

Epilepsia y Anestesia

Marcus Vinícius Mulatinho Maranhão, TSA¹, Eni Araújo Gomes², Priscila Evaristo de Carvalho²

Resumen: Maranhão MVM, Gomes EA, Carvalho PE – Epilepsia y Anestesia.

Justificativa y objetivos: La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica de las más frecuentes. Aunque la anestesia para portadores de epilepsia sea más frecuente en neurocirugía, ese grupo de pacientes necesita la anestesia de la misma forma que la población en general, para diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Este artículo pretendió abordar los aspectos de más interés para el anestesiólogo sobre la conducta perioperatoria a ser seguida con el paciente epiléptico sometido a la anestesia para procedimientos no neuroquirúrgicos.

Contenido: Abordamos aspectos relevantes de fisiopatología, clasificación y diagnóstico de la epilepsia; terapéutica anticonvulsiva e interacciones con fármacos anestésicos; tratamiento quirúrgico y dieta cetogénica; efectos pro y anticonvulsivos de los fármacos utilizados en anestesia; evaluación preoperatoria, conducta intra y postoperatoria en el paciente epiléptico, como también el diagnóstico y la terapéutica de las convulsiones perioperatorias.

Conclusiones: En el manejo perioperatorio del paciente epiléptico, es importante para el anestesiólogo identificar el tipo de epilepsia; la frecuencia, la gravedad y los factores desencadenantes de las crisis epilépticas; el uso de fármacos anticonvulsivos y las eventuales interacciones con los fármacos utilizados en anestesia; la presencia de una dieta cetogénica y estimuladora del nervio vago y sus implicaciones en la técnica anestésica. Es esencial también, el conocimiento de las propiedades pro y anticonvulsivas de los fármacos utilizados en la anestesia, minimizando así el riesgo de la actividad convulsiva en el intra y en el postoperatorio. En resumen, es importante trazar el diagnóstico y realizar el tratamiento de las crisis convulsivas perioperatorias, minimizando el nivel de morbimortalidad.

Descriptor: ENFERMEDADES, Neurológicas: epilepsia.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(2): 124-136] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, que puede convertirse en progresiva con relación a los disturbios cognitivos, frecuencia y gravedad de los eventos críticos, caracterizada por crisis epilépticas recurrentes¹.

La epilepsia es tan antigua como lo es la propia humanidad. Fue descrita por primera vez hace cerca de 3 mil años en Acadiano, Mesopotamia (actual Irak). Las crisis convulsivas se atribuían al Dios de la Luna. En los comienzos del siglo XVII, William Gilbert describió el fenómeno eléctrico responsable de la epilepsia, descartando la teoría mística y sobrenatural. La palabra *epilepsia* deriva del verbo griego *ēpilamvanein* (ataque, convulsión)².

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, siendo superada solamente por el accidente vascular cerebral³. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La incidencia de esa patología varía de acuerdo con la edad, sexo, raza, tipo de síndrome epiléptico

y condiciones socioeconómicas. En los países desarrollados, la prevalencia de la epilepsia está en torno de un 0,5% de la población. En los países en desarrollo, cerca del 1,5% al 2% de la población. En los Estados Unidos, existen de los millones de personas con epilepsia y 300 mil de ellos son niños con una edad por debajo de los 14 años⁴. Existen pocos estudios sobre la prevalencia y no hay estudios publicados sobre la incidencia de la epilepsia en Brasil. Se cree que en nuestro país, se diagnostiquen a cada año, unos 340 mil nuevos casos de epilepsia, existiendo ya 1,8 millón de pacientes con epilepsia activa, y que por lo menos 9 millones de personas ya presentaron la crisis epiléptica alguna vez en la vida⁵⁻⁶. En los países desarrollados, la curva de incidencia de la epilepsia por edad muestra un predominio en niños y ancianos y en los países en desarrollo revela una mayor incidencia en los adultos jóvenes, hecho ese que probablemente refleje las diferencias etiológicas. Mientras que en los países desarrollados predominan los disturbios del desarrollo y las epilepsias idiopáticas en la infancia (o sea, epilepsias provenientes de la susceptibilidad genética), los procesos degenerativos y vasculares de la tercera edad en los países en desarrollo, las causas infecciosas, parasitarias y los traumatismos craneoencefálicos contribuyen con un porcentaje significativo de los casos^{1,4}. Se hace más frecuente en pacientes del sexo masculino y en las clases socioeconómicas más bajas⁷. Es importante enfatizar que la presencia de epilepsia se eleva en los niños portadores de retraso mental, parálisis cerebral, autismo, alteraciones psiquiátricas o de comportamiento. Aproximadamente un 30% de los niños con autismo pueden presentar diferentes tipos de crisis epilépticas durante la adolescencia⁴.

El paciente epiléptico presenta una mayor mortalidad por muerte súbita inesperada, estado del mal epiléptico y un ele-

Recibido de la Asignatura de Farmacología del Instituto de Ciencias Biológicas (ICB) da Universidade de Pernambuco (UPE); Servicio de Anestesiología de Hospital Universitario Oswaldo Cruz – CET/SBA del Hospital da Restauração, Hospital Getúlio Vargas y Hospital Universitario Oswaldo Cruz.

1. Profesor de Farmacología del ICB de la UPE; Anestesiólogo del Hospital Universitario Oswaldo Cruz; Corresponsable por el CET/SBA de los Hospitales da Restauração, Getúlio Vargas e Universitario Oswaldo Cruz; Miembro da Comisión de Instrucción y Entrenamiento/SBA
2. Graduándose en el Curso de Medicina de la UPE

Artículo sometido el 28 de junio de 2010.
Aprobado para su publicación el 20 de octubre de 2010.

Dirección para correspondencia:
Dr. Marcus Vinícius M. Maranhão
Rua Manuel Bernardes 134/702
Madalena
50710-350 – Recife, PE, Brasil
E-mail: gabriel.n@uol.com.br

vado índice de suicidio⁴. La enfermedad se caracteriza por un estado de hiperactividad de las neuronas y circuitos cerebrales, capaces de generar descargas eléctricas sincronizadas, pudiendo manifestarse de formas diversas, desde descargas interictales electroencefalográficas hasta brotes prolongados con crisis epilépticas o, en casos más graves, asumiendo la forma del estado del mal epiléptico, condición caracterizada por crisis epilépticas aisladas prolongadas o por crisis repetidas en intervalos cortos. La descarga interictal corresponde en el nivel celular, a las descargas paroxísticas sincronizadas de determinada población neuronal, representadas por brotes potenciales de acción¹.

FISIOPATOLOGÍA

Las descargas neuronales excesivas y sincronizadas que caracterizan el fenómeno epiléptico, pueden originarse en apenas un punto del hemisferio cerebral (crisis focales), o en un área más extensa que involucre a los dos hemisferios cerebrales (crisis generalizadas). Las crisis focales pueden, con la propagación de la descarga, transformarse en crisis secundariamente generalizadas. Esas descargas neuronales excesivas y sincronizadas son provocadas por un estímulo excitatorio, mediado principalmente por el glutamato (principal neurotransmisor excitatorio), o por la falta de la inhibición mediada por el GABA (ácido gamaaminobutírico), un neurotransmisor inhibitorio. Las crisis generalizadas envuelven circuitos talámicos en la generación de descargas difusas, bilaterales y sincronizadas, mientras que las crisis focales envuelven parte de uno o de ambos hemisferios cerebrales. La lesión celular y las consecuencias perjudiciales generalizadas, provienen del influjo de iones de calcio durante la fase de despolarización y activación de los receptores de aminoácidos excitatorios, promoviendo la necrosis celular aguda y la muerte celular apoptótica a largo plazo, confirmando así el daño celular excitotóxico¹.

CLASIFICACIÓN

Aunque existan diversas clasificaciones de las crisis epilépticas, la clasificación clínica más utilizada es la propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (Cuadro 1)⁹.

Las crisis focales (parciales) son aquellas cuyas manifestaciones clínicas indican el involucramiento de una región del hemisferio cerebral¹. Las crisis focales pueden, junto con la propagación de las descargas, evolucionar para una crisis tónico-clónica generalizada. Es a lo que se le llama crisis focal con generalización secundaria¹. Las crisis focales pueden ser clasificadas en:

Parciales simples: en ese grupo, el fenómeno epiléptico es representado por auras. Entre ellas, están las crisis sensitivas (parestias, dolor y sensaciones viscerales), visuales, auditivas, olfativas y gustativas. La conciencia se preserva^{1,9}.

Parciales complejas: consisten en alucinaciones multisensoriales que configuran experiencias e incluyen fenómenos perceptivos afectivos y neumónicos con ilusiones y alu-

Cuadro 1 – Clasificación de las Crisis Epilépticas.

Crisis parciales
Parcial simple
Parcial compleja
Crisis generalizadas
Crisis de ausencia típica
Crisis de ausencia atípica
Crisis mioclónicas
Crisis tónico-clónicas
Crisis tónicas
Crisis clónicas
Crisis atónicas
Estado del mal epiléptico

cinaciones, cuya cualidad es similar a la de las experiencias cotidianas, sin embargo, reconocidas por el individuo como algo que ocurre fuera del contexto real y que a veces son vividas de forma extraordinaria. La conciencia se compromete^{1,9}.

En las crisis generalizadas, las manifestaciones clínicas indican un involucramiento de los dos hemisferios cerebrales desde el inicio, y las descargas electroencefalográficas son bilaterales. Como en las crisis generalizadas, el sistema reticular ascendente es rápidamente acometido por las descargas y la conciencia siempre se compromete^{1,9}. Las crisis generalizadas pueden ser clasificadas en:

- Crisis de ausencia típica (pequeño mal): consisten en breves episodios de comprometimiento de la conciencia, acompañados de manifestaciones motoras muy discretas, como automatismos orales y manuales, parpadeos, aumento o disminución del tono muscular y señales autonómicas. Duran cerca de 10 a 30 segundos y se inician y terminan abruptamente, ocurriendo, en general, varias veces al día. Se desencadenan por la hiperventilación, activación de tal forma importante que la no observación de la crisis clásica durante la hiperventilación durante tres a cinco minutos, debe poner en tela de juicio ese diagnóstico. Las ausencias pueden manifestarse apenas con el comprometimiento de la conciencia, con discretos componentes clónicos, tónicos o atónicos, con automatismos o con fenómenos autonómicos como por ejemplo, la incontinencia de esfínteres (ausencias enuréticas)^{1,9}.
- Crisis de ausencias atípicas: en esas crisis, el comprometimiento de la conciencia es menor, el inicio y el término son menos abruptos y el tono muscular se muestra a menudo alterado. No las desencadenan la hiperpnea^{1,9}.
- Crisis mioclónicas: se caracterizan por contracciones musculares súbitas y breves, que se parecen a descargas eléctricas. Pueden afectar la musculatura facial, el tronco, la extremidad, el músculo o el grupo muscular, y pueden ser generalizadas, ocurriendo de forma aislada o repetida. Las crisis mioclónicas frecuentemente se dan después de la privación del sueño, del despertar o del adormecer^{1,9}.

- Crisis tónico-clónicas (gran mal): se caracterizan por la pérdida súbita de la conciencia, con la contracción tónica y después clónica de los cuatro miembros, apnea (puede conllevar a la hipoxemia), incontinencia de esfínteres, sialorrea y mordedura de la lengua, durante cerca de un minuto. En la fase de contracción tónica, el aire puede ser expulsado a través de la glotis cerrada, lo que resulta en el grito epiléptico. El período posconvulsivo se caracteriza por una confusión mental, cefalea, somnolencia, náuseas y dolor muscular, síntomas que pueden ser vistos aisladamente o en asociación ^{1,9,10}.
- Crisis tónica, clónica y atónica: puede ocurrir una pérdida de la conciencia, con el componente tónico o clónico como se describe anteriormente, principalmente en niños. Las crisis atónicas también han sido descritas ⁹.
- Crisis continuas generalizadas (estado del mal epiléptico): caracterizadas por convulsiones continuas o repetidas sin recuperación o con recuperación incompleta de la conciencia. Las crisis convulsivas duran por lo menos 30 minutos, y se pueden extender hasta 48 horas, presentando entre cuatro a cinco convulsiones por hora. Se trata de una emergencia médica, que puede llegar a ser fatal. La mortalidad a veces ronda el 20%. Con la progresión de las convulsiones, la actividad muscular esquelética queda reducida y la actividad convulsiva podrá ser evidente apenas a través del electroencefalograma. Los efectos respiratorios del estado del mal epiléptico incluyen la inhibición de los centros respiratorios, y la actividad de la musculatura esquelética no coordinada con el compromiso de la ventilación. La actividad autonómica anormal puede causar broncoconstricción. Exige un tratamiento inmediato para evitar el riesgo de lesión cerebral ^{1,9-12}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la epilepsia se basa en una historia clínica, en la descripción de la actividad convulsiva por quien la tuvo, un examen físico (búsqueda de hallazgos focales) y hallazgos encefalográficos ⁴.

Las alteraciones no específicas como la cefalea, alteraciones del humor, letargia y contractura mioclónica, son el aviso para algunos pacientes sobre la existencia de una crisis convulsiva inminente, horas antes de que ocurra. Esos síntomas prodrómicos son diferentes del aura, que puede preceder por pocos segundos o minutos a la convulsión generalizada y que forma parte de la crisis epiléptica. En la mayoría de los pacientes, las crisis ocurren de forma imprevisible, sin ninguna relación con la postura o la actividad. Pero a veces, sin embargo, las crisis se dan en determinadas situaciones, como en el sueño, o relacionadas con factores predisponentes externos, como la falta de sueño, falta de alimentación, el estrés, la menstruación, la ingestión o abstinencia al alcohol

y el uso de fármacos. La fiebre y los procesos infecciosos no específicos pueden desencadenar crisis convulsivas en pacientes epilépticos. En pocos pacientes, las convulsiones pueden ser provocadas por estímulos específicos, como la televisión que parpadea (epilepsia fotosensible), música o la lectura ⁹.

El examen físico entre las crisis convulsivas en la epilepsia idiopática, no arroja anormalidades, pero en el período posictal inmediato, puede ser observada una respuesta del extensor plantar ⁹.

En las crisis parciales, el diagnóstico diferencial deberá ser realizado con ataque isquémico transitorio, ataque de agresividad y ataque de pánico ⁹. En las crisis generalizadas, el diagnóstico diferencial deberá ser hecho con síncope, arritmias cardíacas, isquemia del tronco cerebral y pseudoepilepsia (provenientes de enfermedades psiquiátricas) ⁹.

Las dosificaciones sanguíneas y la punción céfalo-raquídea, raramente son necesarias para el diagnóstico de la epilepsia, excepto cuando se sospecha de alteraciones electrolíticas, hepatopatías, neoplasias malignas, enfermedades infecciosas o exposición a toxinas, aunque esa conducta no sea un consenso ^{4,9}. Algunos autores consideran importante, en la evaluación inicial, la realización del hemograma, glicemia, test de función hepática y renal y serología para la sífilis. Los niveles séricos de prolactina y creatinquinasa aumentan significativamente después de las crisis tónico-clónicas en la mayoría de los pacientes ⁹.

La tomografía computadorizada o la resonancia nuclear magnética está indicada para pacientes con señales y síntomas neurológicos focales, crisis focales o hallazgos electroencefalográficos de una crisis focal. Algunos neurólogos indican exámenes de rutina de imagen para todos los pacientes en la evaluación inicial de una crisis convulsiva ⁹.

En niños, los exámenes de neuroimagen de emergencia se hacen cuando ocurre un déficit posconvulsivo o la alteración del estado mental que no desaparece rápidamente. Los exámenes de neuroimagen pueden ser realizados por elección en aquellos pacientes en que no existe una causa determinada para la crisis focal o en lactantes que presenten una crisis convulsiva no febril ⁴.

Las alteraciones epileptiformes electroencefalográficas son esenciales en el diagnóstico y en la conducta terapéutica en el paciente epiléptico ⁸. Se trata de un método diagnóstico sencillo y barato que determina las manifestaciones fisiológicas de la excitabilidad cortical anormal asociadas a la epilepsia. El EEG muestra tres tipos de información: confirmación de la actividad eléctrica anormal, el tipo de crisis epiléptica y la ubicación del foco convulsivo. La especificidad es alta, entre un 78% a un 98%. Sin embargo, la sensibilidad es baja, rondando los 25% a los 26%. Eso ocurre porque el EEG analiza solamente las capas superficiales de la corteza cerebral. La corta duración del EEG de rutina es una de las razones por las cuales apenas un 50% del EEG inicial muestra descargas epileptiformes ⁴. En general, el EEG se hace después de 48 horas o más de haber surgido la crisis convulsiva, aunque hay pruebas más recientes que revelan que investigaciones dentro de las primeras 24 horas pueden mostrar más descargas

interictales¹³. Preferentemente, el EEG deberá ser realizado durante el sueño, y durante la estimulación luminosa e hiperventilación, porque determinados tipos de convulsión se dan bajo esas condiciones¹⁴.

Otros exámenes utilizados en el diagnóstico de la epilepsia incluyen vídeo EEG, resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography* – PET) y tomografía por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography* – SPECT).

TRATAMIENTO

Aproximadamente un 10% de la población presenta un solo episodio convulsivo durante la vida. En esa situación, la utilización de anticonvulsivos no está indicada. Después del apareamiento de una segunda crisis convulsiva, el diagnóstico de epilepsia se confirma iniciándose la rutina del tratamiento con fármacos antiepilépticos⁴.

La elección del anticonvulsivo debe hacerse de acuerdo con el tipo de crisis, la eficacia y los efectos colaterales, y siempre que sea posible, utilizada en monoterapia, o sea, el objetivo del tratamiento farmacológico es el control de las convulsiones sin efectos colaterales^{1,4,15}. Es importante destacar, que la mayoría de los efectos adversos de los anticonvulsivos es dosis dependiente, eso significa que la disminución de la dosis del fármaco reduce la intensidad de los efectos colaterales, sin necesidad de suspender el fármaco⁴. La prescripción adecuada del anticonvulsivo requiere el conocimiento de la farmacocinética del fármaco. Debemos tener en cuenta que, una vez que se haya instituido la terapéutica farmacológica, el anticonvulsivo solo logrará el equilibrio metabólico después de un período de por lo menos cuatro vidas medias, tiempo necesario para obtener la saturación tisular¹. La monitorización de los niveles sanguíneos de los antiepilépticos es raramente necesaria, porque los niveles sanguíneos de los fármacos no se correlacionan consistentemente con la toxicidad clínica o con el control clínico de las convulsiones. La suspensión de los antiepilépticos puede ser considerada si no hay convulsiones y después de dos años de haber empezado la terapéutica farmacológica, con excepción de los pacientes neonatos, en los que la terapéutica podrá ser suspendida después de 2 semanas de la última crisis convulsiva. El riesgo de recurrencia de las crisis convulsivas es elevado en pacientes con lesión estructural, anormalidades electroencefalográficas, inicio de las crisis convulsivas en la adolescencia, alteraciones neurológicas, y en la epilepsia severa, necesitando múltiples medicaciones o cuando el fármaco se suspende de manera repentina. Generalmente, el pronóstico en el tratamiento de la epilepsia es bueno. Cerca de un 70% de los pacientes controlan las crisis por aproximadamente cinco años y un 50% logran suspender la medicación de anticonvulsivo sin la recidiva de las crisis⁴. A continuación, haremos un resumen de la farmacología de los principales anticonvulsivos, haciendo hincapié en la indicación, en el mecanismo de acción, en los efectos adversos y en las interacciones medicamentosas.

Fenobarbital: es un barbitúrico de larga duración, efectivo contra todos los tipos de epilepsias, excepto la generalizada primaria no convulsiva. A pesar de ser muy barato, presenta efectos cognitivos y comportamentales que limitan su uso en el tratamiento de la epilepsia, considerada de segunda línea en el tratamiento de la epilepsia^{1,10,15}. El fenobarbital ejerce su efecto antiepiléptico al modular la acción postsináptica del ácido gamaminobutírico (GABA_A), un neurotransmisor inhibitorio, y también por el bloqueo del efecto postsináptico excitatorio inducido por el glutamato, principalmente los mediados por la activación del receptor (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) AMPA. La acción gabaérgica provoca un aumento de la duración de abertura de los canales de cloro, generando la hiperpolarización neuronal, limitando la actividad y aumentando el umbral convulsivo^{1, 15,16}. Los principales efectos adversos incluyen la sedación, la depresión, la hiperactividad (en niños), confusión (en ancianos), alteraciones cutáneas, anemia megalobástica, osteomalacia, nistagmo, ataxia, deposición anormal de colágeno (contractura de Dupuytren), dependencia, tolerancia y pequeño índice terapéutico^{4-5,8,10,16,25}. El fármaco, como también otros barbitúricos, puede precipitar la crisis de porfiria¹⁰. Las malformaciones congénitas pueden ocurrir cuando el fenobarbital se administra de forma crónica en el embarazo. Pueden ocurrir también, la alteración en la coagulación y la hemorragia en el neonato. La interacción del fenobarbital con otros fármacos proviene de la inducción de las enzimas microsomal hepática por el fenobarbital, que puede persistir durante 30 días después de la suspensión del fármaco lo que exacerba el metabolismo hepático de muchos fármacos liposolubles, tales como los anticonvulsivos, contraceptivos orales, betabloqueantes, corticosteroides, digoxina, antiinflamatorios no hormonales y anticoagulantes^{10,15,17}. La inducción enzimática provocada por el fenobarbital, puede aumentar la biotransformación y la toxicidad de los anestésicos inhalatorios, siendo preferible utilizar el isoflurano¹⁷.

Ácido valproico: es un ácido carboxílico (ácido 2-propilpentanoico) efectivo en todas las epilepsias primarias generalizadas y en todas las epilepsias convulsivas. Es menos efectivo en el tratamiento de la epilepsia parcial no convulsiva^{1,15}. El ácido valproico es un débil inhibidor de dos sistemas enzimáticos que dejan inactivo la GABA: el GABA transaminasa y la succinato semialdehído deshidrogenasa. Existen algunas pruebas de que el fármaco puede potenciar la acción del GABA por una acción postsináptica¹⁰. Ese fármaco también actúa limitando, de manera sostenible y repetitiva, el gatillo neuronal, a través de los canales de sodio voltaje dependiente, impidiendo la generación de brotes del potencial de acción que constituye el sustrato microfisiológico de la neurona epiléptica^{1,15}. Los efectos adversos del fármaco incluyen temblor, aumento de peso, dispepsia, náuseas y vómitos, anorexia, alopecia, edema periférico, encefalopatía (debido al aumento de los niveles séricos de amonio), teratogenicidad, agranulocitosis, anemia aplásica, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad (principalmente en niños con edad inferior a los 2 años), y alteraciones plaquetarias que pueden conllevar al sangramiento y a la pancreati-

tis^{4,8,10,15}. El ácido valproico puede desplazar a la fenitoína y el diazepam de sus regiones de conexión proteica, resultando en el aumento de la actividad farmacológica de esos fármacos. Además de eso, es un inhibidor enzimático, conllevando a una lentitud en el metabolismo de la fenitoína. Con la utilización crónica de ese fármaco, la concentración plasmática del fenobarbital aumenta cerca de un 50%, probablemente debido a la inhibición de las enzimas del microsoma hepático¹⁵.

Felbamato: normalmente se usa en el tratamiento de adultos que presenten epilepsia parcial aislada o epilepsia generalizada secundaria. En los niños, se usa en la terapéutica de la epilepsia parcial o generalizada asociada al síndrome de Lennox-Gastaut^{10,15}. El mecanismo de acción, aunque no esté completamente elucidado, parece estar relacionado con la disminución en la corriente del ión de sodio (bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente), aumento de los efectos inhibitorios del GABA y bloqueo de los receptores N-metil-D-aspartato¹⁵. Presentan, como efectos adversos, insomnio, anorexia, náusea, cefalea, irritabilidad, anemia aplásica y efectos hepatotóxicos^{4,15,10}. Se indica la monitorización a través del hemograma y de los test de función hepática¹⁵. El felbamato interactúa con otros anticonvulsivos¹⁰. En el caso de que el fármaco se use en asociación con la fenitoína, la carbamazepina o el ácido valproico, la dosis de esos fármacos deberá ser reducida entre 20% a 30%, para prevenir efectos tóxicos¹⁵.

Fenitoína: es un fármaco efectivo en el tratamiento de las epilepsias parcial y generalizada^{10,15}. Presenta un elevado índice terapéutico. La fenitoína regula la excitabilidad neuronal y por tanto, la propagación de la actividad convulsiva a partir del foco convulsivo por el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente y eventualmente, en el transporte de calcio a través de la membrana neuronal^{10,15,16}. El efecto estabilizador en la membrana celular es relativamente selectivo para la corteza cerebral, aunque también se extiende a los nervios periféricos. Además del efecto sobre el flujo de iones, la fenitoína actúa sobre los sistemas de segundo mensajero calmodulina y nucleótidos cíclicos¹⁵. Los efectos colaterales de la fenitoína incluyen nistagmo, diplopía, mareos (disfunción del vestíbulo cerebelar), ataxia, náuseas y vómitos, hiperplasia de la encía, depresión, anemia megaloblástica, somnolencia, agranulocitosis, anemia aplásica, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, hiperglucemia, hepatotoxicidad, pancreatitis, acné, piel áspera, hirsutismo, teratogenicidad y contractura de Dupuytren^{4,8,10,15,16}. Si se administra crónicamente durante el embarazo, puede causar malformaciones congénitas¹⁵. La fenitoína puede inducir al metabolismo oxidativo de varios fármacos liposolubles, como la carbamazepina, ácido valproico, etosuximida, anticoagulantes y corticosteroides^{15,16}. Los pacientes tratados con ese fármaco presentan concentraciones plasmáticas disminuidas de tiopental, propofol, midazolam, opioides y bloqueantes neuromusculares adespolarizantes^{8,17}.

Fosfenitoína: es un profármaco de la fenitoína, presentando las mismas propiedades farmacológicas. Su principal indicación es en el reemplazo de la fenitoína venosa en el tratamiento del estado del mal epiléptico¹⁸.

Carbamazepina: se usa en el tratamiento de la epilepsia parcial convulsiva y no convulsiva, como también en la neuralgia de los nervios trigémino y glossofaríngeo, en los disturbios del humor bipolar y el síndrome de abstinencia alcohólica^{10,15}. La carbamazepina altera la conductancia iónica al sodio, y tiene un efecto estabilizador de la membrana^{15,16}. Como efectos adversos, presenta sedación, diplopía, mareos, y neutropenia. También náuseas, somnolencia, diarrea, ictericia, oliguria, hipertensión, arritmias cardíacas, hiponatremia, agranulocitosis, anemia aplásica, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico^{4,8,10,15,16}. Además de acelerar su propio metabolismo, la carbamazepina exacerba la oxidación hepática y la conjugación de otros fármacos liposolubles. Las interacciones más corrientes son con los contraceptivos orales, haloperidol, ácido valproico, teofilina, etosuximida, clonazepam, fenobarbital, corticosteroides, anticoagulantes y fármacos antipsicóticos^{10,15,16}. Los fármacos que inhiben el metabolismo de la carbamazepina pueden aumentar su toxicidad e incluyen la cimetidina, propoxifeno, diltiazem, verapamil, isoniazida y eritromicina^{10,15,16}. Debido a su potente efecto inductor enzimático, la carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de tiopental, propofol, midazolam, opioides y bloqueantes neuromusculares no despolarizantes^{10,17}. Existe el riesgo de una hepatotoxicidad después de la anestesia con halotano, enflurano y posiblemente con el sevoflurano¹⁷.

Oxcarbazepina: se desarrolló para evitar la formación del metabolito epóxido de la carbamazepina, responsable por muchos efectos tóxicos del fármaco¹⁰. Posee una acción bloqueante de los canales de sodio voltaje dependiente. En general, se tolera mejor que la carbamazepina. Los efectos adversos más comunes son la sedación, mareo, cefalea, amnesia, ataxia, diplopía, depresión, insomnio, ansiedad, náuseas y vómito, diarrea, hiponatremia, acné, alopecia y urticaria^{8,10}. Exhibe menos alteraciones farmacocinéticas, no induciendo al metabolismo de otros fármacos antiepilépticos¹⁰.

Lamotrigina: actúa estabilizando los canales de sodio voltaje sensibles y previniendo la liberación de glutamato y aspartato^{10,15,16}. Ese fármaco posee un amplio espectro de actividad y se muestra efectivo cuando se usa aisladamente o en combinación, en pacientes adultos que presentan epilepsia generalizada o parcial y en niños con el síndrome de Lennox-Gastaut^{10,15}. Sus efectos adversos son: mareos, diplopía, temblores, insomnio, agresividad, ataxia, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, cefalea, náuseas, vómito y discrasias sanguíneas^{4,8,10,15,16}. La lamotrigina induce al sistema microsomal hepático, acelerando el propio metabolismo. El ácido valproico lentifica el metabolismo de la lamotrigina, aumentando su vida media de eliminación¹⁵.

Gabapentina: se usa en el tratamiento de la epilepsia parcial y en la crisis parcial generalizada, como también en el tratamiento de varios síndromes dolorosos, como la eritromelalgia, distrofia simpática refleja y dolor neuropático¹⁵. El mecanismo de acción no se conoce bien, y parece actuar cuando se conecta con los receptores específicos en el cerebro, inhibiendo la corriente de sodio voltaje dependiente, además

de aumentar la acción del GABA^{4,15}. Los principales efectos adversos del fármaco son la sedación, diplopía, mareos, ataxia, alteraciones cutáneas, aumento de peso, náuseas y leucopenia^{8,10,15}.

Primidona: se metaboliza en el fenobarbital y en otro metabolito activo, como la feniletilmalonamida. La eficacia del fármaco es parecida con el fenobarbital, aunque menos tolerada^{4,10,15,16}. Las reacciones adversas incluyen cansancio, depresión, psicosis, disminución de la libido, alteraciones cutáneas, leucopenia, trombocitopenia y lupus eritematoso sistémico^{8,10}. El uso crónico del fármaco aumenta el metabolismo del enflurano, halotano y probablemente del isoflurano¹⁷.

Clonazepam: en general, se asocia con otros fármacos. Es un fármaco que solo se debe escoger en la crisis mioclónica¹⁵. Se conecta con los receptores GABA_(A) en el cerebro, potenciando la transmisión inhibitoria mediada por el GABA, la cual aumenta la conductancia al ión-cloro, debido a un aumento en la frecuencia de apertura de los canales de cloro, conllevando a la hiperpolarización celular e inhibición del gatillo neuronal^{4,15-16}. Los efectos adversos del fármaco incluyen alteraciones de la personalidad, manifestada como disturbios del comportamiento, incluyendo hiperactividad, irritabilidad y dificultad de concentración especialmente en niños. La depresión puede darse en los ancianos. La sialorrea y el aumento de la secreción brónquica pueden ser frecuentes en niños. Si el fármaco se suspende repentinamente puede ocurrir actividad convulsiva generalizada^{8,15-16}.

Etosuximida: es el fármaco por elección para el tratamiento de las crisis de ausencia (pequeño mal). Actúa disminuyendo la conductancia en los canales de calcio voltaje dependiente en las neuronas talámicas^{10,15-16}. Los efectos adversos del fármaco incluyen náusea, anorexia, vómito, letargia, agitación, cefalea, somnolencia, mareos, ataxia, fotofobia agranulocitosis, anemia aplásica, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico y raramente, depresión de la médula ósea^{8,10,15-16}.

Topiramato: es un fármaco antiepiléptico utilizado inicialmente como fármaco adyuvante para las crisis parciales¹⁰. Algunos estudios adicionales sugieren su eficacia también en la monoterapia y en las crisis tónico-clónicas generalizadas, como también en el síndrome de Lennox-Gastaut¹⁰. El fármaco actúa por medio de múltiples mecanismos, tales como el bloqueo de un subtipo de receptor del glutamato no NMDA, potenciación de la acción del GABA y bloqueo de los canales de sodio^{4,10,16}. Los efectos colaterales son el mareo, nerviosismo, disturbios cognitivos, ataxia, depresión, diarrea, glaucoma, pérdida del apetito y del peso, parestesias y desarrollo de litiasis renal^{4,8,10,16}. Los pacientes tratados con topiramato deberán ser acompañados desde el punto de vista clínico y laboratorio, en el preoperatorio, para la detección de acidosis metabólica asintomática, que puede devenir con el uso crónico del fármaco¹⁹.

Levetiracetam: Se usa para el tratamiento de las crisis parciales, como adyuvante o en la monoterapia¹⁰. En general se tolera bien. El mecanismo de acción del fármaco no se ha determinado aún, aunque algunos estudios recientes muestran que el fármaco se conecta con la proteína A2(SV2A),

relacionada con la liberación del glutamato en la vesícula sináptica^{16,20}. Los efectos colaterales más comunes son: la somnolencia, astenia, mareos, ataxia, amnesia, depresión, ansiedad, anorexia, diarrea, dispepsia, alteraciones cutáneas y pancitopenia^{8,10}. Presenta poco riesgo de interacciones medicamentosas¹⁰.

Tiagabine: está indicado en la terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales. Los ensayos clínicos comprueban una eficacia del fármaco en la tónico-clónica generalizada cuando se asocia con otros anticonvulsivos¹⁰. El mecanismo de acción del fármaco consiste en el bloqueo de la recaptación del GABA^{10,16}. Los efectos colaterales más frecuentes son los mareos, astenia, somnolencia, ansiedad, náuseas, nerviosismo, temblores, dolor abdominal y las alteraciones cognitivas^{8,10,16}.

Zonisamida: fármaco antiepiléptico de amplio espectro utilizado en la terapia adyuvante de las crisis parciales y secundariamente generalizado. También se ha mostrado eficaz en el control de las crisis tónico-clónicas generalizadas, mioclónicas y en el síndrome de Lennox-Gastaut. Presenta múltiples mecanismos de acción. Ejerce su efecto farmacológico por el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente, inhibiendo también la corriente de calcio a través de los canales tipo T. El fármaco presenta efecto en la síntesis, liberación y degradación de diversos neurotransmisores, como el glutamato, GABA, dopamina, serotonina y acetilcolina, lo que aumenta la inhibición sináptica. Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, aunque ese efecto no esté correlacionado con la actividad antiepiléptica. Los efectos adversos incluyen sedación, astenia, diplopía, hipo-hidrosis, alteraciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, mareos, cefalea, ataxia, anorexia, agitación, irritabilidad y nefrolitiasis²¹. Puede causar acidosis metabólica. Aunque no existan síntomas, es necesario evaluar los niveles séricos del bicarbonato antes, periódicamente y después del tratamiento,²².

OTRAS TERAPÉUTICAS

ACTH y corticosteroides: en niños con el síndrome de West, el uso del ACTH y corticosteroides está bien establecido. El mecanismo de acción no se conoce muy bien, y se cree que exista un efecto sobre la modulación colinérgica o serotonérgica²³. Es importante que el anestesiólogo conozca los efectos adversos de los corticosteroides que pueden influir en la conducción de la anestesia e involucrar a múltiples sistemas orgánicos. Esos efectos incluyen irritabilidad, síndrome de Cushing, disturbios hidroelectrolíticos (hipocalemia), intolerancia a la glucosa, dilatación de los ventrículos cerebrales, aumento del líquido cefalorraquídeo, hipertensión, cardiomiopatía y sepsis^{4,23}.

Dieta cetogénica: Una terapia alternativa para la epilepsia refractaria en niños y adolescentes es la dieta cetogénica, que consiste en una dieta rica en grasas y pobre en carbohidratos y proteínas, conllevando a la cetosis y a la producción de beta-hidroxibutirato, que tendría un efecto antiepiléptico, probablemente debido al aumento de las reservas cerebrales

de energía ^{4,23,24}. Esa dieta parece actuar mejor en las crisis generalizadas (crisis de ausencia y mioclónicas), pero cualquier tipo de crisis puede beneficiarse con esa especie de terapéutica ²³. La cetosis conlleva a la acidosis metabólica, que puede exacerbarse por productos que contengan carbohidratos. Es importante evitar soluciones en la premedicación que contengan glucosa, como también soluciones intravenosas que contengan dextrosa, y que pueden causar disminución en los niveles plasmáticos de cetonas y el aumento en el riesgo de convulsiones ⁴. Los niños con dieta cetogénica, podrán ser sometidos a la anestesia general con seguridad. Generalmente, aunque los niveles séricos de glucosa no se alteren, el pH y los niveles séricos del bicarbonato deberán ser monitorizados a cada 2 ó 3 horas, incluso durante los procedimientos de corta duración, para evitar la acidosis metabólica grave ^{4,25}.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico está indicado en el caso de la epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico. El tratamiento quirúrgico incluye lobectomía frontal, resección cortical focal, calostomía (sección al nivel del puente por donde pasan las fibras que conectan un hemisferio cerebral con el otro), hemisferectomía y colocación de estimulador del nervio vago ²⁶.

El estimulador del nervio vago se constituye por un cable bipolar de dos electrodos que envuelve el nervio vago izquierdo, en el nivel cervical, y por un generador implantado en el subcutáneo de la región infraclavicular ²⁶⁻²⁷. Estudios laboratoriales sugieren que ese aparato aumenta la liberación de noradrenalina en el *locus cerules*, ampliando el umbral convulsivo. Los efectos adversos más comunes con el uso de ese equipo son las alteraciones en la voz y dolor en la faringe. En el paciente portador de estimulador del nervio vago sometido a procedimiento quirúrgico, el equipo deberá ser evaluado antes y después de la cirugía. Es importante enfatizar que esos pacientes corren el riesgo de aspiración, debido a la posibilidad de disfunción laringofaríngea durante la estimulación del nervio vago. Aunque no existan relatos de interferencias electromagnéticas con la utilización del bisturí eléctrico y del desfibrilador externo, esos aparatos pueden dañar los electrodos y el generador del estimulador del nervio vago. Cuidados similares tienen que ser tomados con los portadores de marcapaso cardíaco. Durante la activación del estimulador del nervio vago en pacientes con apnea obstructiva del sueño, puede ocurrir una obstrucción de las vías aéreas. Con la asociación del efecto residual de la anestesia y la activación del estimulador del nervio vago, podrá ocurrir la obstrucción de las vías aéreas en el postoperatorio en pacientes portadores de apnea obstructiva del sueño. El acceso venoso central del lado del estímulo del nervio vago, deberá ser evitado. El cuello tiene que ser puesto en una posición neutra, para evitar el estiramiento o el desplazamiento de los electrodos ²⁸.

CONDUCTAS ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE EPILÉPTICO

Fármacos anestésicos y epilepsia

Hidrato de cloral: ese fármaco se usa para inducir al sueño durante la realización del EEG, y promover la sedación en la medicación preanestésica en los niños. Este fármaco ha demostrado tener propiedades anticonvulsivas ^{4,29}. Por vía oral, el promedio de la latencia del fármaco para inducir al sueño es de 40 minutos, mientras que para generar la sedación, su inicio de acción es imprevisible variando de 30 a 60 minutos. Se le considera un fármaco seguro, aunque se hayan relatado casos de muerte y lesión neurológica grave ³⁰. Existe el riesgo de la depresión respiratoria e hipoxemia, principalmente en pacientes de riesgo para obstrucción de las vías aéreas como por ejemplo, el síndrome de Down, apnea obstructiva del sueño o posteriormente a la amigdalectomía. Otros efectos adversos incluyen náusea, vómito, agitación, sudoración, mareos y fallos en la sedación ^{4,29,31,32}.

Benzodiazepínicos: presentan una actividad anticonvulsiva. Sin embargo, los benzodiazepínicos pueden causar cortos períodos de actividad convulsiva y al EEG en pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut, una forma de epilepsia de difícil tratamiento en los niños ^{8,33-34}. Los benzodiazepínicos son utilizados habitualmente en el tratamiento de las crisis convulsivas agudas ⁴. El efecto antiepileptico de los benzodiazepínicos proviene de su acción potenciadora de la transmisión inhibitoria mediada por el GABA_(A), aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro y conllevando a la hiperpolarización neuronal ^{8,33}. El midazolam posee una potente actividad anticonvulsiva, siendo utilizado habitualmente en el tratamiento del estado del mal epiléptico principalmente en niños ^{8,35-36}. Como ya vimos, el clonazepam es efectivo para la prevención y el tratamiento de las crisis convulsivas, principalmente en las crisis mioclónicas en niños. Algunos fármacos antiepilepticos poseen un importante efecto sedativo, como el fenobarbital y la carbamazepina, que tienen la capacidad de potenciar los efectos de los agentes anestésicos y otros depresores del sistema nervioso central ^{8,37}.

El flumazenil puede desencadenar la crisis convulsiva en pacientes en tratamiento con benzodiazepínicos o que recibieron ese fármaco como parte de la medicación preanestésica, debido a su antagonismo competitivo ³⁸⁻³⁹. En pacientes epilépticos sometidos al procedimiento bajo anestesia local y sedación con diazepam, ha sido relatado que el uso de flumazenil para revertir la sedación del benzodiazepínico provocó convulsiones generalizadas y coma ⁴⁰. A causa de su efecto proconvulsivo, el flumazenil deberá ser utilizado con cautela en pacientes epilépticos ⁴¹.

Propofol: pese a los resultados conflictivos de la literatura, existen evidencias clínicas de que el propofol tiene un efecto anticonvulsivo, siendo considerado un fármaco seguro para la sedación, inducción y para el mantenimiento de la anestesia general en niños y adultos ^{4,833-34,42}. En pacientes con epilepsia, el apareamiento de convulsiones de origen epiléptica con el uso del propofol es extremadamente raro y ocurre a menu-

do en la recuperación de la anestesia ⁴². La actividad antiepiléptica del propofol tal vez esté relacionada con la inhibición pre y pos sináptica de los canales de cloro mediados por el GABA ⁸. El propofol puede causar movimientos anormales, como opistótonos, mioclonías tanto en pacientes epilépticos como en pacientes sanos, pero esas alteraciones parecen no tener relación con la actividad epiléptica ⁴³⁻⁴⁵. El propofol es una alternativa eficaz para el tratamiento de las crisis convulsivas refractarias a los antiepilépticos habituales y en los casos del estado del mal epiléptico ⁴⁶⁻⁴⁸.

Etomidato: el etomidato parece presentar una actividad anticonvulsiva en dosis elevadas ^{33,49} y una característica proconvulsiva en dosis clínicas usuales ^{33,50-54}, por lo que se recomienda evitar su uso en pacientes epilépticos ^{4,8,34}.

Cetamina: aunque existan relatos sobre la propiedad anticonvulsiva de la cetamina, principalmente cuando se asocia a fármacos con actividad gabaérgicas (benzodiazepínicos y propofol), en casos refractarios de la terapéutica usual ^{33,55,56,57,58,59}, en la mayoría de las pruebas clínicas, ha quedado demostrado que la cetamina, usada en dosis usuales, presenta un importante potencial epiléptico ^{33,54,60} y debe ser evitada en pacientes epilépticos ^{4,834,61}.

Droperidol: no produce una neuroexcitabilidad ni induce a convulsiones en epilépticos, pudiendo ser utilizado con seguridad en esos pacientes ^{4,54}.

Dexmedetomidina: la sedación observada con la dexmedetomidina al EEG evidencia un estándar similar al estadio II del sueño. No presenta efectos pro o anticonvulsivos, y ha venido siendo utilizada exitosamente en niños autistas para la realización de EEG ^{4,62}. La dexmedetomidina ha sido utilizada con seguridad en pacientes adultos para la cirugía de epilepsia, permitiendo un adecuado mapeo del foco epiléptico y la consiguiente resección ⁶³⁻⁶⁴. Por lo tanto, la dexmedetomidina puede ser utilizada con seguridad en el paciente epiléptico.

Clonidina: la acción de la clonidina en pacientes epilépticos es controvertida. Existen relatos de que el fármaco reduce el umbral convulsivo en pacientes epilépticos (efecto proconvulsivo) ⁶⁵⁻⁶⁷. Otros autores utilizaron el fármaco en pacientes autistas (epilepsia presente en un 50% de los pacientes), para la sedación y posterior realización de EEG, concluyendo que no hubo un efecto sobre el EEG. Además, es fácil de ser administrada, el tiempo de sedación es corto y genera una sedación de buena calidad ⁶⁸. En los animales de experimento, la clonidina no presentó actividad proconvulsiva o anticonvulsiva en las convulsiones inducidas por lidocaína ⁶⁹. Por tanto, hasta hoy, no hay pruebas clínicas suficientes que contraindiquen el uso de la clonidina en los pacientes epilépticos.

Barbitúricos: los barbitúricos, con excepción del metohexital, presentan una importante actividad anticonvulsiva al EEG ⁴, siendo su utilización considerada segura en la inducción de la anestesia en pacientes epilépticos, y también en el tratamiento del estado del mal epiléptico ^{8,34}.

Opioides: la meperidina presenta un efecto neuroexcitatorio, que se atribuye a su metabolito normeperidina. Clínicamente, se caracteriza por temblores, mioclonías y convulsiones ^{8,34,70}. En las dosis habitualmente utilizadas como fármaco coadyuvante de la anestesia general o regional, parece segu-

ra en el paciente epiléptico. Sin embargo, en situaciones en las cuales puede haber una acumulación de normeperidina, como el uso prolongado (analgesia controlada por el paciente), uso de anticonvulsivos (fenitoína y fenobarbital) y fenotiazínicos (clorpromazina), pacientes con insuficiencia renal, neoplasia maligna avanzada y anemia falciforme, el fármaco puede causar convulsiones, y no debe ser usado en los pacientes epilépticos ⁷⁰.

La morfina no presenta un efecto proconvulsivo cuando se utiliza por vía venosa, pudiendo ser utilizada con seguridad en pacientes epilépticos. Pero se observaron convulsiones tónico-clónicas cuando se usó el fármaco por vía epidural en pacientes epilépticos ^{8,70}.

Con relación a los derivados fenilpiperidínicos (fentanil, alfentanil, remifentanil y sulfentanil), existen diversos relatos de que la administración de esos fármacos causa movimientos tónico-clónicos, aunque en muchos de esos artículos, no se haya realizado la monitorización por el EEG, por lo que no se puede confirmar si esos movimientos provienen de una actividad convulsiva, o si en verdad representan mioclonías o rigidez de la musculatura esquelética ^{57,70}. En otros estudios con monitorización del EEG, no hubo correlación entre esos movimientos tónico-clónicos y la actividad convulsiva ⁷⁰. Sin embargo, existen relatos de actividad epiléptica al EEG bajo el uso del fentanil, alfentanil y remifentanil. Esos fármacos pueden ser útiles en la ubicación del foco epiléptico ⁷¹⁻⁷³. Por tanto, se recomienda evitar la utilización de dosis elevadas o la administración rápida de opioides del grupo fenilpiperidínico en pacientes epilépticos ⁸. Es importante enfatizar que puede haber una interacción farmacocinética entre los opioides fenilpiperidínicos (principalmente el fentanil) y los fármacos anticonvulsivos, conllevando a una mayor necesidad de administrar opioides durante la anestesia ⁷⁴.

Óxido nítrico: aunque el óxido nítrico posea efectos excitatorios en el sistema nervioso central, el potencial epiléptico del fármaco es muy bajo y puede ser utilizado con seguridad en pacientes epilépticos ^{4,8,34,70}.

Halotano: la mayoría de los trabajos publicados demuestra que el halotano presenta un potente efecto anticonvulsivo, pudiendo ser utilizado con seguridad en pacientes epilépticos. Sin embargo, existen relatos de convulsiones asociadas al uso del halotano ^{34,75-76}.

Enflurano: puede desencadenar una actividad epileptiforme al EEG y crisis convulsivas, especialmente en concentraciones superiores a 2 CAM junto con la hipocapnia, estimulación táctil, visual o auditiva, y se debe evitar en pacientes epilépticos ^{8,34,70,75,77-78}.

Isoflurano: aunque existan relatos de potencial epileptogénico con el uso de isoflurano ⁷⁹, la mayoría de los estudios demuestra un potente efecto anticonvulsivo de ese fármaco que incluso se usa en el tratamiento del estado del mal epiléptico ⁸⁰ y seguramente, en pacientes epilépticos ^{4,8,34,70,75}.

Sevoflurano: la actividad epileptiforme del sevoflurano ha sido estudiada exhaustivamente ⁵⁷. Una revisión de 30 estudios evaluó la correlación entre el uso del sevoflurano y las alteraciones epileptiformes en el EEG y/o presencia de movimientos convulsivos en pacientes portadores o no de epilep-

sia. La incidencia de esas alteraciones varió de 0 a 100%. La profundidad de la anestesia con el sevoflurano y/o la presencia de hiperventilación (hipocapnia), fueron factores de riesgo para el surgimiento de esa actividad excitatoria del sistema nervioso central. Los autores de esta revisión recomiendan evitar ese fármaco en concentraciones superiores al 1,5 CAM en pacientes epilépticos, como también en presencia de la hipocapnia⁸¹.

Desflurano: aunque existan pocos estudios al respecto, no hay pruebas de que el desflurano presente una actividad epileptiforme, incluso cuando se usan altas concentraciones o en presencia de la hipocapnia, habiendo sido incluso administrado en el tratamiento del estado del mal epiléptico y en pacientes epilépticos, con seguridad^{8,82-83}.

Bloqueantes neuromusculares

Algunos fármacos antiepilepticos tienen una acción depresora en la liberación de acetilcolina en la unión mioneural⁸. La fenitoína y la carbamazepina, cuando se usan crónicamente, reducen la duración de la acción de algunos bloqueantes neuromusculares, como el rocuronio⁸⁴⁻⁸⁵, pancuronio⁸⁶, vecuronio⁸⁷, y el cisatracurio⁸⁸, debido al aumento del metabolismo hepático de esos fármacos. A diferencia del atracurio⁸⁹⁻⁹⁰ y el mivacurio⁹¹, que no dependen de la metabolización hepática para su eliminación, no presentan una reducción en el tiempo de acción. La administración aguda de fenitoína potencia el bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio, por un mecanismo desconocido⁹². Aunque la laudenosina, un metabolito del atracurio, pueda presentar en los animales de experimento una actividad epileptiforme al EEG y en concentraciones más elevadas crisis convulsivas⁹³, es poco probable que en las dosis usuales utilizadas en anestesia, esos efectos se puedan observar. Con relación a la succinilcolina, verificamos un pequeño aumento en su duración de acción, en pacientes tratados crónicamente con fármacos antiepilepticos, factor irrelevante desde el punto de vista clínico⁹⁴. En virtud de las interacciones medicamentosas entre los fármacos antiepilepticos y los bloqueantes neuromusculares, se recomienda la monitorización intraoperatoria del bloqueo neuromuscular⁸.

Anticolinesterásicos: no se ha observado actividad epileptiforme en el EEG o crisis convulsivas después de la administración de inhibidores de la colinesterasa, durante la anestesia en pacientes portadores de epilepsia^{8,34}.

Anticolinérgicos: la atropina, la escopolamina y el glicopirrolato pueden ser utilizados con seguridad en el paciente epiléptico⁸.

Anestésicos Locales: los anestésicos locales poseen propiedades proconvulsivas y anticonvulsivas debido al efecto estabilizador de la membrana. En pequeñas dosis, los anestésicos locales reducen el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, como también la actividad eléctrica cerebral y actúan como anticonvulsivos, sedativos y analgésicos, mientras que en dosis elevadas actúan como un fármaco proconvulsivo, reduciendo el umbral convulsivo en la corteza cerebral, amígdala e hipocampo, lo que conlleva a convulsiones generaliza-

das^{34,95}. La toxicidad sistémica relacionada con la anestesia regional es la causa de crisis convulsivas en aproximadamente 5/10.000 pacientes, y puede ser observada incluso con los anestésicos locales de uso más reciente. Es más frecuente con el uso de la bupivacaína y en las técnicas de anestesia regional en que se usan grandes dosis de anestésicos locales, como la anestesia epidural y caudal^{8,95-97}.

Un estudio retrospectivo realizado en 335 pacientes portadores de diferentes tipos de epilepsia, y sometidos a la anestesia regional, mostró que 24 pacientes (6%), presentaron crisis convulsivas en el período perioperatorio. En 19 pacientes, las crisis convulsivas provinieron de enfermedad epiléptica, sin relación con el uso del anestésico local. En los cinco pacientes restantes, no pudo ser descartado el efecto tóxico sistémico proveniente del uso de anestésico local. Un aspecto interesante del estudio, es que las crisis convulsivas fueron más frecuentes en los pacientes que habían presentado crisis epilépticas con menos de una semana del procedimiento quirúrgico realizado, y que utilizaban como fármaco anticonvulsivo la fenitoína. Como el umbral convulsivo parece quedar reducido en el paciente con crisis convulsiva reciente, es importante estar preparado para tratar una eventual crisis convulsiva en esos pacientes cuando se utilizan anestésicos locales en el perioperatorio⁹⁸.

MANEJO ANESTÉSICO EN EL PACIENTE EPILÉPTICO

Evaluación preoperatoria y medicación preanestésica

En el manejo perioperatorio del paciente epiléptico y siempre que sea posible, es importante hacer un control adecuado de la enfermedad, siendo imprescindible una revisión cuidadosa de la historia clínica, principalmente en lo que concierne a la evolución de la enfermedad, factores desencadenantes de las crisis convulsivas (ayuno, estrés, privación del sueño, alcoholismo y fármacos), como también la presencia de comorbidades y su tratamiento^{4,8}. Se debe investigar el retraso mental, la hipotonía y los factores de riesgo para la aspiración y obstrucción de las vías aéreas⁴.

Se recomienda una evaluación preoperatoria por parte del neurólogo responsable del paciente, principalmente en el caso de que se verifiquen alteraciones recientes en la evolución de la enfermedad^{8,57}.

Los anticonvulsivos deben ser utilizados hasta el día de la operación, inclusive en las embarazadas y en los niños⁸.

Es importante conocer los efectos adversos de los anticonvulsivos, como también la posibilidad de interacciones farmacológicas con los agentes anestésicos⁴.

La dosificación plasmática de los fármacos antiepilepticos no debe ser realizada de manera sistemática, a no ser cuando hayan ocurrido modificaciones recientes en la posología del fármaco o en el caso del apareamiento de una insuficiencia renal o hepática, arritmias y alteraciones electrolíticas⁸.

La medicación preanestésica se realiza usualmente, con el uso de un benzodiazepínico, siendo el midazolam el más utilizado, debido a su potente efecto ansiolítico y anticonvul-

sivo. Es importante enfatizar que algunos anticonvulsivos, como también la dieta cetogénica, pueden causar sedación e interactuar con los benzodiazepínicos.

CONDUCTA EN EL INTRAOPERATORIO

La monitorización del paciente epiléptico se basa en el tipo de procedimiento quirúrgico a ser realizado, como también en las condiciones clínicas del paciente. Los pacientes sometidos a grandes procedimientos quirúrgicos o que estén en condiciones clínicas graves, necesitan una monitorización invasiva. En la mayoría de los procedimientos, la monitorización básica es la adecuada.

La literatura muestra que la mayoría de los antibióticos betalactámicos presenta algún grado de actividad proconvulsiva en animales de laboratorio y en ensayos clínicos, probablemente debido a la inhibición de la respuesta inhibitoria pos-sináptica mediada por los receptores GABA_(A)⁹⁹. Sin embargo, la amplia utilización de esos fármacos en pacientes epilépticos en el perioperatorio, sin relatos de actividad epiléptica, parece demostrar que esos antibióticos pueden ser utilizados con seguridad en pacientes portadores de epilepsia.

En la inducción de la anestesia del paciente epiléptico, los fármacos más utilizados son el tiopental y los benzodiazepínicos y a pesar de sus efectos pro y anticonvulsivos, también el propofol. Debemos evitar el uso de la cetamina y del etomidato^{8,57}.

En el mantenimiento de la anestesia, el agente inhalatorio más utilizado por su potente efecto anticonvulsivo, es el isoflurano. El sevoflurano administrado en concentraciones inferiores a 1,5 CAM, y evitando la hiperventilación, parece seguro en el paciente epiléptico. El halotano y el desflurano pueden también ser utilizados con seguridad. El uso del óxido nítrico es controvertido, y el enflurano está contraindicado en ese tipo de paciente^{8,57}.

Aunque existan relatos de movimientos convulsivos con el uso de los opioides, esos fármacos, cuando se usan en bajas dosis y en una administración venosa lenta, presentan una baja frecuencia de crisis convulsivas. La meperidina, a través de su metabolito normeperidina, puede causar convulsiones, y debe ser evitada en pacientes epilépticos. El uso de opioides en el nuevo eje, raramente puede causar crisis convulsivas, lo que no contraindica su uso en el paciente epiléptico⁸.

En el manejo del intraoperatorio del paciente epiléptico, es importante evitar alteraciones que reduzcan el umbral convulsivo, como la hipoxia, hipotensión, hipocapnia e hiponatremia²⁸.

Las técnicas de anestesia regional pueden ser utilizadas con seguridad en el paciente epiléptico, sin embargo, debemos evaluar las alteraciones de la coagulación que eventualmente puedan sobrevenir con la administración de la mayoría de los fármacos antiepilépticos⁸.

CONDUCTA POSTOPERATORIA

Los fármacos anticonvulsivos deberán ser reiniciados lo más rápidamente posible en el postoperatorio, de acuerdo con el

tiempo de ayuno. Si el tiempo de ayuno es de 12-24 horas, no es necesario reemplazar la vía oral por la parenteral, y se debe reiniciar el tratamiento cuando la vía oral se desobstruya. En el caso del ayuno superior a 24 horas y si los fármacos anticonvulsivos de uso crónico utilizados por vía oral son la fenitoína o el fenobarbital, se reemplaza la vía enteral por la venosa, 2-3 veces al día⁸. Cuando no exista la presentación para uso parenteral con los fármacos anticonvulsivos utilizados por vía oral por el paciente, se puede sustituir momentáneamente esos fármacos por la fenitoína 3 mg.kg.día⁻¹ o el fenobarbital 2-3 mg.kg.día⁻¹ en 2-3 dosis por vía venosa⁸.

Después de la cirugía, y siempre que se pueda, debemos realizar la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos durante por lo menos 48 horas, porque existen importantes variaciones en el volumen aparente de la distribución, que están vinculadas con las proteínas plasmáticas, el metabolismo hepático y eliminación renal^{8,100}.

CONVULSIONES PERIOPERATORIAS EN EL PACIENTE EPILEPTICO

Las convulsiones de origen epiléptica son raras en el perioperatorio, y ocurren generalmente en la inducción y en la recuperación de la anestesia. Sin embargo, también pueden darse en las 72 horas después del postoperatorio⁵⁷.

Es importante recordar que los fármacos anestésicos que generalmente inducen la actividad epiléptica, raramente evolucionan en convulsiones en el perioperatorio⁵⁷, aunque exista una mayor propensión de que ocurran con más frecuencia en pacientes epilépticos que en los pacientes no epilépticos⁵⁷.

Las repercusiones de la anestesia general se evaluaron en 236 pacientes epilépticos de los dos sexos, con edad promedio de 21 años (variación de 1 mes a 84 años), sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, excluyendo los procedimientos neuroquirúrgicos y los exámenes neurológicos invasivos. Los procedimientos realizados incluían resonancia nuclear magnética (35,7%), procedimientos quirúrgicos (32,1%), otros exámenes de imagen de no resonancia nuclear magnética (16,9%), biopsias (12,1%) y procedimientos odontológicos (3%). Se detectó epilepsia parcial en un 70,7% de los pacientes, epilepsia generalizada en 27,1% y epilepsia de causa desconocida en 2,1%. Fueron evaluados 297 procedimientos bajo anestesia. Diez procedimientos fueron realizados bajo anestesia local o regional, uno bajo raquianestesia y los demás bajo anestesia general. Las convulsiones fueron observadas en un 6 (2%) de los pacientes, y la terapéutica venosa con benzodiazepínico solo fue necesaria en un paciente.

La actividad convulsiva se observó en la inducción de la anestesia (n = 1) o después del procedimiento antes de la recuperación de la anestesia general (n = 5). Cinco de los pacientes que presentaron crisis convulsivas tenían una edad inferior a los 18 años (promedio de 8 años = variación de 1 a 13 años). Cinco de los pacientes que presentaron crisis convulsivas tenían epilepsia refractaria y necesitaron varios

fármacos anticonvulsivos. Los fármacos utilizados en la anestesia general de esos pacientes incluían el sevoflurano, isoflurano, óxido nitroso, propofol, tiopental, cetamina, fentanil, atracurio, cisatracurio y vecuronio. Ninguno de los pacientes que recibieron anestesia local, regional o raquianestesia presentó actividad convulsiva. Este artículo demuestra que la incidencia de crisis convulsiva perioperatoria en paciente epiléptico es baja, no necesitando terapéutica anticonvulsiva en la mayoría de los pacientes. Es más frecuente en la población pediátrica y en los pacientes con epilepsia refractaria que necesitan varios fármacos anticonvulsivos ¹⁰¹.

Aunque el apareamiento de las crisis convulsivas en el perioperatorio sea baja, pueden ser graves si se extienden, conllevando a daños cerebrales por hipoxia, apnea postoperatoria prolongada con necesidad de ventilación mecánica y retardo al despertar de la anestesia. La actividad convulsiva puede perjudicar la regulación fisiológica de la actividad cardíaca y respiratoria. Aunque las convulsiones estén asociadas a la taquicardia y a la taquipnea, existen relatos de apnea y bradicardia seguidos de convulsión y por ende, de muerte súbita en pacientes epilépticos, probablemente debido a la inestabilidad autonómica, que causa arritmias cardíacas o edema pulmonar neurogénico ¹⁰¹⁻¹⁰².

En el caso del surgimiento de crisis convulsivas en el perioperatorio, la conducta inicial consiste en mantener la permeabilidad de las vías aéreas con una correcta ventilación, y proteger al paciente contra traumatismos provenientes de las convulsiones. Debemos realizar la monitorización con el uso del cardioscopio, presión arterial y oxímetro de pulso. Las convulsiones que duran menos de cinco minutos, normalmente no exigen tratamiento ^{4,8}.

En el caso de que las convulsiones persistan por más de 5 minutos, debemos utilizar un benzodiazepínico vía venosa. El fármaco preferente es el lorazepam, pero desdichadamente no está a disposición para uso parenteral en Brasil. En nuestro medio, la mejor alternativa es el diazepam (5-20 mg). Si las convulsiones continúan, se utiliza una segunda dosis del benzodiazepínico asociado a la fenitoína (20 mg.kg⁻¹, en 30 minutos). En caso de convulsiones refractarias, se pueden utilizar el fenobarbital (1,5 mg.kg⁻¹.minuto⁻¹ o 100 mg / 70 kg.minuto⁻¹ con una dosis máxima de 15 mg.kg⁻¹ ó 1.000 mg/70 kg), midazolam (0,1-0,3 mg.kg⁻¹ entre 2 a 5 minutos, seguido de infusión de 0,05-0,4 mg/kg/hora), propofol (1-2 mg.kg⁻¹ seguido de infusión de 2-10 mg.kg⁻¹.h⁻¹), tiopental (5-10 mg.kg⁻¹ en 10 minutos, seguido por infusión de 100-400 mg.h⁻¹), lidocaína (1,5-2 mg.kg⁻¹ entre 2 a 5 minutos, seguido de infusión de 2-3 mg.kg⁻¹.h⁻¹ por 12 horas), isoflurano (concentraciones de 0,5 - 1,5%) y cetamina (50-100 mg seguido de infusión de 50-100 mg.hora⁻¹) ^{8,57,103}.

Resumiendo, en el manejo perioperatorio del paciente epiléptico, es importante para el anestesiólogo en la evaluación preoperatoria, identificar el tipo de epilepsia, la frecuencia, la intensidad y los factores desencadenantes de las crisis epilépticas, el uso de fármacos anticonvulsivos y las eventuales interacciones con los fármacos utilizados en la anestesia, como también la presencia de otros tipos de tratamiento, como el estimulador de nervio vago y la dieta cetogénica y

sus implicaciones en la técnica anestésica. El anestesiólogo deberá conocer las propiedades pro y anticonvulsivas de los fármacos utilizados en la anestesia, minimizando el riesgo de la actividad convulsiva en el intraoperatorio. Como colofón podemos decir que, aunque sea un evento poco frecuente, es importante diseñar el diagnóstico y cuando sea pertinente, establecer el tratamiento de las crisis convulsivas perioperatorias, lo que posibilitaría una menor morbimortalidad en los pacientes epilépticos.

REFERENCIAS

- Yacubian EMT – Epilepsias, em: Nitrine R, Bacheschi LA – A Neurologia que Todo Médico Deve Saber. 2ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2008;235-256.
- Goldensohn ES – Historical Perspective, em: Engel Jr J, Pedley TA - Epilepsy: a Comprehensive Textbook, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;15-16.
- Porter RJ – Classification of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes, em: Engel Jr J, Pedley TA - Epilepsy: a Comprehensive Textbook. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;47-57.
- Ren WHP – Anesthetic management of epileptic pediatric patients. Int Anesthesiol Clin, 2009;47:101-116.
- Gallucci Neto J, Marchetti RL – Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. Rev Bras Psiquiatr, 2005;27:323-328.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Censo Demográfico. Sinopse preliminar, 2003. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>>.
- Hauser WA – Incidence and Prevalence, em: Engel Jr J, Pedley TA – Epilepsy: a Comprehensive Textbook, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;47-57.
- Pedroviejo V, Ayuso M, Jiménez A – Tratamiento anestésico del paciente adulto epiléptico no neuroquirúrgico. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2009;56:425-435.
- Aminof MJ – Nervous System Disorders, em: McPhee SJ, Papadakis MA – Current Medical Diagnosis and Treatment, 49th Ed, New York, McGraw Hill Lange, 2009;878-889.
- Arandas FS, Sena EP – Drogas Antiepilepticas, em: Silva P – Farmacologia, 7ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006;416-423.
- Kliemann FAD, Monte TL – Antiepilepticos, em: Fuchs FD, Wannmacher L – Farmacologia Clínica, 2ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998;332-347.
- Dierdorf SF, Walton JS - Rare and Coexisting Diseases, em Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Clinical Anesthesia, 6th, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2009;623-643.
- Smith SJ – EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;76(suppl 2):ii2-ii7.
- Brown TR, Holmes GL – Epilepsy. N Engl J Med, 2001;344:1145-1151.
- Stoelting RK – Antiepileptic Drugs, em: Stoelting RK – Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;569-579.
- Tripathi KD – Fármacos Antiepilepticos em: Tripathi KD – Farmacologia Médica, 5ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006;323-332.
- Ortenzi AV – Avaliação Pré- Anestésica, em: Cangiani LM, Posso IP, Potério GM et al.. – Tratado de Anestesiologia SAESP, 6ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2006;1015-1039.
- Hernandez AO, Lagunes JLV – Antiepilepticos - Farmacologia Clínica's Blog, 2008. Disponível em: <<http://www.farmacologiaclinica.wordpress.com>>
- Groeper K, McCann MC – Topiramate and metabolic acidosis: a case series and review of the literature. Pediatr Anesth, 2005;15:167-170.
- Valencia I – Monoterapia con los nuevos anticonvulsivantes. Acta Neurol Colomb, 2006;22:134-140.

21. Zaccara G, Specchio LM – Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009;5:249-259.
22. Food and Drug Administration – Information for healthcare professional: zonisamide (FDA alert - february 23, 2009). Disponível em: <http://www.fda.gov>
23. Rizzutti S, Nishiyama AN, Muszkat M et al. – Epilepsias. Tratamentos alternativos. *Rev Neurociências*, 1999;7:32-38.
24. Vasconcelos MM, Azevedo PMC, Esteves L et al. – Dieta cetogênica para epilepsia intratável em crianças e adolescentes: relato de seis casos. *Rev Assoc Med Bras*, 2004;50:380-385.
25. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA – General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. *Epilepsia*, 2002;43:525-529.
26. Vuksanaj D, Deshpande JK – Anesthesia for neurosurgery in infants and children. *ASA Refresher Courses Anesthesiol*, 2008;36:215-226.
27. Van de Wiele B – Anesthesia for neurosurgery in infants and children. *ASA Refresher Courses Anesthesiol*, 2006;34:181-193.
28. Ramani R – Vagus nerve stimulation therapy for seizures. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008;20:29-35.
29. Pranzatelli MR, Tate ED – Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy: a new look at an old drug. *Pediatr Neurol*, 2001;25:385-389.
30. Coté CJ, Karl HW, Notterman DA et al. – Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics*, 2000;106:633-644.
31. Olson DM, Sheehan MG, Thompson W et al. – Sedation of children for electroencephalograms. *Pediatrics*, 2001;108:163-165.
32. Cortellazi P, Lamperti M, Minati L et al. – Sedation of neurologically impaired children undergoing MRI: a sequential approach. *Pediatr Anesth*, 2007;17:630-636.
33. Modica PA, Tempelhoff R, White PF – Pro and anticonvulsant effects of anesthetics (Part 2). *Anesth Analg*, 1990;70:433-444.
34. Bhagat H, Dash HH – Anesthesiologist's role in the management of an epileptic patient. *Indian J Anaesth*, 2006;50:20-26.
35. Foutain NB, Adams RE – Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. *Clin Neuropharmacol*, 1999;22:261-267.
36. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP – High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med*, 2006;32:2070-2076.
37. Brodie MJ – Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia*, 1992;33(Suppl 1):S13-22.
38. Watanabe S, Satumae T, Takeshima R et al. – Opisthotonos after flumazenil administered to antagonize midazolam previously administered to treat developing local anesthetic toxicity. *Anesth Analg*, 1998;86:677-678.
39. Schulze-Bonhage A, Elger CE – Induction of partial epileptic seizures by flumazenil. *Epilepsia*, 2000;41:186-192.
40. Taki H, Shinomura T, Shirakami G – A case of convulsion induced by flumazenil. *Masui*, 1996;45:1247-1251.
41. Ng KO, Tang GJ, Hseu SS et al. – Seizures after reversal of benzodiazepine treatment with flumazenil: a report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1994;53:383-387.
42. Meyer S, Grundmann U, Kegel B et al. – Propofol: pro or anticonvulsant drug. *Anesth Analg*, 2009;108:1993-1994.
43. Islander G, Vinge E – Severe neuroexcitatory symptoms after anaesthesia - with focus on propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:144-149.
44. Walder B, Tramer MR, Seck M – Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*, 2002;58:1327-1332.
45. Sneyd JR – Propofol and epilepsy. *Br J Anaesth*, 1999;82:168-169.
46. Pitt-Miller PL, Elcock BJ, Maharaj M – The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg*, 1994;78:1193-1194.
47. Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E – Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res*, 2007;29:667-671.
48. De Riu PL, Petrucci V, Testa C et al. – Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *Br J Anaesth*, 1992;69:178-181.
49. Kofke WA, Bloom MJ, Van Cott A et al. – Electrographic tachyphylaxis to etomidate and ketamine used for refractory status epilepticus controlled with isoflurane. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1997;9:269-272.
50. Avramov MN, Husain MM, White PF – The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*, 1995;81:596-602.
51. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H et al. – Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg*, 1986;65:1004-1006.
52. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF – Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg*, 1993;77:1008-1011.
53. Balakrishnan G, Grover KM, Mason K et al. – A retrospective analysis of the effect of general anesthetics on the successful detection of interictal epileptiform activity in magnetoencephalography. *Anesth Analg*, 2007;104:1493-1497.
54. Sloan TB – Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol*, 1998;15:217-226.
55. Szmuk P, Kee S, Pivalizza EG et al. – Anaesthesia for magnetoencephalography in children with intractable seizures. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:811-817.
56. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J – Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2000;42:117-122.
57. Voss LJ, Sleigh JW, Barnard JP et al. – The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg*, 2008;107:1689-1703.
58. Martin BS, Kapur J – A combination of ketamine and diazepam synergistically controls refractory status epilepticus induced by cholinergic stimulation. *Epilepsia*, 2008;49:248-255.
59. Pruss H, Holtkamp M – Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2008;82:219-222.
60. Burmeister-Rother R, Streatfeild KA, Yoo MC – Convulsions following ketamine and atropine. *Anaesthesia*, 1993;48:82.
61. Bruder N, Bonnet M – Agents pharmacologiques épileptogènes en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2001;20:171-179.
62. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D et al. – Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Pediatr Anesth*, 2009;19:1175-1183.
63. Oda Y, Toriyama S, Tanaka K et al. – The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 2007;105:1272-1277.
64. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG et al. – Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizures resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007;19:38-44.
65. Ahmed SU, Vallejo R, Hord ED – Seizures after a Bier block with clonidine and lidocaine. *Anesth Analg*, 2004;99:593-594.
66. Schmitt H, Druschky K, Hummel C et al. – Detection of an epileptic mirror focus after oral application of clonidine. *Br J Anaesth*, 1999;83:349-351.
67. Kirchberger K, Schmitt H, Hummel C et al. – Clonidine and methohexital - induced epileptic magnetoencephalographic discharges in patients with focal epilepsies. *Epilepsia*, 1998;39:841-849.
68. Mehta UC, Patel I, Castello FV – EEG sedation for children with autism. *J Dev Behav Pediatr*, 2004;25:102-104.
69. Yokoyama M, Hirakawa M, Goto H – Clonidine does not affect lidocaine seizure threshold in rats. *Can J Anaesth*, 1993;40:1205-1209.
70. Modica PA, Tempelhoff R, White PF – Pro and anticonvulsant effects of anesthetics (Part 1). *Anesth Analg*, 1990;70:303-315.
71. Manninen PH, Burk SJ, Wennberg R et al. – Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl. *Anesth Analg*, 1999;88:1101-1106.
72. Keene DL, Roberts D, Splinter WM et al. – Alfentanil mediated activation of epileptiform activity in the electrocorticogram during resection of epileptogenic foci. *Can J Neurol Sci*, 1997;24:37-39.
73. McGuire G, El-Beheiry H, Manninen P et al. – Activation of electrocorticographic activity with remifentanyl and alfentanil during neurosurgical excision of epileptogenic focus. *Br J Anaesth*, 2003;91:651-655.
74. Tempelhoff R, Modica PA, Spitznagel EL Jr – Anticonvulsant therapy increases fentanyl requirements during anaesthesia for craniotomy. *Can J Anaesth*, 1990;37:327-332.
75. Kofke WA, Tempelhoff R, Dasheiff RM – Anesthesia for Epileptic Patients and for Epilepsy Surgery, em: Cottrell JE, Smith DS - Anesthesia and Neurosurgery. 3rd Ed, St.Louis, Mosby, 1994:495-520.
76. Smith PA, McDonald TR, Jones CS – Convulsions associated with halothane anaesthesia. Two case reports. *Anaesthesia*, 1966;21:229-233.

77. Lebowitz MH, Blitt CD, Dillon JB – Enflurane induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. *Anesth Analg*, 1972;51:355-363.
78. Burchiel KJ, Stockard JJ, Myers RR – Metabolic and electrophysiologic mechanisms in the initiation and termination of enflurane - induced seizures in man and cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1975;38:555.
79. Iijina T, Nakamura Z, Iwao Y et al. – The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg*, 2000;91:989-995.
80. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB – Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*, 2004;61:1254-1259.
81. Constant I, Seeman R, Murat I – Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatr Anesth*, 2005;15:266-274.
82. Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VH et al. – A rapid increase in the inspired concentration of desflurane is not associated with epileptiform encephalogram. *Anesth Analg*, 2005;101:396-400.
83. Sharpe MD, Young GB, Mirsattari S et al. – Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. *Anesthesiology*, 2002;97:261-264.
84. Spacek A, Neiger FX, Krenn CG et al. – Rocuronium-induced neuromuscular block is affected by chronic carbamazepine therapy. *Anesthesiology*, 1999;90:109-112.
85. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF et al. – Rocuronium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin therapy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2001;13:79-82.
86. Roth S, Ebrahim ZY – Resistance to pancuronium in patients receiving carbamazepine. *Anesthesiology*, 1987;66:691-693.
87. Wright PM, McCarthy G, Szenohradszky J et al. – Influence of chronic phenytoin administration on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology*, 2004;100:626-633.
88. Richard A, Girard F, Girard DC et al. – Cisatracurium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin or carbamazepine treatment in neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 2005;100:538-544.
89. Spacek A, Neiger FX, Spiss CK et al. – Atracurium-induced neuromuscular block is not affected by chronic anticonvulsant therapy with carbamazepine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:1308-1311.
90. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE et al. – The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology*, 1987;67:191-196.
91. Spacek A, Neiger FX, Spiss CK et al. – Chronic carbamazepine therapy does not influence mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1996;77:500-502.
92. Spacek A, Nickl S, Neiger FX et al. – Augmentation of the rocuronium-induced neuromuscular block by the acutely administered phenytoin. *Anesthesiology*, 1999;90:1551-1555.
93. Fodale V, Santamaria LB – Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *Eur J Anaesthesiol*, 2002;19:466-473.
94. Melton AT, Antognini JF, Gronert GA – Prolonged duration of succinylcholine in patients receiving anticonvulsants: evidence for mild up-regulation of acetylcholine receptors? *Can J Anaesth*, 1993;40:939-942.
95. Moore DC, Bridenbaugh LD, Brindenbaugh PO et al. – Does compounding of local anesthetic agents increase their toxicity in humans? *Anesth Analg*, 1972;51:579-585.
96. Abouleish EI, Elias M, Nelson C – Ropivacaine-induced seizure after extradural anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1998;80:843-844.
97. Moore DC, Brindenbaugh LD, Thompson GE et al. – Bupivacaine: a review of 11080 cases. *Anesth Analg*, 1978;57:42-53.
98. Kopp SL, Wynd KP, Horlocker TT et al. – Regional blockade in patients with a history of seizure disorder. *Anesth Analg*, 2009;109:272-278.
99. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T et al. – Evidence of the involvement of GABA_A receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*, 2003;45:304-314.
100. Cheng MA, Tempelhoff R – Anesthesia and epilepsy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1999;12:523-528.
101. Berish SM, Cascino GD, Warner ME et al. – Effect of general anesthesia in patients with epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav*, 2010;17:87-89.
102. Sethi D, Chhabra A – Seizure disorder leading to apnea and bradycardia in a 9-year-old child in immediate postoperative period. *Pediatr Anesth*, 2008;18:1211-1212.
103. Durham D – Management of status epilepticus. *Crit Care Resusc*, 1999;1:344-353.