

69

CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

A CORUÑA

17-19 OCT 24



EL DESAFIO DE LA ATENCIÓN FARMAURGENTE

Convulsiones inducidas por tóxicos

Yolanda Castellanos Clemente
Hospital Universitario de Fuenlabrada

SUMARIO

1. **Introducción**
2. **Tóxicos más frecuentemente implicados en la aparición de convulsiones.**
3. **Mecanismos de acción para la producción de convulsiones.**
4. **Estrategias de tratamiento**
 - Benzodiazepinas
 - Fármacos de segunda línea
5. **En la práctica**

INTRODUCCIÓN

- **CONVULSIONES** --> evento adverso comúnmente asociado a:
 - Toxicidad y retirada de medicamentos
 - Productos químicos
 - Toxinas ambientales.
- Un 10% de los casos de status epiléptico atribuibles a tóxicos.

"Tiempo es cerebro"

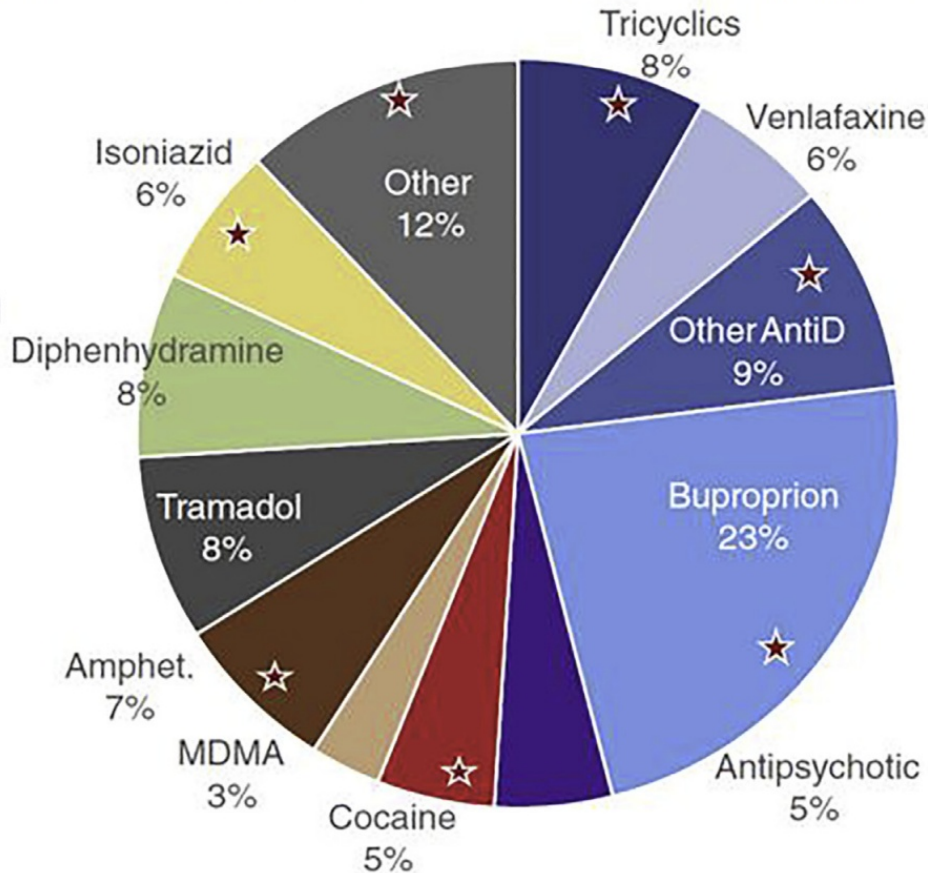
- T1 (tiempo a partir del cual estaríamos ante un EE) de 5 minutos para EE convulsivo, 10 minutos para EE focal y 15 minutos para EE de ausencias.
- T2 (tiempo a partir del cual se produce daño neuronal que puede ser irreversible) de 30 minutos para EE convulsivo, 60 minutos para EE focal y no definido para EE ausencias (10).

A Causes of SE



- Alcohol
- Drug induced
- Other

B drug induced seizures and status epilepticus



Mecanismos de acción de los tóxicos-convulsiones

- Estimulación de las vías excitatorias del SNC.
- Inhibición de las vías inhibitorias del SNC.
- Retirada de depresores del SNC a largo plazo.

Tóxicos emergentes

Mecanismos de acción de los tóxicos-convulsiones

ESTIMULANTES/ SIMPATICOMIMÉTICOS

- Cocaína
- Anfetaminas y fenetilaminas
- Catinonas sintéticas
- Bupropión y venlafaxina
- Cannabinoides sintéticos

Arritmias

AGONISTAS COLINÉRGICOS

- Organofosforados
- Pralidoxima/atropina

AGONISTAS GLUTAMATO

- Receptores NMDA.
- *Amanita muscaria*

Mecanismos de acción de los tóxicos-convulsiones

ANTAGONISTAS GABA

- AGONISTAS GABA-A:
benzodiazepinas,
barbitúricos.
- AGONISTAS GABA-B:
baclofeno.
- Isoniacida.
- Penicilinas, cefalosporinas,
carbapenems y fluoroquinolonas
- Flumazenilo
- Antidepresivos y antipsicóticos.

Piridoxina/barbitúricos

ANTAGONISTAS R. HISTAMINA-1

- Difenhidramina

ANTAGONISTAS ADENOSINA

- Teofilina

Hemodiálisis

1ª línea: BENZODIACEPINAS

De elección por **vía IV**, si acceso venoso.

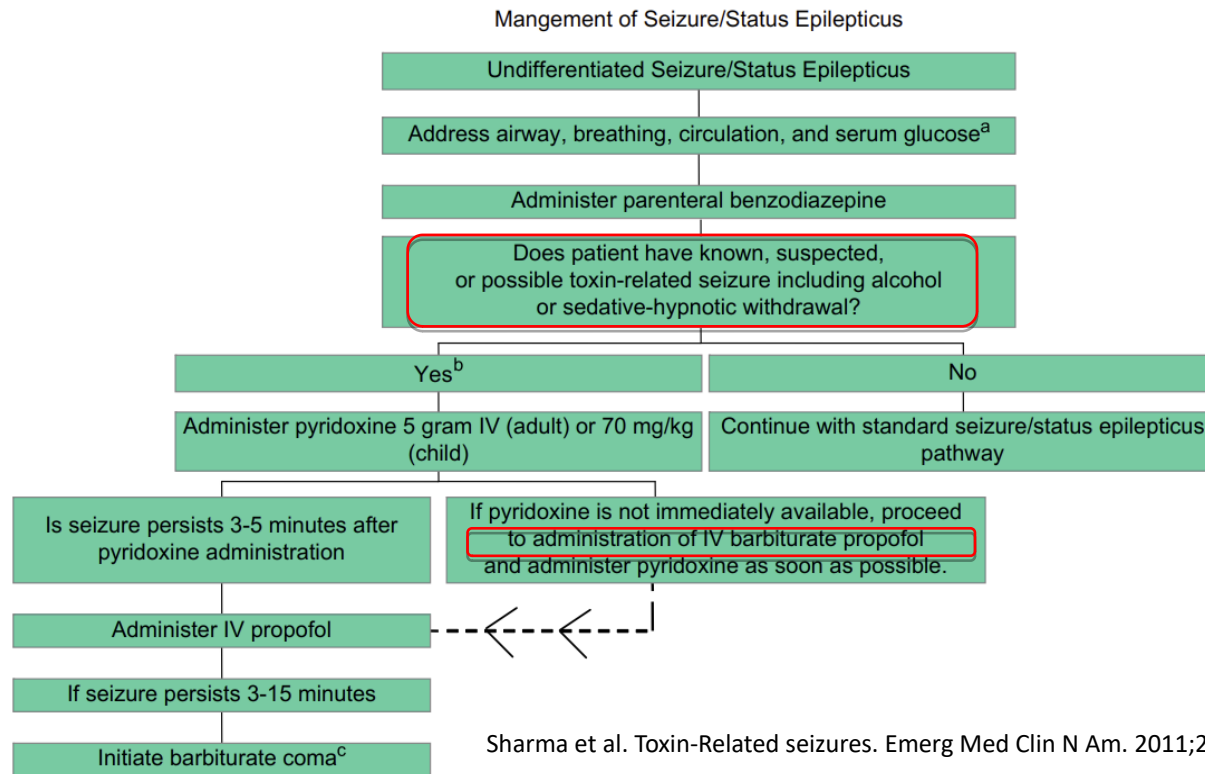
- **Diazepam IV (1A)**
 - Inicio de acción rápido (1-3 minutos)
 - Efecto poco duradero (10-30 minutos)
- **Clonazepam IV**
 - Inicio de acción más lento (3-10 minutos)
 - Efecto más duradero (12 horas)
- **Midazolam IV**

	Vía	Adulto
Clonazepam (CNZ) Amp 1mg/ml	IV Administrar por médico	1 mg iv bolo (máximo 0.5mg/min). Si es necesario se puede repetir un bolo pasados 5 minutos. Máximo 3mg
Diazepam (DZP) Amp 10mg/10ml Diluir 1mg/ml	IV Administrar por médico IM	5-10 mg iv bolo (máximo 5mg/min) (0,15mg/kg) Si es necesario se puede repetir hasta un máximo de 20mg (dosis total) 5mg (ancianos, < 50 kg)
Diazepam (DZP) Cánulas 5-10 mg	Rectal Médico, personal no sanitario	5 mg (ancianos, <40 kg) 10 mg (>40 kg) Puede repetir dosis pasados 10 minutos

BENZODIACEPINAS vía NO IV

- **Midazolam** vía intranasal (IN), oral, **IM**.
- Loracepam oral.
- **Diazepam** rectal.

Medicamentos anticrisis 2ª línea



EE generalizado convulsivo



**1-5
minutos**

- Canalización dos vías intravenosa
- Administrar benzodiazepinas por vía más rápida+
- MAC intravenoso dosis plenas (LEV ó PHT ó VPA ó LCS)

**5-30
minutos**

(Estatus establecido)

- Administrar BZD por vía más rápida (si no ha sido administrada)
- MAC intravenoso dosis plenas (LEV ó PHT ó VPA ó LCS)

**>30
minutos**

(Estatus refractario)

- Sedación
- Elección: Midazolam +/- ketamina
- Alternativas: propofol, barbitúricos



**>24
horas**

(estatus super-refractario)

- Añadir otras MACs dosis plenas
- Valorar inmunoterapia
- Valorar dieta cetogénica

Medicamentos anticrisis 2ª línea

A systematic review of second line therapies in toxic seizures

Meghan L. Fletcher^a, Preeyaporn Sarangarm^a , Jacob Nash^b, Susan C. Smolinske^b, Robert L. Alunday^c,
Steven A. Seifert^{b,d}  and Brandon J. Warrick^{b,d}

CLINICAL TOXICOLOGY
2021, VOL. 59, NO. 6, 451-456
<https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1894332>

- Existe poca bibliografía sobre el tratamiento secundario óptimo.
- Resultado principal: finalización y/o supresión de convulsiones por el fármaco de 2ª línea.
- Resultados secundarios relativos a morbilidad y mortalidad.

Medicamentos anticrisis 2ª línea

Table 2. Outcomes of included articles.

Study (n)	Messing, et al. (53) [8]	Knudsen, et al. (15) [9]	Thundiyil, et al. (121) [2]	Li, et al. (9) [10]	Cantrell, et al. (235) [11]	Lee, et al. (17) ^b [12]
1st line therapy (n)	Diazepam (—)	Diazepam (—)	Lorazepam (82) Diazepam (8) Midazolam (6) Phenobarbital (3)	Diazepam (9)	Not described	Lorazepam (11) Midazolam (11) Diazepam (1) Levetiracetam (1) Propofol (1)
2nd line therapy (n) ^a	Phenytoin (—) Phenobarbital (4)	Phenytoin (2)	Phenytoin (12) Phenobarbital (11) Propofol (2)	Phenobarbital (9) Valproate (2) Thiopental (3)	Propofol (235)	Levetiracetam (16) Fosphenytoin (1) Phenytoin (2) Propofol (1)
Primary outcome (n)	Termination (49)	Termination (15)	Termination (64)	Termination (5)	Termination (198)	Termination (11)
Morbidity/mortality outcome (n)	Recovered (49) Death (4)	Recovered (15)	Recovered (72) Vegetative state (48) Death (1)	Recovered (3) Neurologic sequelae (3) Death (3)	Recovered (219) Death (16)	Recovered (13) Neurologic sequelae (2) Vegetative state (1) Death (1)

^aIf order of treatment was not specifically discussed any non-benzodiazepine treatments were considered second line. ^bThe 17 patients with TCS who achieved seizure cessation secondary to benzodiazepines were not included in chart.

Propofol, barbitúricos, fenitoína, ácido valproico y levetiracetam.

- Resultado primario: 64% (301 pacientes).
- Recuperados (83%), secuelas neurológicas (1%), estado vegetativo (1%) y muerte (8,5%).

Levetiracetam

- Serie retrospectiva de casos de pacientes ingresados (N=34) por intoxicación aguda, con convulsiones y que recibieron levetiracetam.
- 50% EE generalizado convulsivo (GCSE) y 50% crisis tónico-clónicas generalizadas (TCS).
- Resultados principales: Cese de convulsiones activas o ausencia de recurrencia de convulsiones.
- Mediana de duración de tratamiento: 1,6 días (0-49 días).
- TCS (N=17): 100% cese de convulsiones con BZP. Levetiracetam como terapia supresora, 97% (16/17) libres de convulsiones durante ingreso hospitalario.
- GCSE (N=17): 65% (11/17) sin convulsiones con levetiracetam.
- 79% (27/34) recuperados.
- No efectos adversos obvios atribuibles a levetiracetam.

Análisis post hoc estudio ESSET

Treatment of Toxin-Related Status Epilepticus With Levetiracetam, Fosphenytoin, or Valproate in Patients Enrolled in the Established Status Epilepticus Treatment Trial



Zlatan Coralic, PharmD, BCPS*; Jaideep Kapur, MBBS, PhD; Kent R. Olson, MD; James M. Chamberlain, MD; Daniel Overbeek, MD;
Robert Silbergleit, MD

Annals of Emergency Medicine

Volume 80, no. 3 : September 2022

- Ensayo aleatorizado y ciego en el que levetiracetam 60 mg/kg (max. 4.500 mg), fosfenitoína 20 mg equivalentes de fenitoina (PE)/kg (max 1.500 mg PE) o ácido valproico 40 mg/kg (max 3.000 mg) fue administrado durante 10 minutos en EE refractario a benzodiazepinas.

Análisis post hoc estudio ESSET

- Incidencia del resultado primario de ausencia de convulsiones clínicamente aparentes y mejora de la capacidad de respuesta a los 60 minutos del inicio de la infusión del fármaco del ensayo, sin la necesidad de MAC adicionales (N=30 pacientes):
 - Levetiracetam 39% (5/13)
 - Fosfenitoína 44% (4/9)
 - Valproato 38% (3/8)
- No diferencias significativas en las tasas de resultados de seguridad (hipotensión grave, arritmia grave, éxitus).

En la práctica (I)

- Mujer de 69 años en tratamiento con cefepime.
- 4º día de tratamiento: alteración del estado mental.
- No alteraciones metabólicas. FG:70 ml/min/1,73 m2.
- Sospecha de crisis epilépticas no convulsivas.
- EEG: ondas trifásicas, altamente sospechosas de toxicidad medicamentosa, probablemente de cefepime.

¿Cuál de las siguientes medidas consideras la MÁS adecuada para el manejo de la neurotoxicidad inducida por cefepima?

- a) Interrupción del tratamiento con cefepima.
- b) Hemodiálisis.
- c) Medicamentos anticrisis de segunda línea.
- d) Benzodiazepinas.

Table 2. Features of CIN.

Risk factors	Clinical presentation	EEG patterns	Management
<ul style="list-style-type: none"> - Renal impairment - Advanced age - Critical illness - Overdose - Altered blood-brain barrier 	<ul style="list-style-type: none"> Altered mental status Myoclonus Aphasia Agitation Seizures 	<ul style="list-style-type: none"> Tri-phasic waves Generalized slowing Multifocal sharp waves non-convulsive seizures Myoclonus 	<ul style="list-style-type: none"> Cefepime discontinuation Cefepime-free interval with dose reduction Hemodialysis Benzodiazepine

CIN: cefepime-induced neurotoxicity, EEG: electroencephalogram.

Otros MAC

En la práctica (II)

¿Cuál de las siguientes medidas consideras la **MENOS** adecuada en el manejo de la intoxicación aguda por tramadol?

- a) Naloxona.
- b) Benzodiazepinas.
- c) Fenitoína.
- d) Emulsión lipídica

- Naloxona
- Benzodiacepinas



An initiative of the ABIM Foundation

The American College of Medical Toxicology and
The American Academy of Clinical Toxicology



Ten Things Physicians and Patients Should Question

6

Don't use phenytoin or fosphenytoin to treat seizures caused by drug toxicity or drug withdrawal.

With rare exceptions, phenytoin is ineffective for convulsions caused by drug or medication toxicity. Phenytoin has been demonstrated to be ineffective for the treatment of isoniazid-induced seizures and withdrawal seizures and may potentially be harmful when used to treat seizures induced by theophylline or cyclic antidepressants. First-line treatment of toxin-induced seizures and withdrawal seizures is benzodiazepines, followed by additional medications that act through agonism at the GABA A receptor, such as barbiturates.



Effects of Intravenous Lipid Emulsion Administration in Acute Tramadol Poisoning: A Randomized Controlled Trial

Amir Hossein Behnoush, MD, MPH,^{*,1} Nafiseh Alizadeh, PHD,^{†,1} Mahdi Emami,[‡] Elham Bazmi, PHARM D, PHD,[§] Yousef Alimohamadi, PHD,^{||} and Behnam Behnoush, MD[¶]

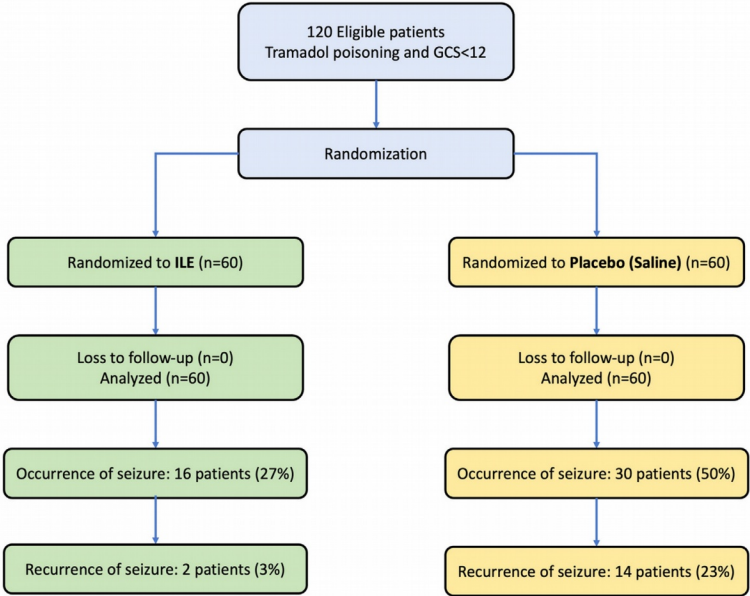


Table 2. Comparison of Vital Signs, Glasgow Coma Scale, Duration of Hospitalization, and Rate of Complications Between the Intervention and Control Groups 12 and 24 h after Admission

Variable	Intervention Group (n = 60)	Control Group (n = 60)	p Value
12 h after admission			
GCS score, median (IQR)	12 (10–13)	10 (8–12)	0.03
SBP (mm Hg), mean (SD)	120.8 (10.2)	129.9 (14.1)	0.04
DBP (mm Hg), mean (SD)	77.1 (15.2)	82.4 (9.6)	0.58
PR (beats/min), mean (SD)	108.3 (15.5)	102.2 (22.8)	0.13
Respiratory depression, n (%)	6 (10)	10 (16)	0.28
24 h after admission			
GCS score, median (IQR)	14 (11–15)	12 (9–14)	0.02
SBP (mm Hg), mean (SD)	123.4 (11.0)	131.0 (9.6)	0.03
DBP (mm Hg), mean (SD)	78.9 (8.9)	85.4 (6.2)	0.04
PR (beats/min), mean (SD)	119.6 (19.9)	115.1 (75.8)	0.21
Respiratory depression, n (%)	2 (3.3)	6 (10)	0.14
Duration of hospitalization (days), median (IQR)	2 (1–3)	4 (4–6)	< 0.01
Occurrence of seizure, n (%)	16 (27)	30 (50)	< 0.01
Recurrence of seizure, n (%)	2 (3)	14 (23)	< 0.01
Pneumonia, n (%)	8 (13)	14 (23)	0.16
Rhabdomyolysis, n (%)	2 (3)	10 (17)	0.01

Ideas clave

- Benzodiazepinas a dosis máxima indicada, en función del tóxico y siempre que se toleren.
- Potenciación de la vía gabaérgica (barbitúricos/propofol) frente a MAC clásicos.
- Más común el uso de levetiracetam (etiología de las convulsiones no sea aparente, facilidad de administración, etc.).
 - Necesidad de estudios prospectivos.
- No se recomienda la utilización de fenitoína en este contexto.
- Necesidad de tratamiento adyuvante en función del toxíndrome a tratar.



A CORUÑA
17-19 OCT 24

Gracias por su atención

yolanda.castellanos@salud.madrid.org

69

**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

