

Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento

Focus on adult status epilepticus: Considerations about the pathophysiology and treatment

Rafael Gustavo Castellanos (1), Elkin Barrios Peralta (2), Jorge Suárez (3), Daniel Nariño (4)

RESUMEN

El estatus epiléptico es una entidad clínica compleja, su identificación oportuna y tratamiento continúa siendo en la actualidad un reto dado su perfil de morbilidad y mortalidad. Recientemente se han realizado avances en el entendimiento de la fisiopatología, logrando así modificaciones en la clasificación y por ende en su manejo, mediante el desarrollo de ensayos clínicos y de laboratorio, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes. El fin de este trabajo es realizar una revisión narrativa de la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del estatus epiléptico.

PALABRAS CLAVES: Estado epiléptico, Anticonvulsivantes, Epilepsia, adulto (DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Rafael Gustavo Castellanos Garzón, Diseño, Redacción del artículo, Revisión del manuscrito.

Elkin Rena Barrios Peralta, Diseño, Análisis, Redacción de artículo.

Jorge Andres Suárez, Análisis de datos, Revisión de manuscrito y Autor corresponsal.

Daniel Nariño, Análisis de datos, Revisión del manuscrito y Autor corresponsal.

SUMMARY

Status epilepticus is a complex clinical entity. Its identification and treatment continues to be a challenge due to its high morbidity and mortality rate. Recently there has been advances in the understanding of its pathophysiology creating the opportunity to make changes in its classification and treatment. All of this has been possible due to clinical trials and laboratory tests which improve the quality of life of the patients. The purpose of this article is to show a narrative review of the epidemiology, diagnosis and treatment of this pathology.

KEY WORDS: Status epilepticus, Anticonvulsivants, Epilepsy, Adult (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) se considera una urgencia neurológica y la forma más severa de crisis que pueda presentarse en un paciente por la elevada morbilidad y mortalidad que produce (1). En 1981 el EE fue incluido por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definiéndolo como cualquier convulsión que se presenta de manera repetida o con suficiente duración en el tiempo y en la cual no existe una recuperación de la conciencia entre episodios (2). Esta definición se consideró imprecisa poco

después de su publicación. Posteriormente se consideró que la duración de 30 minutos era un marco trascendental a tener en cuenta dentro de la definición operativa del EE, pero se ha visto que el tiempo crítico de tratamiento debe ser antes de que se completen los 30 minutos, ya que pasado este periodo los cambios fisiopatológicos pueden empezar a ser irreversibles (3).

Recientemente la ILAE ha propuesto una nueva definición para el EE como una condición resultante de la falla en los mecanismos responsables de la terminación o inicio

(1) Residente de III año Programa Medicina de Urgencias, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C, Colombia.

(2) Residente de III año Programa Medicina de Urgencias, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C, Colombia.

(3) Médico Emergenciólogo Servicio Urgencias Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C, Colombia.

(4) Profesor asociado, Pontificia Universidad Javeriana, Clínica de Epilepsia y Programa de Cirugía de Epilepsia, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C, Colombia.

de las convulsiones (después del punto t1) que lo conduce a episodios anormalmente prolongados. Para su definición es un condicionante la existencia de consecuencia a largo plazo (después de point t2 tiempo), las cuales incluyen muerte y daño neuronal, además de alteraciones de las redes neuronales dependientes del tipo y duración de las convulsiones (4). Esta definición considera que el punto t1 se ubica luego de 10 minutos y el punto t2 luego de 60, sin embargo, sobre este último periodo de tiempo no existe evidencia sólida.

El EE se clasificaba de acuerdo a la edad de presentación, etiología, tipo de la crisis y localización de la lesión. La ILAE ha sugerido que se empleen cuatro ejes en la clasificación del EE: semiología, etiología, hallazgos electroencefalográficos y edad de presentación (tabla 1) (4).

En años recientes se han producido avances importantes en la comprensión del EE. La realización de estudios epidemiológicos en todo el mundo, el desarrollo de modelos animales, estudios en neurofisiología y el reporte de la experiencia clínica han permitido la evolución de los conceptos en este tema (5). El objetivo de esta revisión es presentar los avances en el entendimiento de la epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo del estatus epiléptico.

Aspectos epidemiológicos

El EE ha mostrado una mayor incidencia durante la primera década de la vida (14,3/100.000 personas-año) y después de los 60 años (28,4/100.000 personas-año), reduciéndose hasta menos de la mitad en otras edades (5-8/ personas-año) (6) y su frecuencia suele ser ligeramente más elevada en hombres (relación 1,3:1) (7). Se ha descrito una mayor frecuencia del EE en países en vías de desarrollo

probablemente por mayor probabilidad de causas infecciosas (8).

La mortalidad secundaria al EE es variable de acuerdo al grupo etario y su causa. En niños, a pesar de presentarse una mayor incidencia que en los adultos, la mortalidad es inferior (1,6 %) que en adultos mayores (50 %) (HR 15,46 IC95 % 12,8,18,66), en otros grupos etarios la mortalidad se encuentra en alrededor del 26 % (9). La proporción de mortalidad muestra también variaciones de acuerdo a su causa, en una revisión sistemática se encontró que la mayor mortalidad se presenta cuando la causa del EE es la hipoxia severa (60-80 %), accidente cerebrovascular (20-40 %), trauma (11-25 %), infección del sistema nervioso central (30 %) y abuso de drogas (20 %) (10).

Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo del EE. Uno de los factores de riesgo reconocidos y más importantes para desarrollar el EE es la interrupción brusca de los medicamentos antiepilépticos (OR 2,5) y un tratamiento irregular (OR 2,9) (11). En un estudio prospectivo se evaluó la adherencia de los pacientes encontrando que alrededor del 40 % de ellos no se adhieren adecuadamente al tratamiento y el principal factor asociado a la baja adherencia es un pobre control de las convulsiones (35 % de los pacientes) (12). La etiología también incrementa el riesgo de desarrollar el EE, el accidente cerebrovascular, trauma, descompensación hepática y cardiovascular aguda y la Hipo e Hipernatremia han sido relacionados con su aparición (13).

El EE produce también elevados costos de atención de los pacientes. En los Estados Unidos se ha estimado que la atención por año del EE supone costos de alrededor de 4 billones de dólares (14). El curso clínico del EE, y si éste es refractario o no, generan una importante carga económica

Tabla 1. Clasificación del EE

Semiología	Etiología
1. Presencia o no de síntomas motores predominantes	1. De causa conocida (agudas, progresivas, remotas)
2. Grado de alteración de la conciencia	2. Síndromes electroclínicos
	3. Causa desconocida
Hallazgos en el EEG	Edad de presentación
1. Localización (generalizado, lateralizado, bilateral, multifocal)	1. Neonatal
2. Nombre del patrón	2. Lactancia
3. Morfología	3. Infancia
4. Perfiles relacionados con el tiempo	4. Adolescencia y edad adulta
5. Modulación (inducida o no por estímulo)	5. Vejez (>50 años)
6. Efecto de la intervención sobre el EEG	

Abreviaturas: EEG: Electroencefalograma

para los sistemas de salud y produce secuelas en el paciente que también incrementan la carga de la enfermedad (15).

ETIOLOGÍA

La etiología del EE es diversa y varía de acuerdo a la edad. Las causas más comunes y fácilmente reconocibles del EE son: enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, infecciones y niveles subterapéuticos de los medicamentos antiepilépticos. Dentro de las causas menos frecuentes se encuentran los errores innatos del metabolismo y la encefalitis (16). Los gatillos más comunes de este evento son: privación del sueño, abandono de los medicamentos, tratamiento inadecuado y consumo de alcohol (17).

En el paciente adulto sin historia previa de epilepsia el EE puede aparecer como consecuencia de una enfermedad cerebrovascular, intoxicación exógena (alcohol, anfetaminas, insecticidas organofosforados), intoxicación por medicamentos (antidepresivos, teofilina, antidiabéticos orales, litio, neurolepticos), síndrome de abstinencia por alcohol, infecciones del sistema nervioso central, trauma craneoencefálico, eclampsia y tumor primario o metastásico del sistema nervioso central (18-20).

En niños es importante la identificación de infecciones sistémicas las cuales pueden causar hasta el 50 % de los casos de EE, trastornos metabólicos (anoxia, hipoglucemia, hipocalcemia), traumatismo craneoencefálico, infecciones

Tabla 2. Características clínicas del EE

Tipo de EE	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones en EEG
Convulsivo:		
1. Focal simple	Sin alteración del nivel de conciencia, afecta párpados, dedos o manos	Descargas irritativas focales
2. Mioclónico	Mioclonías multifocales, generalizadas, irregulares	Sacudidas de corta duración, breves, espontáneos, sin ritmo
3. Tónico	Contracciones musculares tónicas en extremidades y tronco acompañadas de trastornos vegetativos	Puntas a 10-25 Hz, alta a moderada amplitud
4. Clónico	Frecuente en niños. Contracciones musculares clónicas arrítmicas y asimétricas	Descargas generalizadas con punta-onda lentas de frecuencia media no altas
6. Tónico clónico	Alteración de la conciencia, inicia con manifestaciones focales, posteriormente aparecen manifestaciones tónicas y clónicas	Descargas difusas
No convulsivo:		
1. Focal simple	Sin afectación de la conciencia: síntomas focales diversos (de órganos de los sentidos, disestésicos, psíquicos, vegetativos, conductuales, afasia)	Actividad normal o punta-onda focal
1. Focal complejo (discognitivo)	Afectación de la conciencia con trastornos conductuales y automatismos focal difusa	Actividad normal o punta-onda
2. Focal sutil	Estado de coma tras el EE con movimientos sutiles en cara, dedos de manos o pies, nistagmo, movimiento ocular tónico	Punta onda lateralizada
3. No convulsivo generalizado	Disminución del nivel de conciencia, cambios conductuales, alucinaciones, parpadeo rítmico, mioclonías sutiles	Punta-onda a 2-3 Hz
4. Estado de ausencia típico	Corta duración, comienzo y fin bruscos	Normal en la actividad interictal
5. Estado de ausencia atípico	Mayor alteración de la conciencia, alguna actividad motora anormal, comienzo y fin delimitados	Lentificación de fondo en la actividad interictal
6. Estado de ausencia de novo	Amnesia y estupor	Punta-onda a 0,5-4 Hz
7. Estatus epiléptico durante el sueño	Niños y adolescentes. Crisis durante el sueño y deterioro cognitivo progresivo	Unilateral, de punta-onda a 1,5-3,5 Hz de forma muy persistente durante el sueño

Basado en referencias 45-50.

del sistema nervioso central o una lesión crónica cerebral (malformaciones, lesión neurocutánea) (21-23). En los pacientes con epilepsia la causa más común es el abandono del tratamiento (24).

FISIOPATOLOGÍA

El EE es un proceso dinámico que implica una serie de alteraciones eléctricas del metabolismo, barrera hematoencefálica y funcionamiento neuronal que se presentan de forma sistemática y pueden finalizar en la muerte neuronal (25). El EE es el resultado de un desbalance entre la excesiva excitación neuronal y de defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal. En la actualidad se considera que muchos de los procesos fisiopatológicos están relacionados con los procesos de fosforilación de proteínas y activación de canales en las neuronas, los medicamentos antiepilépticos disponibles realizan su actividad a este nivel o bien sobre el transporte de vesículas intracelulares o la actividad de los receptores inhibidores (26). Investigaciones recientes han permitido establecer que la alteración de los mecanismos mitocondriales de control del estrés oxidativo, deficiencia de cofactores y vitaminas así como los mecanismos de control del flujo de calcio conducen al desarrollo del EE, esto más es evidente en niños con enfermedades mitocondriales de origen genético (27).

La lesión neurológica es en parte consecuencia de una serie de complicaciones sistémicas que el EE produce, bien sea de manera directa o bien, como consecuencia del manejo farmacológico y el cuidado en la unidad de cuidados intensivos. A corto plazo se desarrollan acidosis respiratoria, hipoxia, descarga noradrenérgica, arritmias cardíacas, necrosis cardíaca, fracturas de huesos largos, fracturas por compresión y rhabdomiólisis que puede o no estar acompañada de falla renal (28,29). Como consecuencia de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la farmacoterapia suelen presentarse depresión respiratoria, alteraciones de la conducción eléctrica del corazón, coagulopatía, íleo parálisis e incremento del riesgo de infección que hacen más complejo el proceso patológico en el cuerpo de personas con EE (30).

La lesión neurológica es también el resultado de la descarga eléctrica repetida que se produce como consecuencia de la alteración de balance entre los neurotransmisores excitatorios (glutamato, aspartato, acetilcolina) y los neurotransmisores inhibitorios (GABA) (31). A nivel bioquímico se produce un incremento del calcio intracelular que desencadena una cascada de reacciones que producen la ruptura de la membrana celular, inhibición de la síntesis proteica y la necrosis celular (32). La lesión neurológica inicial es similar a la originada por la isquemia; en una fase tardía se desarrolla gliosis y atrofia (33), convirtiéndose la lesión neurológica en epileptógena. Determinadas áreas cerebrales

como el hipocampo, los núcleos de la base, el cerebelo y las capas medias del córtex son las más afectadas en el EE (34). Se desconoce con exactitud cuánto tiempo se requiere para que una crisis epiléptica prolongada sea lesiva; en estas zonas más vulnerables se estima que deben pasar entre 20-60 minutos (35). En el EE de ausencia en el cual se presume un predominio inhibitorio, no cursa con lesiones anatómicas detectables al menos al examen macroscópico (36).

En una primera fase y como respuesta a la descarga de aminas aumenta la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo cerebral de tal modo que se surtan apropiadamente las necesidades metabólicas cerebrales. Sin embargo es este proceso el que facilita el desarrollo de alteraciones cardíacas y alteraciones estructurales en su función (37).

A nivel pulmonar la estimulación neurovegetativa favorece la broncoconstricción, el aumento de las secreciones bronquiales y como consecuencia la obstrucción de la vía aérea. A los cambios ventilatorios se suma una posible broncoaspiración favorecida por la inducción del vómito y la apnea que causa una contracción diafragmática sostenida. Como resultado final aparecen la hipoxemia y una acidosis respiratoria (38).

La contracción muscular sostenida puede conducir a la rhabdomiólisis, mioglobulinemia, mioglobinuria que conducen a una insuficiencia renal por necrosis tubular aguda; este proceso puede también ser causado por los medicamentos antiepilépticos utilizados en el manejo del EE (39). Además este proceso puede desencadenar hipercaliemia, que favorece la aparición de arritmias. Como resultado del agotamiento muscular se genera CO₂, ácido láctico y acidosis metabólica (40).

Otras alteraciones que se presentan como consecuencia de la disfunción hipotalámica y de una contracción muscular sostenida es la relacionada con la presencia de la hipertermia severa, de incluso 40 °C. Por lo que se debe tener en cuenta que hipertermia en asociación a otros hallazgos como son la leucocitosis y pleocitosis con proteinorraquia en el LCR, las cuales son favorecidas por la estimulación simpática, pueden llegar a inducir erróneamente etiología infecciosa en los casos de EE (41).

A nivel bioquímico la hiperglucemia inducida por la estimulación simpática favorecerá la liberación de insulina que causará hipoglucemia en aquellos pacientes con escasa reserva de glucógeno, en esos casos este evento puede conducir a un empeoramiento del EE y daño neuronal (42).

Finalmente como consecuencia de la vasodilatación periférica favorecida por la acidosis metabólica, la deshidratación causada por la hipertermia y la deplección de aminas, puede tener lugar un colapso circulatorio. En definitiva, el EE puede ocasionar un fallo multiorgánico, incluyendo

insuficiencia hepática y una coagulación intravascular diseminada, estos fenómenos pueden incrementar el daño neurológico resultante (43).

Presentación clínica y diagnóstico

El EE puede presentarse en diferentes formas, convulsiva, no convulsiva y electroencefalográfica. Estos tipos de EE muestran la complejidad de esta entidad clínica y los retos que suponen su diagnóstico y manejo apropiado (44). La tabla 2 presenta las características del EE de acuerdo al tipo (45-50).

Dentro de los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta el síncope. Las características del examen motor, duración del episodio sincopal (generalmente menor a 1 minuto), presencia de cuadro presincopal (desvanecimiento, atenia, aturdimiento, alteraciones auditivas, palidez cutánea, atonía y una recuperación rápida del estado de conciencia permiten el reconocimiento y esclarecimiento de este diagnóstico (51).

Se ha descrito la existencia de crisis no epilépticas de origen psicogénico que deben incluirse en el diagnóstico diferencial del EE. Como factores orientadores del diagnóstico se encontraron: edad joven, alto nivel educativo, alto cociente intelectual, alto estatus social y manifestación de la convulsión menos expresiva que en los casos habituales. Estos casos suelen producir la misma carga de la enfermedad que los EE refractarios (52). En niños, la hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, un ambiente familiar propicio (por ejemplo exposición a videos similares a la convulsión), mutaciones de los receptores de glicina y enfermedades oftalmológicas, entre otras causas menos comunes, pueden dar lugares a cuadros similares que deben ser tenidos en cuenta por el clínico que evalúa el paciente (53).

Diagnóstico

Ante un paciente que presenta una crisis epiléptica se debe realizar una rápida exploración clínica en busca de lesión estructural cerebral, hipertensión intracraneal, enfermedad cardiovascular, sepsis, metabolopatía u otros factores predisponentes (medicación, privación alcohólica o retirada de sedación). Además del análisis bioquímico se hace necesario, en ocasiones, evaluar el consumo de drogas, en especial de cocaína. La resonancia magnética en fase aguda es especialmente importante en la búsqueda de focos epileptogénicos y permite una evaluación de posibles causas (54). La realización de la tomografía muestra tener también un perfil de sensibilidad y especificidad en la detección de causas de EE similar a la de la resonancia magnética (55), su uso ofrece ventajas en cuenta a disponibilidad en muchos centros de atención y costos.

El flujo de trabajo diagnóstico (paralelo al inicio del manejo farmacológico) requiere de la realización de una glucometría, monitoreo de los signos vitales, tomografía computarizada, pruebas de laboratorio y electroencefalograma continuo. Otros estudios como la punción lumbar, resonancia magnética y pruebas de toxicología pueden también ser útiles pero se solicitan de acuerdo al contexto clínico (56).

Los estudios diagnósticos como exámenes de sangre, neuroimágenes o el electroencefalograma no deben demorar el inicio del manejo del EE. Dentro de las pruebas de sangre empleadas en el abordaje diagnóstico del EE se encuentran la evaluación de los niveles de electrolitos, glucemia, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y troponina en pacientes en quienes se sospecha alteraciones cardiacas. Otras pruebas de laboratorio podrían ser útiles de acuerdo al contexto clínico como por ejemplo ocurre, cuando se sospecha un error innato del metabolismo (57).

La identificación de encefalopatías que cursan con epilepsia es especialmente importante para fijar el pronóstico, si bien existen casos en los cuales es posible un manejo médico que mejore el curso natural de la enfermedad, en muchos otros, esto no es posible y se relaciona con un empeoramiento progresivo del cuadro clínico y se consideran en la actualidad intratables, en el futuro, la existencia de pruebas genéticas directas permitirá la identificación de casos de EE en riesgo de convertirse en refractarios y superrefractarios (58).

En la actualidad, el uso del electroencefalograma continuo en la unidad de cuidados intensivos se considera una necesidad ya que permite el diagnóstico y clasificación del EE, la detección presintomática de convulsiones, el monitoreo de la respuesta a la terapia anticonvulsivante y el seguimiento del estado neurológico, especialmente en pacientes con enfermedad cerebrovascular (59).

Factores pronósticos

La evaluación de factores pronósticos es igualmente importante que el diagnóstico en los pacientes con EE. El uso de escalas de severidad, particularmente el score de severidad del EE (STEES) que evalúa aspectos de la edad, estado de la conciencia, tipo de convulsiones e historia previa de epilepsia ha mostrado ser útil en la práctica cotidiana (60). El STEES con un puntaje de 3 o menor tiene un valor predictivo negativo del 96 % para mortalidad, pobre pronóstico neurológico y necesidad de inducción del coma (61).

En un estudio prospectivo se encontró que una edad joven, historia previa de epilepsia y un bajo número de anestésicos utilizados para el manejo del EE refractario están relacionados con un mejor pronóstico de los pacientes (62). La etiología del EE también se considera de valor pronós-

tico, siendo las peores las relacionadas con etiología hipóxica además tumor cerebral (mortalidad 18% vs. 6,8 %) (63).

EE refractario y superrefractario

Alrededor del 40 % de los casos de EE no responden a los tratamientos de primera y segunda línea, estos son considerados refractarios, esta condición supone una mayor mortalidad y es un indicador de mal pronóstico. Una categoría especial es el EE refractario de nueva aparición, que afecta a personas previamente sanas. La etiología tumoral, inflamatoria, infecciosa y autoinmunes suele estar presente en estos casos (64).

Recientemente se ha descrito la existencia de una categoría adicional, el EE superrefractario que se define como la existencia de crisis 24 horas o más luego del inicio de medicamentos anestésicos, estos casos suelen estar relacionados con un daño de las estructuras a nivel cerebral y suelen relacionarse a un mal pronóstico (65). No obstante, son varios los casos en los cuales no logra identificarse una causa (66). El abordaje semiológico correcto permite la identificación de las características de la convulsión y su origen lo cual es importante en estos casos (67).

Manejo del EE

El tratamiento del EE comienza con las medidas de soporte vital, aplicables a todo paciente con deterioro del nivel de conciencia. Inmediatamente, después el objetivo del tratamiento es finalizar la crisis lo más pronto posible, mediante el uso de fármacos y corrigiendo la causa de base, corregir las complicaciones sistémicas y prevenir las recurrencias (tabla 3) (68).

1. El control de la vía aérea es prioritario y cuidadoso. En la mayoría de los pacientes, a pesar de las apneas que se suceden durante las crisis, puede realizarse una adecuada ventilación y oxigenación manteniendo permeable la vía aérea e iniciar la oxigenoterapia. Se intubará cuando exista evidencia clínica o gasométrica de compromiso respiratorio.
2. Monitorizar signos vitales y glucemia.
3. Obtener una vía venosa y realizar analítica.
4. Administrar tiamina 100 mg y glucosa al 50 % 50 ml (si la glucemia está baja).
5. Otros: colocar sonda nasogástrica si hay intoxicación, disminuir la hipertermia, realizar imagen cerebral, pun-

Tabla 3. Tratamiento del EE

Fase inicial de manejo (<5 minutos)	-Medidas iniciales generales (canalizar, asegurar vía aérea, otras medidas) -Monitoreo electrocardiográfico -Realizar glucometría, si hay hipoglucemia iniciar tiamina y dextrosa IV -Realizar examen neurológico inicial -Solicitar química sanguínea, niveles de anticonvulsivantes
Terapia inicial (5-20 minutos)	-Iniciar una benzodiazepina como opción inicial a. Midazolam IM 5 mg (peso 13-40 kg) o 10 mg (peso > 40 kg) dosis única b. Lorazepam IV 0,1/mg/kg, máximo 4 mg, se puede repetir dosis por una vez c. Diazepam IV 0,2 mg/kg/dosis máximo 10 mg, se puede repetir dosis por 1 vez d. Clonazepam dosis de carga de 1-2 mg/kg seguida de infusión 0,05-0,1 mg/k/hora -Otras opciones farmacológicas son el fenobarbital IV 15 mg/kg/dosis, diazepam rectal o midazolam bucal o intranasal
Segunda fase de manejo (20-40 minutos)	Si no se ha logrado el control se inicia manejo de segunda línea -Fenitoína o fosfenitoína IV (la fosfenitoína ha mostrado un mejor perfil de seguridad) -Ácido valpróico 40 mg/kg, máximo 3.000 mg, dosis única -Levetiracetam IV 60 mg/kg, máximo 4.000, dosis única -Fenobarbital 15 mg/kg dosis única
Tercera fase de manejo (40-60 minutos)	Si no se ha logrado el control del EE considerar inicio de anestésicos

Basado en (69)

ción lumbar si se sospecha infección, identificación y tratamiento etiológico del EE.

Manejo prehospitalario

Existe evidencia que ha evaluado diferentes alternativas terapéuticas prehospitalarias para el control del EE. Se recomienda la administración de lorazepam intravenoso como manejo de primera línea en todos los pacientes, en casos en los cuales no se disponga de la vía intravenosa se recomienda la administración oral de midazolam (70). El midazolam por vía oral muestra un perfil de seguridad y eficacia similar al diazepam por vía rectal en el ambiente prehospitalario (71).

En un ensayo clínico se demostró que el midazolam por vía intramuscular es más seguro e igualmente eficaz que el intravenoso en el manejo prehospitalario (72), resultados similares fueron también documentados en el manejo del EE en niños (73). Esto tiene importantes implicaciones para el trabajo clínico teniendo en cuenta que es necesario reducir la tasa de eventos adversos con la administración del medicamento. El clonazepam ha mostrado ser igualmente efectivo que el midazolam y el lorazepam (74). Sin embargo, un meta-análisis reciente, ha mostrado que ante la no disponibilidad de vía venosa, el uso del midazolam es superior a otras vías de administración en términos de tiempo para el control del EE (75).

Consideraciones sobre la farmacoterapia

El estudio de la eficacia y seguridad de los medicamentos en el manejo del EE es un campo activo de investigación. Muestra de ello es el número de ensayos clínicos terminados y en curso. En esta sección se mostrarán los resultados de los estudios más importantes.

El ácido valproico ha mostrado ser eficaz en el manejo del EE en el 70 % de los pacientes. Se recomienda su aplicación en bolo inicial de 15 a 45 mg/kg (6 mg/kg/min) seguido por una infusión de 1–3 mg/kg/h (76). El uso del ácido valproico como medicamento de primera o segunda línea ha mostrado tener la misma eficacia (77).

En un estudio retrospectivo se evaluó la eficacia de la fenitoína, ácido valproico y levetiracetam como medicamentos de segunda línea en el EE. El ácido valproico mostró las menores tasas de falla terapéutica (25,4 %), seguido por la fenitoína (41,4 %) y la mayor frecuencia de falla se dio con el levetiracetam (48,3 %) (78). Sin embargo un estudio prospectivo encontró que el levetiracetam IV tiene una eficacia del 78 % en el control del EE (79). Igualmente en un ensayo clínico, se documentó que cuando se utiliza el levetiracetam el fallo terapéutico ocurre en el 22 %, comparado con el ácido valproico y fenitoína en los cuales este

evento ocurre en el 32 % de los casos (80). En un estudio en niños no se encontró que el lorazepam tenga ventajas sobre el diazepam en el manejo del EE (81). En ese sentido la decisión del medicamento a usar puede derivarse de la experiencia del médico tratante y la disponibilidad de los mismos. En niños la evidencia muestra que cualquiera de las benzodiazepinas posee la misma efectividad en el control del EE, sin embargo, el lorazepam ha mostrado necesitar una menor dosis y menos anticonvulsivantes adicionales (74). El clonazepam ha mostrado ser superior a otros anticonvulsivantes en el manejo del EE generalizado (82).

Existe evidencia que sugiere que la fosfenitoína a pesar de un mayor costo puede ofrecer un mejor rendimiento de costo-beneficio si se tiene en cuenta una menor presentación de reacciones adversas y un mejor pronóstico neurológico reportado a largo plazo (83).

Los episodios de EE secundarios a una epilepsia mioclónica juvenil no son frecuentes y son exacerbados por episodios de privación del sueño e inadecuado manejo farmacológico. En esos casos el manejo con ácido valproico y benzodiazepinas suele ser muy útil (84).

En el estadio temprano el lorazepam y midazolam por vía intravenosa son las mejores opciones terapéuticas, teniendo en cuenta el perfil de eficacia y seguridad. La fenitoína y el fenobarbital son los medicamentos más comúnmente utilizados como manejo de segunda línea. Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios (como depresión de la actividad respiratoria) que en ocasiones hacen que estos medicamentos no sean de fácil uso. El ácido valproico, levetiracetam y lacosamida son empleados en estos casos (85). Si bien no existen ensayos clínicos que evalúen cada uno de estos medicamentos, la evidencia proveniente de estudios observacionales permite pensar que el uso del ácido valproico como manejo de segunda línea es superior a los demás medicamentos (eficacia de 78 %) (86).

En casos de EE refractario el manejo sugerido consiste en la inducción de un coma barbitúrico (tiopental o fenobarbital) o no barbitúrico (midazolam en niños o propofol en adultos). En los casos que continúan siendo refractarios se consideran otros tratamientos que incluyen el inicio de anestesia general, inducción de la hipotermia, inicio de corticoides, aplicación de magnesio IV 4 g en infusión 2-6 g/h (y piridoxina IV en niños 30 mg/kg) y el drenaje de líquido cefalorraquídeo (87). En los casos de EE superrefractario se indica el uso de ketamina, isofluranos, topiramato, metilprednisolona, dieta cetogénica en relación 4:1, terapia electroconvulsiva, hipotermia entre los 33 y 35 grados y estimulación del nervio vago (88). Estos casos suponen un reto importante para el clínico en su manejo. La evidencia experimental reciente ha mostrado que en los

casos de EE refractario la polimedicación que incluya un medicamento anticolinérgico puede ofrecer ventajas en su manejo, sin embargo, esta información debe ser validada mediante estudios clínicos (89).

En la actualidad el uso de levetiracetam y lacosamida ha aumentado por los resultados clínicos que se producen con su indicación. El levetiracetam ha mostrado beneficios similares a la fenitoína en el manejo del EE (90), su uso en monoterapia o en combinación con otros medicamentos como la fenitoína, clonazepam y la carbamazepina se considera de acuerdo al perfil de riesgo del paciente y los posibles efectos secundarios que puedan aparecer (91,92). En los casos de EE refractario el uso de la lacosamida ha mostrado mejorar el control de la crisis, alrededor del 51 % de estos pacientes logran la remisión. Igualmente el levetiracetam también es un medicamento útil dada la alta tasa de remisión de casos refractarios que se logran. En la actualidad existen ensayos clínicos en curso que permitirán resolver algunas de las dudas existentes en torno a la eficacia de estos medicamentos (93).

Los cannabinoides han mostrado, en estudios experimentales, tener utilidad en el manejo de la epilepsia, especialmente en casos refractarios dado que regulan la excitabilidad neuronal. Si bien la información sobre la eficacia de este grupo farmacológico es limitada, en la actualidad cursan varios ensayos clínicos tendientes a esclarecer la eficacia de su manejo (94).

En mujeres que deseen el embarazo o que se encuentren en gestación no se recomienda la interrupción del medicamento antiepiléptico pero si el suplemento con ácido fólico, la consejería sobre los efectos adversos que

pueden tener los medicamentos en el embarazo y el control periódico mediante la realización de ecografías y exámenes de extensión (95,96).

Algunos medicamentos no deben ser empleados en ciertas condiciones clínicas, bien sea por la alteración del estado clínico de los pacientes o bien por los medicamentos que habitualmente se utilizan en su manejo, esta información debe ser conocida por el clínico para evitar eventos adversos en el paciente (97,98) (tabla 4).

El uso combinado de medicamentos antiepilépticos con el mismo mecanismo de acción incrementa el riesgo de reacciones adversas, se considera una buena práctica la combinación de medicamentos con un distinto mecanismo de acción, lo cual incrementa la probabilidad de lograr un manejo exitoso (99).

Otras medidas terapéuticas

Se ha sugerido que los ácidos grasos son los principales componentes de la dieta cetogénica que explican su eficacia en los casos de EE. Si bien su mecanismo de acción exacto se desconoce, se reconoce que puede tener un efecto similar al ácido valproico (depresión de los niveles del fosfoinosítido intracelular) (100). El uso de la dieta disminuye la necesidad de medicamentos utilizados para el control del EE (4 vs. 2) (101). En un ensayo clínico publicado recientemente, la dieta cetogénica mostró ser útil en lograr el control del 79 % de los casos de EE refractario, sin embargo, son también frecuentes las complicaciones metabólicas (102). Los estudios disponibles en la actualidad son de bajo tamaño muestral, a futuro la realización de estudios de mayor

Tabla 4. Comorbilidades en las cuales conviene evitar medicamentos antiepilépticos.

Enfermedad	Medicamentos a evitar
Enfermedad pulmonar	Benzodiazepinas, fenobarbital, primidona
Alteración hepática	Lamotrigina, ácido valpróico
Porfiria	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valpróico
Trasplante hepático	Ácido valpróico
Trasplante de médula ósea	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, ácido valpróico
Hipotiroidismo	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
Osteoporosis	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
Infección virus inmunodeficiencia humana	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona
Enfermedad mental	Benzodiazepinas, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato
Discapacidad cognitiva	Benzodiazepinas, topiramato, fenitoína, fenobarbital
Enfermedad cerebrovascular	Benzodiazepinas, fenobarbital, primidina
Tumor cerebral	Fenobarbital, primidina

tamaño permitirán determinar con certeza la relación riesgo/beneficio de la introducción de la dieta cetogénica en casos de EE refractario.

También se ha propuesto el uso de la hipotermia inducida. Un estudio multicéntrico mostró resultados modestos para esta medida, siendo únicamente inferior el riesgo de progresión del EE en el primer día (OR 0,40 IC95 % 0,20, 0,79), otros desenlaces no han sido superiores con el uso de la hipotermia (103).

La plasmaféresis como alternativa terapéutica para el EE ha sido evaluada por algunos investigadores. En la actualidad su utilidad en el manejo de los casos de EE refractario se reserva a casos de sospecha de enfermedad autoinmune aunque posee un bajo nivel de evidencia (104). Otras medidas incluyen el uso de otros medicamentos en estatus refractario como: ketamina, anticálcicos, corticoides, gammaglobulina, entre otros.

CONCLUSIÓN

El manejo del EE es urgente. Las complejidades de los mecanismos fisiopatológicos que se encuentran detrás de su

desarrollo y las secuelas a largo plazo que puede producir hacen que sea necesario su rápido control. El perfil epidemiológico muestra que la frecuencia del EE es mayor en niños y adultos mayores con leve predominio en hombres, no obstante, no se ha realizado una caracterización en nuestro medio. Una variedad de condiciones sistémicas y propias del sistema nervioso central pueden conducir a su desarrollo, la identificación de la causa de base es necesaria para el abordaje terapéutico del paciente, es importante tener en cuenta que en los pacientes con antecedente de epilepsia la no adherencia al manejo es la causa más común de EE. El manejo del EE incluye medicamentos de primera y segunda línea con los cuales se logra el control de entre el 60 y 70% de los casos. En casos refractarios es necesario considerar el uso de anestésicos y la corrección de la causa de base.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

- Beg JM, Anderson TD, Francis K, Meckley LM, Fitzhenry D, Foster T, et al. Burden of illness for super-refractory status epilepticus patients. *J Med Econ*. 2017;20(1):45-53.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
- Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S. Status Epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(3):a022830. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022830>
- Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):476-83. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9935-x>
- Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.004>
- Skinner HJ, Dubon-Murcia SA, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, Holden KR. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure*. 2010;19(6):363-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.05.007>
- Malek AM, Wilson DA, Martz GU, Wannamaker BB, Wagner JL, Smith G, et al. Mortality following status epilepticus in persons with and without epilepsy. *Seizure*. 2016;42:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.009>
- Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010; 67(8):931-40. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.169>
- Maldonado A, Ramos W, Perez J, Huaman LA, Gutierrez EL. Estado epiléptico convulsivo: características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo en Perú. *Neurología* 2010; 25 (8): 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.07.010>
- Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):291-5. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.014>
- Sánchez S, Rincon F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *J Clin Med*. 2016;5(8):71. <https://doi.org/10.3390/jcm5080071>
- Penberthy LT, Towne A, Garnett LK, Perlin JB, DeLorenzo RJ. Estimating the economic burden of status epilepticus to the health care system. *Seizure*. 2005;14(1):46-51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.06.001>
- Kortland LM, Alfter A, Bähr O, Carl B, Dodel R, Freiman TM, et al. Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*. 2016;7(12):2056-66. <https://doi.org/10.1111/epi.13584>

16. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*.2012;53 (Suppl 4):127-38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x>
17. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S8-14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.034>
18. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 6):46-9. <https://doi.org/10.1111/epi.12276>
19. Varelas PN, Spanaki MV, Mirski MA. Status epilepticus: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(7):357. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0357-0>
20. Dulac O, Takahashi T. Status epilepticus. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:681-9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00070-1>
21. Abend NS, Bearden D, Helbig I, McGuire J, Narula S, Panzer JA, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21(4):263-74. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.12.006>
22. Wusthoff CJ. Diagnosing neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(2):115-21. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182872932>
23. Freilich ER1, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(6):655-61. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000152>
24. Khoujah D, Abraham MK. Status Epilepticus: What's New?. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):759-76. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.012>
25. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:13-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>
26. Hantus S. Epilepsy Emergencies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22(1 Epilepsy): 173-90. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000285>
27. Rahman S. Pathophysiology of mitochondrial disease causing epilepsy and status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:71-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.003>
28. Read MI, Andreianova AA, Harrison JC, Goulton CS, Sammut IA, Kerr DS. Cardiac electrographic and morphological changes following status epilepticus: effect of clonidine. *Seizure*. 2014;23(1):55-61. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.012>
29. Szczurowska E, Mareš P. NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus. *Physiol Res*. 2013;62(Suppl 1):S21-38.
30. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus-An update. *Epilepsy Behav*. 2015;49:83-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.024>
31. Walker MC, Williams RS. New experimental therapies for status epilepticus in preclinical development. *Epilepsy Behav*. 2015;49:290-3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.009>
32. Lietsche J, Imran I, Klein J. Extracellular levels of ATP and acetylcholine during lithium-pilocarpine induced status epilepticus in rats. *Neurosci Lett*. 2016;611:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.028>
33. Vinet J, Vainchtein ID, Spano C, Giordano C, Bordini D, Curia G, et al. Microglia are less pro-inflammatory than myeloid infiltrates in the hippocampus of mice exposed to status epilepticus. *Glia*. 2016;64(8):1350-62. <https://doi.org/10.1002/glia.23008>
34. Sinha S, Satishchandra P, Mahadevan A, Bhimani BC, Kovur JM, Shankar SK. Fatal status epilepticus: a clinico-pathological analysis among 100 patients: from a developing country perspective. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):193-204. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.07.012>
35. Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodriguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 49:138-40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.059>
36. Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18284-318. <https://doi.org/10.3390/ijms140918284>
37. Read MI, McCann DM, Millen RN, Harrison JC, Kerr DS, Sammut IA. Progressive development of cardiomyopathy following altered autonomic activity in status epilepticus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(9):H1554-64. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00256.2015>
38. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.001>
39. Jiang W, Wang X, Zhou S. Rhabdomyolysis induced by antiepileptic drugs: characteristics, treatment and prognosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):357-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1139572>
40. Winocour PH, Waise A, Young G, Moriarty KJ. Severe, self-limiting lactic acidosis and rhabdomyolysis accompanying convulsions. *Postgrad Med J*. 1989;65(763):321-2.
41. Holtkamp M, Schmitt FC, Buchheim K, Meierkord H. Temperature regulation is compromised in experimental limbic status epilepticus. *Brain Res*. 2007;1127(1):76-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.034>
42. Santiago JF, Carvalho FF, Perosa SR, Siliano MR, Cruz JW, Fernandes MJ, et al. Effect of glycemic state in rats submitted to status epilepticus during development. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2A):233-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2006000200012>
43. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, Hirsch LJ. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*. 2013; 18(3):374-85. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9823-4>
44. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):615-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3)
45. Ladino LD, Voll A, Dash D, Sutherland W, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Moien-Afshari F. StatNet Electroencephalogram: A Fast and Reliable Option to Diagnose Nonconvulsive Status Epilepticus in Emergency Setting. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(2):254-60. <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2015.391>
46. Wilson CA. Continuous electroencephalogram detection of non-convulsive seizures in the pediatric intensive care unit: review of the utility and impact on management and outcomes. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):283-9. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.02>
47. Beleza P, Rocha J, Pinho J. Diagnosis, Etiology, and Treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus, a Semiological Oriented Review. *Neurologist*. 2015;19(6):160-7. <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.000000000000031>

48. Gosavi TD, See SJ, Lim SH. Ictal and interictal EEG patterns in patients with nonconvulsive and subtle convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:263-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.011>
49. Brenner JM, Kent P, Wojcik SM, Grant W. Rapid diagnosis of nonconvulsive status epilepticus using reduced-lead electroencephalography. *West J Emerg Med.* 2015;16(3):442-6. <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2015.3.24137>
50. Lorenzo-Ruiz M, Miguel-Martín B, García-Pérez A, Martínez-Granero MA, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME, et al. Electrical status epilepticus during sleep: a retrospective multi-centre study of 29 cases. *Rev Neurol.* 2015; 60(3):99-107.
51. Perrig S, Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? *Epilepsia.* 2008;49 (Suppl 1):2-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01442.x>
52. Dickinson P, Looper KJ. Psychogenic nonepileptic seizures: a current overview. *Epilepsia.* 2012;53(10):1679-89. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03606.x>
53. Prasad M, Babiker MO. Fifteen-minute consultation: when is a seizure not a seizure? Part 1, the younger child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016; 101(1):15-20. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-30834>
54. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):751-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2014.06.006>
55. Lyons TW, Johnson KB, Michelson KA, Nigrovic LE, Loddenkemper T, Prabhu SP, et al. Yield of emergent neuroimaging in children with new-onset seizure and status epilepticus. *Seizure.* 2016;35:4-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.009>
56. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-012-9695-z>
57. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013; 19(3 Epilepsy):767-94. <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000431395.16229.5a>
58. Wirrell E. Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016; 22(1 Epilepsy): 60-93. <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000269>
59. Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012;18(3):560-78. <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000415428.61277.90>
60. Leitinger M, Kalss G, Rohrer A, Pilz G, Novak H, Höfler J, et al. Predicting outcome of status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:126-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.066>
61. Goyal MK, Chakravarthi S, Modi M, Bhalla A, Lal V. Status epilepticus severity score (STESS): A useful tool to predict outcome of status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;139:96-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.09.010>
62. Ferlisi M, Hocker S, Grade M, Trinka E, Shorvon S; International Steering Committee of the StEp Audit. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:318-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.010>
63. Arik Y, Leijten FS, Seute T, Robe PA, Sniijders TJ. Prognosis and therapy of tumor-related versus non-tumor-related status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2014;14:152. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-14-152>
64. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology.* 2015;85(18):1604-13. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>
65. Cuero MR, Varelas PN. Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(11):74. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-015-0594-5>
66. Lapenta L, Frisullo G, Vollono C, Brunetti V, Giannantoni NM, Sandroni C, et al. Super-Refractory Status Epilepticus: Report of a Case and Review of the Literature. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(4):335-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1550059414534418>
67. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol.* 2012;8(4): 243-50. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2012.8.4.243>
68. Legriel S, Brophy GM. Managing Status Epilepticus in the Older Adult. *J Clin Med.* 2016;5(5).pii: E53. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm5050053>
69. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61. <http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
70. National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jan.
71. Sánchez-Carpintero R, Camino R, Smeyers P, Raspall-Chaure M, Martínez-Bermejo A, Ruiz-Falcó ML, et al. Uso benzodicepinas en crisis prolongadas y estado epiléptico en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(6):400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.023>
72. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W, NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366(7):591-600. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107494>
73. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, Lewandowski C, Silbergleit R. Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia.* 2015;56(2): 254-62.
74. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia.* 2015; 56(8):1275-85. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13056>
75. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology.* 2015;85(21):1859-68. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002142>
76. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs.* 2014 Jul;28(7):623-39. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0167-1>
77. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology.* 2005;64(2): 353-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149527.47600.5A>

78. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*. 2011;52(7):1292-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x>
79. Lang N, Esser W, Evers S, Kellinghaus C, Nguento A, Schlegel U, et al. Intravenous levetiracetam in clinical practice—Results from an independent registry. *Seizure*. 2015;29:109-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.018>
80. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam—Pilot study. *Epilepsy Res*. 2015;114:52-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.013>
81. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(16):1652-60. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.2625>
82. Rantsch K, Walter U, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Treatment and course of different subtypes of status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2013; 107(1-2):156-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.001>
83. Poplawska M, Borowicz KK, Czuczwar SJ. The safety and efficacy of fosphenytoin for the treatment of status epilepticus. *Expert Rev Neurother* 2015;15(9): 983-92. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1074523>
84. Crespel A, Gelisse P, Reed RC, Ferlazzo E, Jerney J, Schmitz B, Genton P. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S81-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.01.001>
85. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohrachner A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(4):513-34. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1127354>
86. Rossetti AO, Bleck TP. What's new in status epilepticus?. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1359-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.012>
87. González-Cuevas M, Toledo-Argany M, Santamarina-Pérez E, Salas-Puig J. Protocolo terapéutico de la crisis epiléptica y del estatus epiléptico en Urgencias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2015;11(3):4404–4408.
88. Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Refractory and super-refractory. *Neurol India*. 2017;65(Supplement): S12-S17. doi: 10.4103/neuroindia.NI_958_16.
89. Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models. *Epilepsy Behav*. 2015;49:20-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.027>
90. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(6):959-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.12.013>
91. Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P; convulsive status epilepticus study group of the uslcentro Toscana, Italy. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2017; 47:17-24. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.015
92. Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):47-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00296-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00296-3)
93. Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):189-98. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000307>
94. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2016;374(1):94-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1512758>
95. Mauri Yerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez M, Poza Aldea JJ, Gómez Alonzo L, et al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano*. Neurología 2015. En prensa.
96. Niranjan S, Kumar P, Kumar V, Charan S, Kumar A. Management of Epilepsy During Pregnancy. *J Pharm Res*.2011;4(11):4181-83.
97. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Andalusian. Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010;19(7):375-82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.05.008>
98. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012; 53(1): 207-14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03335.x>
99. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis)*.2016; 22(1 Epilepsy):132-56.
100. Walker MC, Williams RS. New experimental therapies for status epilepticus in preclinical development. *Epilepsy Behav*. 2015;49:290-3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.009>
101. Farias-Moeller R, Bartolini L, Pasupuleti A, Brittany Cines RD, Kao A, Carpenter JLA Practical Approach to Ketogenic Diet in the Pediatric Intensive Care Unit for Super-Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2016;26(2):267-272. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0312-4>
102. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*. 2017;88(10):938-943. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000003690>
103. Legriél S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016; 375(25):2457-2467. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608193>
104. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Kazina CJ, Gillman LM. Plasmapheresis for refractory status epilepticus, part I: A scoping systematic review of the adult literature. *Seizure*. 2016;43:14-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.012>