuse potential. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(5): 871-883. doi:10.1007/s00213-014-3721-0
 15. Scavone JM, Greenblatt DJ, Shader RI. Alprazolam kinetics following sublingual and oral administration. *J Clin Psychopharmacol.* 1987 Oct; 7(5): 332-4. PMID: 3680603.