

Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia

Treatment of status epilepticus, an expert consensus report. Colombian Neurology Association - Epilepsy Committee

Jean Paul Vergara (1), Lady Ladino (2), Carlos Alberto Castro (3), Bety Gómez (4), Edwin Forero (5), Juliana Vargas (6), Iván Gaona (7), Angélica Lizcano (8), Carlos Mayor (9), Daniel Nariño (10), Sergio Ramírez (11), Fabio Suárez (12), Vanessa Benjumea (13), Camilo Espinosa (14), Adriana Martínez (15), Julio Moreno (16), Carlos Tolosa (17), Paula Martínez (18), Laura Guío (19)

SIGLAS

EE: estado epiléptico

ILAE: International League Against Epilepsy

VEEG: video electroencefalografía

ACN: Asociación Colombiana de Neurología

RIQ: rango intercuartílico

BZD: benzodiazepinas

IM: intramuscular

IV: intravenoso

UCI: unidad de cuidado intensivo

SNC: sistema nervioso central

CPK: creatina-fosfoquinasa

TAC: tomografía axial computarizada

RMN: resonancia magnética nuclear

DC: dieta cetogénica

DAM: dieta Atkins modificada

STESS: Status Epilepticus Severity Score

EMSE: Epidemiology based Mortality score in Status Epilepticus

END-IT: encephalitis, NCSE, diazepam resistance, image abnormalities and tracheal intubation

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

- (1) Neurólogo-epileptólogo, Epidemiólogo clínico, Hospital San José. Bogotá, Colombia.
- (2) Neuróloga-epileptóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe - Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
- (3) Médico, epidemiólogo. SIIES Consultores, Investigación y Educación en Salud. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.
- (4) Neuróloga-epileptóloga neuromédica. Bogotá, Colombia.
- (5) Neuropediatra-epileptólogo Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- (6) Neuróloga-epileptóloga, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
- (7) Neurólogo-epileptólogo, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- (8) Neuróloga-epileptóloga, Neurocentro. Bogotá, Colombia.
- (9) Neurólogo-epileptólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
- (10) Neurólogo-epileptólogo, Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia.
- (11) Neurólogo-neurofisiólogo, Hospital San José Infantil. Bogotá, Colombia.
- (12) Neurólogo-epileptólogo, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.
- (13) Neuróloga-epileptóloga neuromédica. Bogotá, Colombia.
- (14) Neurólogo-epileptólogo, Hospital Occidente de Kennedy. Bogotá, Colombia.
- (15) Neuróloga-epileptóloga Foscal - Foscal Internacional. Santander, Colombia.
- (16) Neurólogo-epileptólogo, Hospital San José Infantil. Bogotá, Colombia.
- (17) Neurólogo-epileptólogo, Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.
- (18) Neuróloga-epileptóloga, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
- (19) Neuropediatra-epileptóloga, Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

Recibido 16/12/18. Aceptado: 19/3/19.

Correspondencia: Jean Paul Vergara, sartre31@gmail.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el estado epiléptico (EE) es una condición ocasionada por la falla en los mecanismos de supresión de las crisis epilépticas. Se considera como una urgencia neurológica y obliga al profesional de la salud a conocer las características de presentación para poder estabilizar al paciente. La mortalidad varía entre el 2% y el 50% según el grupo etario.

OBJETIVO: construir una serie de sugerencias para el tratamiento del EE, como resultado del consenso por común acuerdo de expertos en epilepsia, teniendo en cuenta el contexto colombiano.

MÉTODOS: se llevó a cabo un consenso formal de expertos con 16 neurólogos-epileptólogos de adultos y niños. Las preguntas y sugerencias fueron revisadas en dos fases, donde fueron calificadas y consensuadas por los participantes.

RESULTADOS: se evaluaron 15 preguntas, con sus respectivas sugerencias sobre el manejo del estado epiléptico, se tuvieron en cuenta referencias bibliográficas relevantes consideradas por los expertos y de acuerdo con el contexto colombiano.

CONCLUSIONES: los resultados de este consenso presentan una serie de sugerencias para el tratamiento del estado epiléptico tanto en los primeros niveles de atención como en los de alta complejidad para mejorar el pronóstico del paciente, de acuerdo con el contexto colombiano.

PALABRAS CLAVE: estado epiléptico; tratamiento farmacológico; consenso; convulsiones; electroencefalografía (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Status epilepticus is a condition caused by failure in the mechanisms of suppression of epileptic seizures. It is considered a neurological emergency, and mortality varies between 2% to 50% according to the age group. Due to the above, it is relevant that health professionals know the characteristics of SE in order to stabilize the patient.

OBJECTIVE: To define a series of propositions for the treatment of SE, as a result of consensus by common agreement of experts in epilepsy, taking into account the Colombian context.

METHODS: A formal consensus of experts was carried out with 16 adult and pediatric neurologists-epileptologists. The questions and propositions were reviewed in two phases, where they were graded and agreed by the participants.

RESULTS: Fifteen questions were evaluated on the management of status epilepticus. Relevant bibliographic references were considered by the experts according to the Colombian context.

CONCLUSIONS: As results of this consensus we present a series of propositions for the treatment of status epilepticus for the primary level of care and high complexity level of care in order to improve the patient's prognosis, according to the Colombian context.

KEYWORDS: status epilepticus; therapeutics; consensus; disease management; seizures; electroencephalography (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es una condición ocasionada por la falla en los mecanismos de supresión de las crisis epilépticas y/o el inicio de mecanismos anormales neuronales que prolongan las crisis. En la actualidad se considera estado epiléptico la presencia de crisis epilépticas de cinco o más minutos de duración o la presencia de dos o más crisis sin recuperación de la conciencia entre una y otra (1).

Se considera que es una urgencia neurológica y ello obliga al profesional de la salud a conocer las características de presentación para poder estabilizar al paciente (tabla 1) (2). La mortalidad varía entre el 2% y el 50%, según el grupo

etario, siendo más letal en adultos mayores, y depende del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno (3). Se han reportado tasas de 14 pacientes por cada 100.000 personas/año en la población general, con mayor frecuencia en sujetos mayores de 60 años (28 casos por cada 100.000 personas/año), y se describe una relación genética, por antecedentes en los primeros grados de consanguinidad (4-7). En niños, se estima que la incidencia anual de EE oscila entre 17-23 por cada 100.000 niños (8,9), de los cuales el 10-40% desarrollan EE refractario, con una mortalidad entre 16-42,5% (10-12).

En el 2015 Trinka sugirió una clasificación que fue aceptada por la ILAE, la cual considera sus características

Tabla 1. Definición de tiempos de inicio tratamiento

Inicio de tratamiento		
Tipo de EE	T1 †	T2 ‡
Tónico-clónica	5 min	30 min
Focal con alteración de estado de conciencia	10 min	> 60 min
Ausencia	15 min	Desconocido

† Tiempo 1, ‡ Tiempo 2

clínicas, tiene en cuenta la semiología, su etiología, la correlación electroencefalográfica y la edad, como se detalla a continuación (13,14).

• Semiología

A. Presencia de síntomas prominentemente motores

1. EE convulsivo
 - 1A. EE convulsivo generalizado
 - 1B. Focal con evolución a bilateral
 - 1C. Inicio desconocido focal o generalizada
2. Mioclónica
 - 2A. Con coma
 - 2B. Sin coma
3. Focal motora
 - 3A. Crisis focales motoras repetitivas (jacksoniana)
 - 3B. Epilepsia parcial continua
 - 3C. EE versivo
 - 3D. EE oculoclónico
 - 3E. Paresia ictal focal

4. EE tónico

5. EE hiperkinético

B. Sin presencia de síntomas motores prominentes

1. EE no convulsivo
 - 1A. con coma
 - 1B. Sin coma
2. EE generalizado
 - 2A. EE Ausencia típica
 - 2B. EE de ausencia atípica
 - 2C. EE ausencia mioclónica
3. Focal
 - 3A. Sin compromiso de la conciencia
 - 3B. EE de afasia
 - 3C. Con compromiso de la conciencia

4. De inicio desconocido focal o generalizado

4A. EE autonómico

• Etiología

- o Conocida (sintomática)
- o Aguda (enfermedad cerebrovascular, encefalitis)
- o Remota (postraumática, enfermedad cerebrovascular)
- o Progresiva (tumores, enfermedad de Lafora's, demencia)
- o EE en síndromes electroclínicos
- o Desconocido

• Correlación electroencefalográfica

- o Localización (generalizada, focal)
- o Patrón (actividad rítmica, descargas periódicas)
- o Morfología (ondas agudas, ondas trifásicas)
- o Tiempo (prevalencia, frecuencia, duración)
- o Modulación (inducida por estímulos)
- o Efecto de la intervención (cambios en la video electroencefalografía-VEEG, posteriormente al medicamento)

• Edad

- o Neonatal
- o Infancia
- o Prescolar
- o Adolescente y adulto
- o Adulto mayor

En Latinoamérica y Colombia, los gobiernos y las sociedades médicas científicas han realizado esfuerzos orientados a unificar la mejor evidencia disponible con el fin de homogenizar los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, una gran parte de los profesionales de la salud desconocen la existencia de estas herramientas, por lo cual persiste la heterogeneidad en los criterios diagnósticos y en el manejo. Por esto, surgen alternativas como los consensos de expertos que, a pesar de no tener las características de una guía de práctica clínica, pueden ser una opción al momento de conocer la experiencia en la vida real y teniendo en cuenta el contexto local. En este caso, el consenso de expertos en el tratamiento del EE tuvo en cuenta las consideraciones en relación con la disponibilidad de medicamentos en nuestro país, así como las características propias del sistema de salud colombiano, y contó con el apoyo de la Asociación Colombiana de Neurología (ACN). Esta iniciativa pretende mostrar una serie de sugerencias para que los profesionales de la salud (neurólogos y no neurólogos) puedan orientar el abordaje de

un paciente con EE y mejorar la atención en esta patología. Es importante mencionar que este documento es de carácter científico y académico, pues es el resultado de la experiencia de un grupo de epileptólogos que se reunieron para discutir las características propias del EE y sus consideraciones para el manejo en Colombia. Así, el objetivo de este trabajo fue construir una serie de sugerencias para el tratamiento del EE, como resultado del consenso de expertos en epilepsia, teniendo en cuenta el contexto colombiano.

MÉTODOS

Se estructuró un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico (EE) constituido por 16 neurólogos-epileptólogos (14 de adultos y 2 pediátricos) integrantes del capítulo de epilepsia de la ACN. El consenso estuvo liderado por el grupo desarrollador, en el que participaron dos neurólogos-epileptólogos y un epidemiólogo, quienes diseñaron las preguntas y ejecutaron el consenso tanto metodológicamente como logísticamente.

La ejecución del consenso se realizó en cuatro fases (figura 1). En la fase 1 el grupo desarrollador estructuró las preguntas, las cuales fueron enviadas a los expertos utilizando un cuestionario virtual. Una vez se obtuvieron las primeras respuestas y comentarios, en la fase 2 se consolidó la información de acuerdo con las respuestas. El sistema de calificación para cada opción se dio mediante escala tipo Likert entre 1 y 9 (1 significa extremadamente inapropiado, 2 y 3 usualmente inapropiado, 4, 5 y 6 equivoco, 7 y 8 usualmente apropiado y 9 extremadamente apropiado). Se construyó una matriz de información donde se consignaron

las calificaciones, las cuales se analizaron con medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). Las opciones puntuadas con medianas y RIQ entre 1 y 3 y entre 7 y 9 se consideraron consensuadas y las restantes se presentaron en la fase 3 (nominal), manteniendo el anonimato de los expertos, con el fin de discutir los resultados. Al finalizar, en la fase 4 (síntesis) los expertos aportaron la literatura revisada para la inclusión en este manuscrito y el grupo desarrollador estructuró este último.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 expertos entre neurólogos, neuropediatras epileptólogos y neurofisiólogos. Con un promedio de experiencia en epilepsia de cuatro años y representando a cinco ciudades colombianas: Bogotá, Medellín, Bucaramanga, Cali y Pereira. Se presentaron inicialmente 26 preguntas, las cuales fueron evaluadas y, de acuerdo con su pertinencia, se consideraron posteriormente 15 de ellas. Una vez definidas, estas fueron revisadas y evaluadas individualmente por cada experto de manera enmascarada. Finalmente, en el consenso nominal/presencial se discutieron las respuestas para construir las sugerencias definitivas. De acuerdo con esto, a continuación se presentan las preguntas con sus respectivas respuestas.

1. ¿Qué maniobras se deben utilizar en la fase de estabilización del paciente con estado epiléptico?

Se considera el paciente con EE como un paciente crítico, por lo cual se debe iniciar con el soporte básico de

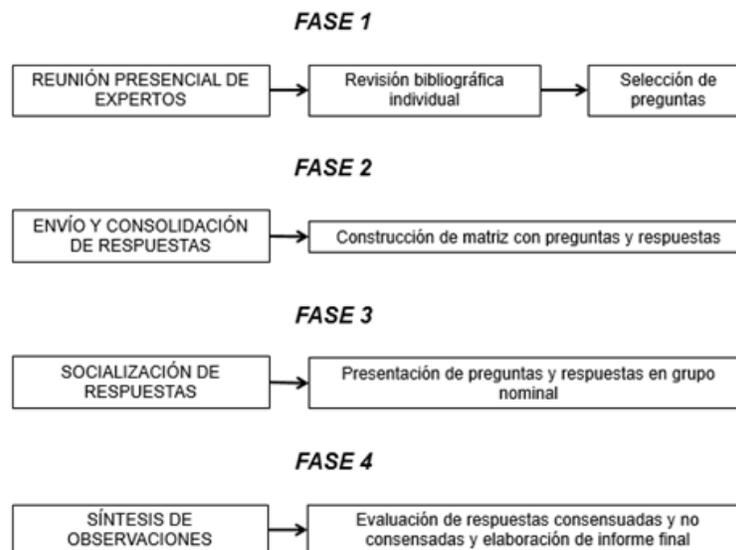


Figura 1. Procedimiento de la ejecución del consenso.

atención, aplicando maniobras del ABC y garantizando: asegurar vía aérea, oxigenación, monitorizar signos vitales y lograr un acceso venoso para colocación de líquidos y toma de exámenes de laboratorio (15).

Enfoque neurológico

- Descripción detallada de la semiología de la crisis epiléptica y fenómenos asociados
- Evaluar si el paciente tiene diagnóstico de epilepsia o si está debutando
- Interrogar antecedentes patológicos, toxicológicos y fenómenos precipitantes

Se debe revisar los antecedentes del paciente para conocer si estaba recibiendo medicamento antiepiléptico (tipo y dosis), o está debutando con el EE, lo cual ayuda a la selección de la mejor opción terapéutica de acuerdo con la clínica. En pacientes que vienen recibiendo antiepilépticos, es importante examinar si hubo suspensión o cambios en la dosis, con el fin de considerar si el paciente necesitará el mismo medicamento para el control de EE (16).

En la población pediátrica, es frecuente el EE febril, por lo cual se hace fundamental establecer cuál es el foco primario e iniciar manejo antipirético como parte del abordaje y estabilización inicial del paciente.

2. ¿Cuál antiepiléptico considera utilizar para el tratamiento en el estado epiléptico de 0-5 minutos?

Una vez de sospecha el EE, se deben considerar los tiempos de atención según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés: International League Against Epilepsy) para iniciar tratamiento farmacológico, tan pronto se haya estabilizado el paciente (tabla 1).

- 0-5 minutos (autolimitado a continuo - estado convulsivo inminente): se sugiere utilizar benzodiazepinas (BZD) extra o intrahospitalario intramuscular (IM) o intravenoso (IV) (tabla 2) (16, 17).

El uso de las BZD debe estar sujeto a la disponibilidad de medicamentos y de la vía de administración más rápida, por la duración del efecto y el conocimiento en el manejo de las complicaciones. Se deben considerar los efectos adversos, la interacción medicamentosa y la edad del paciente (tabla 2) (18-20).

En el periodo neonatal, si bien no existe un consenso acerca de la definición de EE o el manejo antiepiléptico, en la mayoría de los casos se considera el uso de fenobarbital como la primera línea de manejo y, en forma menos frecuente, benzodiazepinas (21).

3. ¿Cuál antiepiléptico considera utilizar para el tratamiento en el estado epiléptico de inicio focal (5-20 minutos)?

- Los medicamentos sugeridos son (1) ácido valproico, (2) fenobarbital o Fenitoína, (3) levetiracetam y (4) lacosamida (tabla 2).

Es importante tener en cuenta que si el EE se debe a suspensión del medicamento que venía recibiendo, este debe ser la primera línea de elección para el manejo del EE siempre y cuando sea el indicado. Se debe evaluar la edad del paciente, género, comorbilidades, embarazo e interacciones medicamentosa (17).

4. ¿Cuál antiepiléptico considera utilizar para el tratamiento en el estado epiléptico de inicio generalizado (5-20 minutos)?

- Los antiepilépticos sugeridos son: (1) ácido valproico, (2) fenobarbital y (3) levetiracetam (tabla 2).

En la población pediátrica, el uso de ácido valproico como segunda línea de manejo ha mostrado una efectividad similar e incluso superior a la observada con fenobarbital y levetiracetam (22). El levetiracetam, a pesar de tener estudios que muestran su efectividad en el manejo EE en niños, presenta una importante limitante en nuestro país teniendo en cuenta que la aprobación para su uso es en pacientes mayores de cuatro años (23). Se sugiere ácido valproico de primera línea en epilepsias mioclónicas tanto en niños como en adultos.

5. ¿Cuál antiepiléptico considera utilizar en el tratamiento en el estado epiléptico refractario (30-60 minutos)?

Los pacientes con estado epiléptico refractario deben estar hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo (UCI) o bajo monitorización continua, donde se considere soporte ventilatorio de acuerdo con el estado del paciente (24, 25). Es importante tener en cuenta la probabilidad de depresión respiratoria ocasionada por el medicamento y la necesidad imperante del monitoreo estricto (16).

- Los antiepilépticos sugeridos son: (1) benzodiazepinas en infusión, (2) propofol y (3) tiopental (tabla 2).

La inducción a estado de coma es el manejo más frecuentemente utilizado tras la falla de la primera y la segunda línea de fármacos antiepilépticos; sin embargo, la ausencia de estudios clínicos controlados impide establecer un medicamento ideal que permita cumplir los objetivos de cese de crisis, supresión de actividad electroencefalográfica y duración del tratamiento. En niños, la primera opción para

Tabla 2. Medicamentos para el tratamiento del estado epiléptico

Medicamento	Dosis inicial	Presentaciones	Mantenimiento	Efectos adversos	Uso por tipo de epilepsia	Mecanismo de acción	Disponibilidad en Colombia
Clonazepam	1 mg IV por dosis. Se puede repetir con 1 mg (hasta 4 mg)	Amp 1 mg/ml	No infusión	Hipotensión, depresión respiratoria (menos frecuente)	EE focal -generalizado	Activación de receptores GABA	Disponible
Diazepam	0,15 mg/kg IV hasta 10 mg por dosis, se puede repetir en 5 min	Amp 2 ml/10 mg	5 mg/min	Hipotensión, depresión respiratoria	EE focal -generalizado	Activación de receptores GABA	Disponible
Midazolam	0,2 mg/kg IM Hasta 10 mg	Amp 5 mg/5 ml - 15 mg/3 ml	0,1-2,9 mg/kg/h	Hipotensión, depresión respiratoria	EE focal -generalizado	Activación de receptores GABA	Disponible
Lorazepam	0,1 mg/kg IV hasta 4 mg por dosis, se puede repetir en 5-10 min	Amp 4 mg/1 ml	2 mg/min	Hipotensión, depresión respiratoria	EE focal -generalizado	Activación de receptores GABA	No disponible
Fenitoína	20 mg/kg IV, se puede dar adicional 5-10 mg/kg	Amp 250 mg/5 ml	No infusión	Hipotensión, arritmias	EE focal - focal con generalización secundaria	Bloqueador de canales de sodio	Disponible
Fenobarbital	20 mg/kg IV, se Puede dar adicional 5-10 mg/kg	Amp 50 mg/2 ml	No infusión	Hipotensión, depresión respiratoria	EE focal - focal con generalización secundaria	Activación de receptores GABA	Disponible
Divalproato de sodio	20-40 mg/kg IV, se puede dar adicional 20 mg/kg	Amp 500 mg/5 ml	No infusión	Hiperamone-mia, pancreatitis, Hepatotoxicidad	EE focal - EE de inicio Generalizado, mioclonías	Múltiples mecanismos de acción	Disponible
Levetiracetam	3-4 g (IV o vía oral)	Amp 500 mg/5 ml, tableta 500 mg y 1 g (>90%)	No infusión	Psicosis, depresión	EE focal - EE de inicio generalizado, mioclonías	Modulador de vesículas sinápticas 2A	Disponible
Topiramato	200-400 mg Sonda nasogástrica -oral (>80%)	Tab 25 mg/50 mg/100 mg/20 mg	No infusión	Acidosis metabólica, urolitiasis	EE focal - EE de inicio generalizado	Múltiples mecanismos de acción	Disponible
Lacosamida	200-400 mg IV	Amp 200 mg/20 ml	Se puede subir hasta 600 mg. No infusión	Prolongación PR, mareo	EE focal - focal con generalización secundaria	Bloqueador de canales de sodio	Disponible
Ketamina	5 mg/kg IV Hasta 4,5 mg/kg	Amp 500 mg/10 ml	1,2-7,5 mg/kg/h	Neurotoxicidad	Estado epiléptico	Unión receptores NDMA	Disponible
Propofol	2 mg/kg hasta 10 mg/kg	Amp 200 mg/20 ml	2-15 mg/kg/h limitado a 5 mg/kg/h para tratamientos >48 h)	Síndrome de infusión por propofol	Estado epiléptico	Múltiples mecanismos de acción, activación de receptores GABA	Disponible
Tiopental	3 mg/kg IV	Vial 1g/0,5g	2 a 5 mg/kh/hr	Hipotensión, hipoventilación, cefalea	Estado refractario	Potencia GABA y disminuye la respuesta de glutamato	Disponible

el manejo de estado epiléptico refractario son las BZD en infusión continua, seguido por el uso de barbitúricos (tiopental o pentobarbital) como segunda línea. El propofol, si bien esta reportado para el uso en adultos, en niños tiene un uso limitado, debido al síndrome de infusión de propofol, por lo que se recomienda su uso con precaución, particularmente en dosis superiores a 65 µg/kg/min. Como tercera línea de manejo se puede plantear el uso de ketamina (26).

6. ¿Cuál antiepiléptico o medicamento coadyuvante considera utilizar para el tratamiento del estado epiléptico superrefractario?

El estado superrefractario es el resultado del no control de los estados iniciales del EE. Por esta razón, se considera que al enfrentarse a la falla terapéutica en los tratamientos anteriores, se debe remitir el paciente a un nivel de mayor complejidad.

Los antiepilépticos sugeridos son: (1) midazolam (infusión continua) o propofol, teniendo en cuenta la experiencia y el perfil de eventos adversos, (2) tiopental, (3) ketamina (Tabla 2) y tratamientos coadyuvantes como los esteroides (metilprednisolona), inmunoglobulinas o plasmaféresis. En las epilepsias de probable origen autoinmune, dieta cetogénica y si es el caso evaluar las indicaciones de cirugía de epilepsia (27).

El uso de la ketamina en el estado epiléptico refractario y en el superrefractario es una opción en pacientes con trauma o que estén inestables hemodinámicamente.

7. ¿En qué momento del estado epiléptico considera utilizar brote-supresión?

Se debe considerar en estados epilépticos refractarios y superrefractarios, durante 12-24 horas bajo monitoreo video electroencefalograma (VEEG), según disponibilidad y complejidad en el servicio de salud.

El brote-supresión es inducido por medicamentos, en el VEEG se observan periodos de ausencia de la actividad eléctrica cerebral (electrodecremento generalizado) intercalados con periodos de brotes de actividad eléctrica. El 40% de los pacientes son llevados a brote-supresión farmacológico, al no controlar el EE en etapas tempranas y por consiguiente son llevados a sedación profunda (28-30).

El mejor tratamiento del EE refractario sigue sin estar claro. Sin embargo, las guías actuales recomiendan el tratamiento con una infusión continua de un anestésico. Los fármacos anestésicos disponibles para infusión continua incluyen midazolam y propofol. La principal preocupación de una infusión de fármaco anestésico es que prolonga la duración de la ventilación mecánica, la inmovilización y la

hipotensión. Se ha demostrado que el midazolam tiene un amplio margen de seguridad y es fácil de usar (31).

8. ¿Cuánto tiempo debe permanecer un paciente con estado epiléptico en brotesupresión? Las guías actuales para el manejo de EE recomiendan el tratamiento con una infusión continua de un anestésico como el midazolam o el propofol. Se ha demostrado que el midazolam tiene un amplio margen de seguridad y es fácil de usar. El brote-supresión de origen farmacológico se logra en promedio en el 51 % de los pacientes y así se consigue un mejor control del EE. Sin embargo, existe evidencia de la relación del uso de medicamentos anestésicos y complicaciones intrahospitalarias, mortalidad y pobres resultados funcionales. El brote-supresión se recomienda durante un periodo de 24 a 48 horas seguido del descenso gradual del fármaco anestésico (32).

Las recomendaciones actuales basadas en un estudio retrospectivo, de Wolfgan y Cols (33), que las dosis más altas de anestésico utilizadas durante el primer ensayo de coma terapéutico, se asociaron de forma independiente con menos complicaciones intrahospitalarias ($P = 0,003$) y se asociaron con una menor duración de la ventilación mecánica y la duración total de la estancia. La duración del coma terapéutico se identificó como un predictor independiente de recurrencia de la crisis con un punto de corte óptimo a las 35 horas, por lo que concluyen que la duración más corta pero más profunda como tratamiento de Estado Epiléptico refractario puede ser más efectiva y más segura.

9. ¿En qué pacientes con estado epiléptico se considera hacer monitorización continua con VEEG?

La monitorización continua con VEEG debe hacerse en pacientes con:

- EE - duración mayor a una hora
- Sospecha de EE no convulsivo
- EE refractario
- EE superrefractario
- Necesidad de llevar a un paciente a brote-supresión
- Deterioro del estado de conciencia
- Sospecha de recaída
- Persistencia de crisis
- Evaluación de la eficacia al tratamiento

Esta monitorización debe realizarse por al menos 24 horas, pues la literatura refiere una sensibilidad del 88% para la detección de las crisis. La ampliación en el tiempo ha reportado sensibilidades de 6-12 horas: 82%, 12-24 horas: 88%, 24-48 horas: 93% y entre 48 y 96 horas: 96%.

Este monitoreo debe ser interpretado por un experto y en tiempo real; se sugiere un reporte cada 12 a 24 horas (28).

Es importante tener en cuenta que existen algunas patologías que aumentan el riesgo de presentar EE, entre las cuales se encuentran (28,34,35):

- Pacientes sin patologías neurológicas hospitalizados en la UCI
- Ataque cerebrovascular isquémico (1-10%)
- Hemorragia subaracnoidea (10-14%)
- Hemorragia intracraneal (1-21%)
- Trauma craneoencefálico moderado o severo (8-14%)
- Infecciones del SNC
- Tumor cerebral
- Encefalopatía hipóxico-isquémica (30%)

Las crisis epilépticas en el VEEG ocurren aproximadamente en el 20% de los casos, donde el paciente se encuentra en condiciones críticas y con vigilancia electroencefalográfica continua. Se ha demostrado que estas convulsiones pueden ocasionar impactos hemodinámicos y metabólicos, lo cual implica un peor pronóstico para el paciente. Por esto, se sugiere la monitorización por al menos 24 horas si el paciente no se encuentra en estado de coma, y 48 horas si sus condiciones son críticas y está en estado de coma (36).

La VEEG continua permite al clínico establecer el cese de la actividad epiléptica electroencefalográfica, y el seguimiento de la actividad de brote-supresión, en caso de que se requiera, es útil para guiar la inducción de coma farmacológico como también la identificación de crisis electrográficas, las cuales recurren frecuentemente durante la titulación y retiro de los agentes anestésicos. Existe evidencia de que un tercio de los niños con EE pueden desarrollar crisis electrográficas y de estos al menos la mitad desarrollan estado epiléptico no convulsivo (26).

10. ¿A cuánto tiempo del estado epiléptico está indicado la realización de la monitorización continua con VEEG?

- La monitorización del paciente con EE se debe iniciar, preferiblemente, a partir de la primera hora si este no ha sido controlado o no recupera por completo el estado de conciencia.

Si por razones geográficas o disponibilidad de equipos no es posible hacer una monitorización continua con VEEG, el profesional de la salud a cargo debe mantener el control de EE e iniciar remisión a un centro de salud de con disponibilidad de VEEG.

Se considera que un paciente que no recupera el estado de conciencia en el contexto del EE, tiene una probabilidad

del 50-70% de ser refractario, lo cual obliga a la monitorización continua para determinar su duración y finalización (32).

11. ¿Qué exámenes diagnósticos de sangre considera en el estado epiléptico?

Dentro del manejo integral del paciente con EE se deben solicitar los siguientes paraclínicos, con el fin de determinar la estabilidad del paciente y empezar el estudio de las causas más frecuentes del EE (4,16):

- Hemograma
- Gases arteriales
- Glicemia
- CPK (en sospecha de eventos paroxísticos no epilépticos)
- Función hepática
- Función renal
- Ionograma
- Tamizaje toxicológico (si se sospecha intoxicación, complementar en orina)
- Niveles séricos de antiepiléptico

Es importante mencionar que la solicitud de estas pruebas diagnósticas es el complemento a una evaluación clínica; si el paciente viene con un acompañante, se debe interrogar los antecedentes del paciente, a efectos de identificar posibles factores desencadenantes como la suspensión de los medicamentos antiepilépticos (tabla 3).

12. ¿Qué imágenes diagnósticas considera en el paciente con estado epiléptico?

La realización de imágenes diagnósticas debe hacerse en pacientes sin diagnóstico o en quienes se sospeche una causa estructural intracerebral. Por esta razón, se sugiere realizar tomografía axial computarizada (TAC) cerebral y/o resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, de acuerdo con la disponibilidad, y si no está disponible, debe remitir al paciente cuando se haya estabilizado el EE. Una vez se estabilice el paciente y si existen indicaciones de continuar el estudio, pueden realizarse cortes especiales en RMN cerebral. De la misma forma, se debe considerar el uso del contraste en los casos en que se sospecha infección de SNC o en presencia de alguna lesión tumoral (37).

13. ¿Cuál o cuáles son las indicaciones para el inicio de estudios de cirugía de epilepsia en pacientes con estado epiléptico?

La elección de cirugía para epilepsia es el resultado de una evaluación multidisciplinaria en la cual el paciente, de

Tabla 3. Puntaje de STESS

	Condición	Puntos
Nivel de conciencia al ingreso a urgencias	Alerta o somnoliento	0
	Estupor o coma	1
Peor tipo de crisis epiléptica	Parcial simple, parcial compleja, ausencias, mioclonías	0
	Generalizada convulsiva	1
	Estado epiléptico no convulsivo en coma	2
Edad	< 65 años	0
	≥ 65 años	2
Historia previa de epilepsia	Sí	0
	No o desconocido	1
Total favorable: 0-2. Desfavorable: ≥3	0-6	

acuerdo con sus características, puede ser candidato a este procedimiento. Dentro de esta indicaciones se encuentran:

- Estado superrefractario en epilepsia focal lesional
- Epilepsia focal continua

Una vez se ha definido su indicación, se pueden realizar intervenciones como: lesionectomía, callosotomía, estimulación de nervio vago u otro tipo de neuromodulación y hemisferectomía (30,38).

14. ¿Cuál o cuáles son las indicaciones para inicio de dieta cetogénica en pacientes con estado epiléptico?

La dieta cetogénica (DC) es una terapia coadyuvante no farmacológica que ha demostrado ser efectiva en pacientes con estado epiléptico superrefractario; la DC y la DAM son dietas de alto contenido graso, bajas en carbohidratos, con adecuadas proteínas, diseñadas para imitar el estado de ayuno, y han probado ser terapias efectivas para algunos niños con epilepsia. Su eficacia en adultos se ha probado en algunos estudios abiertos, dentro de los que se encuentran series de casos de centros únicos de dieta cetogénica y Atkins modificada en estado epiléptico (EE) superrefractario (39-44).

Para iniciar la dieta se requiere: hemograma, perfil metabólico completo, perfil lipídico en ayunas, amilasa, lipasa, niveles de vitamina D, peso, talla, VEEG, consulta nutricionista, retirar dextrosa de líquidos IV, descontinuar fórmula enteral, minimizar carbohidratos de medicamentos, comenzar fórmula cetogénica, multivitamínicos y calcio a través de gastrostomía.

Thakur describió el mayor número de pacientes hasta el momento. Con un promedio de FAE usados previamente a la dieta de siete, los pacientes alcanzaron cetosis en tres días con DC, en proporción 4:1 o 3:1 (grasa a carbohidratos y gramos de proteínas). El tiempo de duración fue de 17 días, el 90% de los pacientes resolvió el EE en los primeros tres días, e igualmente se encontró reducción de cinco días de anestésicos luego del inicio de dieta; el 50% de los pacientes hicieron transición a DAM (43). Los efectos adversos reportados incluyen neumonía por aspiración, reflujo gastroesofágico, constipación e hipertrigliceridemia y acidosis transitoria (41). La DAM es menos usada ya que tiene mayor cantidad de proteínas, por lo que limita su uso con gastrostomía; se usa cuando se hace transición posterior a la DC clásica. Las contraindicaciones son: condición metabólica inestable (hiponatremia persistente; hipernatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, acidosis); inestabilidad hemodinámica o respiratoria; coagulopatía; pancreatitis, insuficiencia hepática; hiperlipidemia severa; intolerancia por alimentación enteral; embarazo; propofol en las últimas 24 horas; desorden de oxidación de ácidos grasos. Se debe tener precaución con VPA por déficit secundario de carnitina e inhibidores de anhídrido carbónico por litiasis renal. Así, debe considerarse una herramienta de apoyo que ha de ser dirigida por manejo multidisciplinario, por un epileptólogo, neurólogo o neuropediatra en compañía de un nutricionista especialista en el tema (39,40,43-46). Los datos hasta la fecha muestran que es un tratamiento seguro, factible y efectivo, y está pendiente establecer que la intervención temprana con la DC y la transición a dieta Atkins modificada mejora la morbilidad y mortalidad (30,38).

15. ¿Qué consideraciones debe tener en el paciente con estado epiléptico con respecto al pronóstico?

El pronóstico del EE está relacionado con dos aspectos: primero, la atención oportuna y control inicial, y segundo, relacionado con las características propias del EE. Para el primer aspecto, la adecuada atención se relaciona con la duración y el control o resolución del EE. Por otro lado, existen variables no modificables como la edad de paciente, los antecedentes familiares y personales, el tipo de crisis y la refractariedad del EE. Una vez el paciente tenga control de su EE, se sugiere que en el primer año el neurólogo responsable de su manejo médico crónico haga un seguimiento al mes, a los tres meses y a los seis meses (47).

En la actualidad existen tres escalas de puntuación para hacer el pronóstico. La STESS (por sus siglas en inglés: Status Epilepticus Severity Score) (48) y la EMSE (por sus siglas en inglés: Epidemiology based Mortality score in Status Epilepticus) (figura 2) (49) fueron diseñadas para predecir mortalidad intrahospitalaria, en tanto que la END-IT (por sus siglas en inglés: Encephalitis, NCSE, Diazepam

resistance, Image abnormalities and Tracheal intubation) fue diseñada para predecir desenlace funcional a los tres meses del alta hospitalaria (49). Otras escalas usadas para predecir mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, como el Apache II (por sus siglas en inglés: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), han demostrado pobre rendimiento pronóstico en pacientes con EE (51,52).

CONSIDERACIONES GENERALES

Es importante resaltar que el objetivo del manejo del EE es priorizar la vida del paciente, por lo cual se deben evaluar las poblaciones con condiciones especiales al momento de iniciar el tratamiento farmacológico (figura 3).

En los casos en que exista sospecha de embarazo o haya un embarazo instaurado (descartar preeclampsia / eclampsia), falla renal, falla hepática, cáncer o presencia de VIH, se sugiere evaluar el inicio de tratamientos con baja interacción farmacológica, que no afecten la tasa de filtración glomerular, preferiblemente con bajo metabolismo hepático y que tenga disponibilidad. En Colombia, hay disponibles levetiracetam y lacosamida, que aún no cuentan

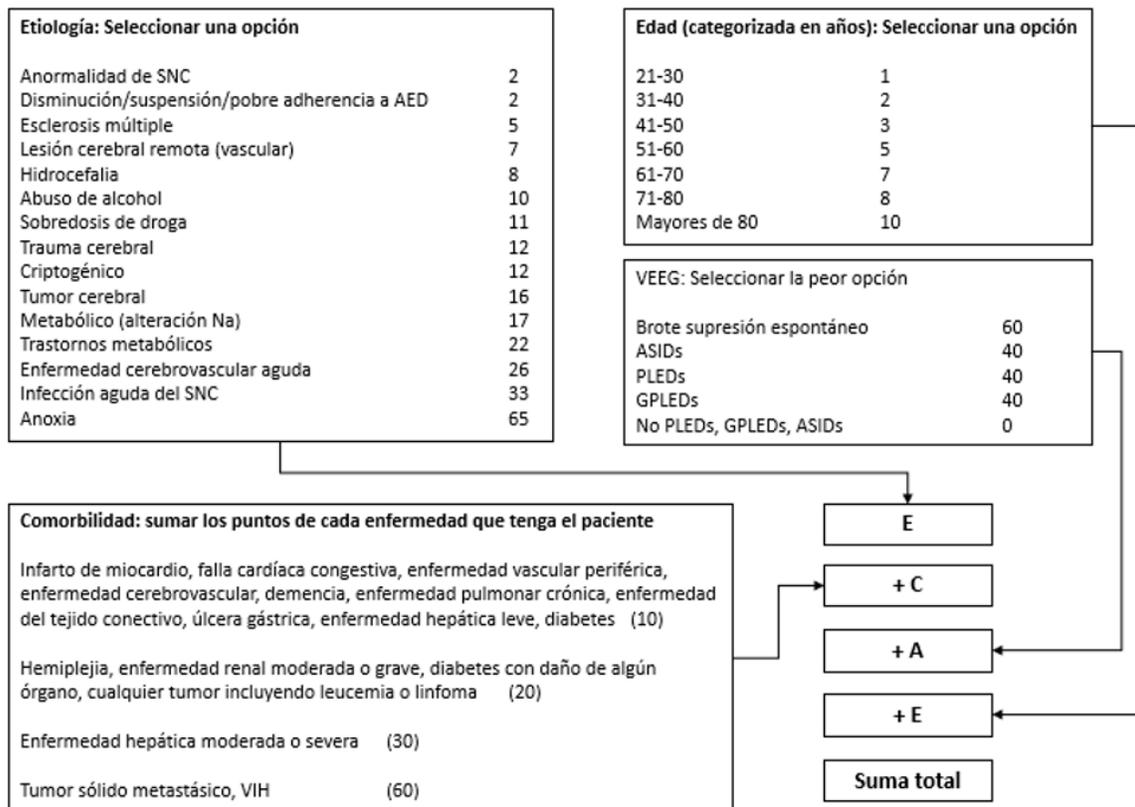


Figura 2. Puntaje de EMSE

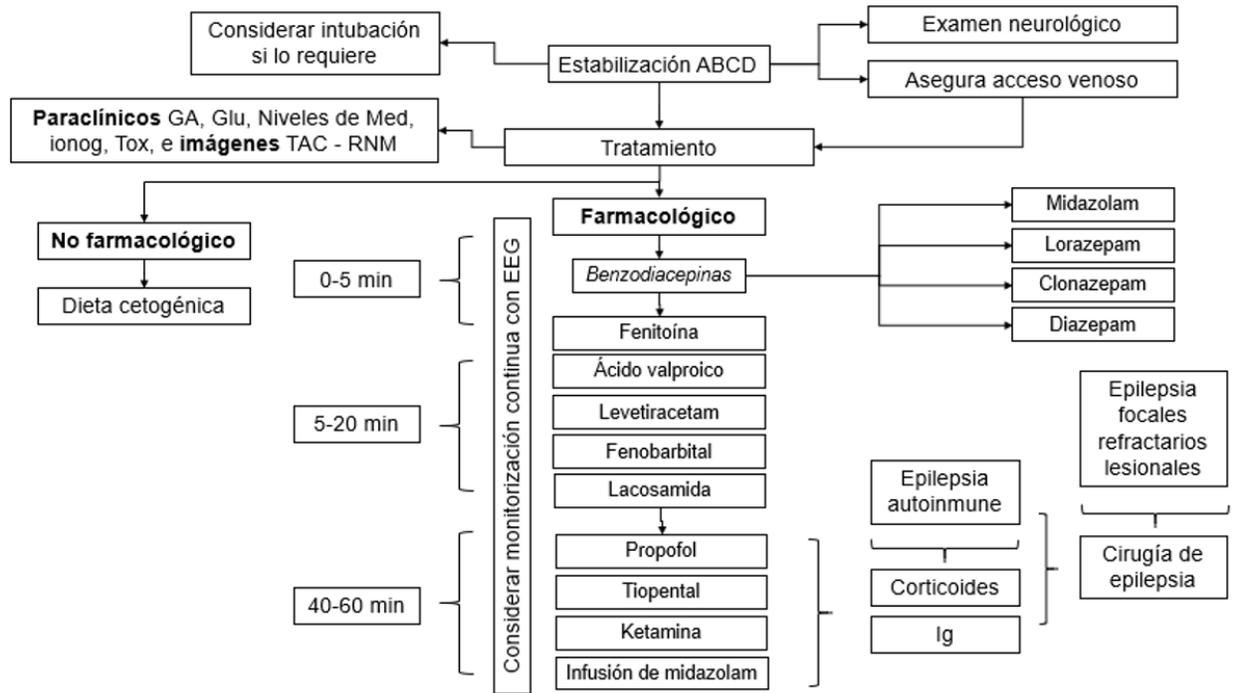


Figura 3. Flujograma de manejo del EE

CÁNCER	Fenitoína	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción con: Ciclofosfamida, Vincristina, Tiopental • Aumenta el metabolismo de la metilprednisolona • Disminución de niveles por Cisplatino (50%) y dexametasona • Los antagonistas de la pirimidina aumentan los niveles cinco veces
	Fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • Los antagonistas de la pirimidina aumentan los niveles cinco veces • Aumenta el metabolismo de la metilprednisolona
	Ácido valproico	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución niveles por Cisplatino (<50%) y por Metotrexato
	Levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> • Compite con el Metotrexato por la excreción tubular

Figura 4. Consideraciones para el uso de medicamentos en pacientes con cáncer

VIH	Fenitoína	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce niveles de Lopinavir y Ritonavir
	Ácido valproico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta niveles de Zidovudina

✓ **Se sugiere utilizar:** Levetiracetam o Lacosamida

Figura 5. Consideraciones para el uso de medicamentos en pacientes con VIH

**INSUFICIENCIA
HEPÁTICA**

Fenitoína

- Se debe ajustar en estadios graves

**Ácido valproico y
fenobarbital**

- No usar

✓ **Se sugiere utilizar:** Levetiracetam o Lacosamida hasta 300 mg/día.

Se debe monitorizar la función hepática y niveles de albumina (medir fracción libre de fármaco)

Figura 6. Consideraciones para el uso de medicamentos en pacientes con insuficiencia hepática

**INSUFICIENCIA
RENAL**

**Fenitoína, Ácido
valproico, BZD,
Levetiracetam y
Lacosamida**

- Se debe ajustar dosis

✓ **Se sugiere utilizar:** Levetiracetam (TFG: <30 ml/min) hasta 1000 mg/día), o Lacosamida hasta 300 mg/día, utilizando el 50% de la dosis pos-diálisis)

En IRC grave (en diálisis) se debe reducir las dosis de medicamentos con eliminación renal y dar dosis extra pos-diálisis

Figura 7. Consideraciones para el uso de medicamentos en pacientes con Insuficiencia renal

con indicación para EE, sin embargo, se ha descrito su uso *off label* con buenos resultados (figuras 4-7) (53-55).

En el embarazo, se ha demostrado que un episodio de EE es más riesgoso para la viabilidad del feto que la misma exposición a un medicamento como el ácido valproico, por lo cual, y considerando la vida de la materna, se debe garantizar el control del EE con el medicamento que esté disponible (54).

DISCUSIÓN

El EE es la complicación más frecuente de la epilepsia mal controlada, si no es tratada a tiempo genera una alta mortalidad del 9 al 27 % a los 30 días (37). La epilepsia es una enfermedad con alta carga en el sistema de salud, con prevalencias que oscilan entre 1 y 1,3 %, siendo el EE una de sus complicaciones más frecuentes. Los pacientes

no siempre van a ser vistos en primera instancia por un neurólogo, lo que obliga a los profesionales de la salud a conocer el abordaje y tratamiento inicial, así como su posterior remisión si es el caso. Los primeros cinco minutos son claves para un diagnóstico adecuado y la selección de un buen antiepiléptico, pues es claro que entre más tiempo pase, menor es la probabilidad de controlar el EE y aumenta la mortalidad (30,38). La guías de práctica clínica actuales recomiendan que el tratamiento de primera línea son las benzodiazepinas, seguido de un fármaco antiepiléptico de más larga vida media (17). Para los neurólogos que están en centros de atención de III-IV nivel, es un reto evaluar el EE en pacientes con patologías asociadas y polimedicados con alta probabilidad de interacción farmacológica (13).

Es importante tener en cuenta que tratar un paciente con patologías crónicas como VIH o cáncer, que debutan con crisis epilépticas y EE, obliga a considerar el uso de

medicamentos de nueva generación como levetiracetam o lacosamida, disponibles en presentación endovenosa, que son mejor tolerados y con menos frecuencia de interacciones con otros medicamentos (figura 3-6) (53-55).

En Colombia, el INVIMA tiene autorizados medicamentos como levetiracetam, lacosamida y topiramato para epilepsia refractaria que, según definición de la ILAE, es “aquella en la cual, se ha producido el fracaso de 2 ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada”. Un gran porcentaje de pacientes con EE son pacientes con diagnóstico previo de epilepsia que no han respondido a los tratamientos iniciales, lo cual motiva a la utilización de medicamentos de nueva generación, con mecanismos de acción novedosos en el manejo del EE.

Finalmente, y como se mencionó, este consenso espera ser una herramienta de fácil acceso y entendimiento por parte de los profesionales de salud que tengan contacto con un paciente con EE, y puedan abordar de manera adecuada desde su diagnóstico hasta el tratamiento, teniendo en cuenta las particularidades con las cuales los pacientes pueden llegar a un servicio de salud en Colombia. De acuerdo con lo anterior, urge saber cuál es el fármaco ideal en EE. Para esta pregunta se debe considerar el tipo de crisis, la interacción con otros medicamentos, las complicaciones de las patologías de base, la biodisponibilidad, presentación, tolerancia y acceso a los medicamentos antiepilépticos. Por último, es importante determinar la continuidad de tratamiento con medicación oral y conocer la frecuencia de efectos adversos evaluando riesgo *versus* beneficio (56).

Mediante este consenso se espera ofrecer una herramienta para el manejo del EE, con fundamento en la experiencia de neurólogos-epileptólogos, con el fin de que un profesional en salud que se enfrente a un EE pueda iniciar un abordaje y manejo adecuado, bajo cualquier condición y con la disponibilidad de medicamentos existente.

CONCLUSIONES

- El EE es la complicación más frecuente en pacientes con diagnóstico de epilepsia, cuando no reciben un tratamiento adecuado o en condiciones que facilitan las crisis repetitivas (encefalopatías epilépticas).
- La falta de conocimiento en el diagnóstico y manejo del EE incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes.
- El conocimiento de las características, clasificación, métodos diagnósticos y algoritmos de manejo del EE lleva a una optimización de recursos y a un mejor pronóstico.
- Es fundamental la difusión y socialización de esta información entre los profesionales de la salud que tengan

contacto con pacientes con EE (médico general, médicos de urgencias, profesionales en formación y especialistas), quienes son los involucrados en el diagnóstico y manejo de pacientes con EE.

GLOSARIO

EE convulsivo: es un episodio convulsivo igual o mayor a cinco minutos de forma continua, o también cuando se presentan dos o más convulsiones sin una recuperación completa de la conciencia (57).

EE no convulsivo: el diagnóstico se considera de acuerdo con la variación del EE y en el cambio del estado de la conciencia y del estado mental, en relación con las descargas epileptiformes continuas evidenciadas en la video-electroencefalografía (VEEG) (58).

EE refractario: es la presencia de crisis permanentes que no responden al tratamiento farmacológico de primera y segunda línea (38).

EE super refractario: se define como la continuación o repetición durante 24 horas o más, después del inicio de la terapia anestésica (38).

EE focal: se caracteriza por no tener compromiso del estado de conciencia y puede tener manifestaciones clínicas motoras, sensitivas, psíquicas o autonómicas (38).

EE tónico-clónico generalizado: es el más común y el de mayor riesgo de muerte o complicaciones. Puede iniciarse de manera general o como consecuencia de una crisis focal con generalización secundaria a tónico-clónica (38).

EE mioclónico: es poco frecuente y puede ser una complicación de un EE generalizado primario o secundario a encefalopatía hipóxico-isquémica. Se presenta como sacudidas mioclónicas en salvas intermitentes o crisis mioclónicas asimétricas con alteración de la conciencia. Es más frecuente en encefalopatía hipóxica, siendo las mioclonías una manifestación de grave daño cerebral (38,58,59).

EE generalizado de ausencias: es un episodio prolongado de confusión, desorientación y obnubilación, en algunos casos unido a automatismo de parpadeo. Se presenta ocasionalmente en adultos con la suspensión de medicamentos, en tanto que en niños puede presentarse con deterioro de la conciencia y producir estados confusionales o estupor (por lo que también es llamado estupor de punta onda lenta). Con frecuencia puede manifestarse como una falta de equilibrio o cambios en el comportamiento que pueden confundirse con un trastorno psiquiátrico. El VEEG muestra descargas generalizadas de punta onda a 3 Hz y está asociado muchas veces con suspensión de benzodiazepinas (38,58).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
2. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of status epilepticus in children. *J Clin Med*. 2016;5(4):47.
3. Ruiz NP, Castellanos J. Estado epiléptico en condiciones especiales. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(1 Supl. 1):68-74.
4. Corral-Ansa L, Herrero JJ, Falip M, Aiguabella M. Estatus epiléptico. *Med Intensiva*. 2008;32(4):174-82.
5. Chávez JL, Mancera OG. Estatus epiléptico en Colombia: Análisis descriptivo de serie de casos. *Rev Ecuat Neurol*. 2017;26(1):9-16.
6. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029-35.
7. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2000;41(Supl. 9):31-5.
8. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
9. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48(9):1652-63.
10. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42(11):1461-7.
11. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 1999;14(9):602-9.
12. Kim SJ, Lee DY, Kim JS. Neurologic outcomes of pediatric epileptic patients with pentobarbital coma. *Pediatr Neurol*. 2001;25(3):217-20.
13. Trinka E, Kalviainen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73.
14. International League Against Epilepsy - ILAE. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. EE.UU. 2016. Disponible en: <https://www.ilae.org/patient-care/status-epilepticus>
15. American Heart Association - AHA. Reanimación cardiopulmonar - ABC EE.UU 2017. Disponible en: <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/>
16. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, 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.
17. Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, Perasolo M, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurolog Argent*. 2013;5(2):117-28.
18. Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, Nardone R, Trinka E. Topiramate in the treatment of generalized convulsive status epilepticus in adults: a systematic review with individual patient data analysis. *Drugs*. 2017;77(1):67-74.
19. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):29-36.
20. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):110-5.
21. Pisani F, Pavlidis E. What is new: Talk about status epilepticus in the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(5):757-62.
22. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23(3):167-74.
23. McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure*. 2012;21(7):529-34.
24. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146-53.
25. Cabrera Kang CM, Gaspard N, LaRoche SM, Foreman B. Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. *Seizure*. 2017;46:24-30.
26. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure: Eur J Epilepsy* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.012>
27. Chiusolo F, Diamanti A, Bianchi R, Fusco L, Elia M, Capriati T, et al. From intravenous to enteral ketogenic diet in PICU: A potential treatment strategy for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):843-7.
28. Bogaarts JG, Hilkman DM, Gommer ED, van Kranen-Mastenbroek VH, Reulen JP. Improved epileptic seizure detection combining dynamic feature normalization with EEG novelty detection. *Med Biol Eng Comput*. 2016;54(12):1883-92.
29. Yeary J, Garavaglia J, McKnight R, Smith M. Change in management of status epilepticus with the addition of neurointensivist-led neurocritical care team at a rural academic medical center. *Hosp Pharm*. 2018;53(5):303-7.
30. 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.
31. Jadeja NM, Lee J. F22. Duration of burst suppression in status epilepticus: A retrospective analysis. *Clin Neurophysiol*. 2018;129:e74-e5.
32. Datar S. New developments in refractory status epilepticus. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(2):273-9.
33. Wolfgang G, Muhlhofer. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;1-14.
34. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Ruegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute systemic complications of convulsive status epilepticus-a systematic review. *Crit Care Med*. 2018;46(1):138-45.

35. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus--what really counts. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):525-34.
36. Struck AF, Osman G, Rampal N, Biswal S, Legros B, Hirsch LJ, et al. Time-dependent risk of seizures in critically ill patients on continuous electroencephalogram. *Ann Neurol*. 2017;82(2):177-85.
37. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin*. 2014;30(4):751-64.
38. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7.
39. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset JM, et al. Interest of the ketogenic diet in a refractory status epilepticus in adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(2):194-9.
40. Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, Geocadin RG, Kossoff EH. The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):519-24.
41. Nam SH, Lee BL, Lee CG, Yu HJ, Joo EY, Lee J, et al. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2011;52(11):e181-4.
42. Wusthoff CJ, Kranick SM, Morley JF, Christina Bergqvist AG. The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2010;51(6):1083-5.
43. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82(8):665-70.
44. Caraballo R, Darra F, Reyes G, Armeno M, Cresta A, Mestre G, et al. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure*. 2017;51:1-5.
45. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. *Epilepsia*. 2011;52(11):1941-8.
46. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt A):177-81.
47. Nariño D, Quintero R. Definición, clasificación y semiología del estado epiléptico. *Conceptos actuales. Act Neurol Colomb*. 2011;27(1):1-10.
48. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008;255(10):1561-6.
49. Leitinger M, Holler Y, Kalss G, Rohrer A, Novak HF, Hofler J, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015;22(2):273-82.
50. Gao Q, Ou-Yang T-p, Sun X-l, Yang F, Wu C, Kang T, et al. Prediction of functional outcome in patients with convulsive status epilepticus: the END-IT score. *Critical Care*. 2016;20:46.
51. Cheng JY. Mortality prediction in status epilepticus with the APACHE II score. *J Intensive Care Soc*. 2017;18(4):310-7.
52. Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania F, Leitinger M, et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores. *Seizure*. 2017;46:31-7.
53. Bénit C, Vecht C. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol Pract*. 2016;6(4):245-60.
54. Carlson C, Anderson CT. Special issues in epilepsy: the elderly, the immunocompromised, and bone health. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):246-61.
55. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology*. 2006;67(12 Suppl. 4):S28-33.
56. Ospina AV, Bruges R, Lema M, Lima Lopes G, Gómez R, Lombana M, et al. Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). *Rev Col Hem Onc*. 2018;5(1):61-71.
57. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
58. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):329-39.
59. Belluzzo M, Furlanis G, Stragapede L, Monti F. Role of comorbidities and in-hospital complications in short-term status epilepticus outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:13-8.