

Estatus epiléptico en UCIP

Francisco Fernández Carrión, Sira Fernández de Miguel
UCIP. Complejo Asistencial Universitario Salamanca. Salamanca

Fernández Carrión F, Fernández de Miguel S. Estatus epiléptico en UCIP. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:885-904.



RESUMEN

El estatus epiléptico (EE) es una de las urgencias neurológicas más frecuente en niños. Tiene una alta morbilidad y mortalidad y un elevado riesgo de secuelas posteriores, por lo que requiere un tratamiento agresivo y urgente. En los últimos años se han actualizado tanto la definición como la clasificación, para intentar unificar criterios que permitan avanzar en su estudio y manejo, ya que, a pesar de los últimos avances terapéuticos, todavía no existe suficiente evidencia científica en Pediatría ni un tratamiento *gold standard*. Sí que existen varias guías clínicas que en general coinciden en lo principal, en el tratamiento escalonado con diferentes fármacos en función del tiempo de evolución del EE: tratamiento precoz con benzodicepinas y rápida escalada a antiepilépticos de segunda línea. Cualquier Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) debe disponer de un protocolo específico de manejo del EE que insista en el tratamiento farmacológico precoz, lo cual es fundamental para mejorar el pronóstico, al aumentar las posibilidades de resolución temprana de un cuadro donde el tiempo es cerebro.

Palabras clave: estatus epiléptico; pediátrico; cuidados intensivos; antiepilépticos; EEG.

Status epilepticus in PICU

ABSTRACT

Status epilepticus (SE) is one of the most frequent neurological emergencies in children. It has a high morbidity and mortality, and an elevated risk of subsequent sequelae, so it requires aggressive and urgent treatment. In recent years, both the definition and classification have been updated, to try to unify criteria that allow progress in its study and management, since, despite the latest therapeutic advances, there is still neither enough scientific evidence in Pediatrics nor a gold standard treatment. There are several clinical guidelines that generally coincide in the main, in staged treatment with different drugs depending on the time of evolution of SE: early treatment with benzodiazepines and quick escalation to second-line antiepileptics.

Any Pediatric Intensive Care Unit (PICU) must have a specific EE management protocol that insists on early pharmacological treatment, which is essential to improve the prognosis, by increasing the possibilities of early resolution of a condition where time is brain.

Key words: Status epilepticus; pediatric; critical care; antiepileptic, EEG.

1. INTRODUCCIÓN

El estado o estatus epiléptico¹ (EE) es una de las urgencias neurológicas más frecuentes en la infancia, con una morbilidad y mortalidad elevadas, aunque inferiores a las de adultos, y con alta probabilidad de secuelas neurológicas².

A pesar de su alta incidencia, todavía no hay suficiente evidencia científica en Pediatría que nos permita disponer de un tratamiento *gold standard*. Sí que hay publicados algunos trabajos controlados y aleatorizados³⁻⁵, y existen guías clínicas y protocolos basados en la evidencia disponible, en la práctica clínica habitual, en consensos de opinión de expertos, o en la disponibilidad de fármacos a nivel local o nacional⁶⁻⁹. La mayoría coinciden en el tratamiento escalonado con diferentes grupos de fármacos, en función del tiempo de evolución del episodio y del tipo de clínica.

La importancia de disponer de un protocolo de EE radica en que nos permitirá ahorrar tiempo y evitar retrasos en el tratamiento¹⁰, prevenir errores y mejorar la asistencia al paciente. En esta patología es fundamental, ya que diferentes estudios han demostrado que el inicio precoz del tratamiento con los fármacos de primera línea, generalmente benzodiacepinas (BZD), favorece la resolución de la crisis y mejora el pronóstico, mientras que otros relacionan el retraso en el inicio del tratamiento del EE con un peor pronóstico y un aumento de la morbimortalidad¹¹.

Con todo ello, consideramos que es fundamental que cada UCIP tenga un protocolo de EE, basado en la evidencia médica existente y en las guías clínicas de las distintas sociedades científicas, y adaptado a la infraestructura, medios y fármacos disponibles en la unidad.

2. CONCEPTOS

El concepto de EE ha cambiado a lo largo de los años¹², desde que la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) lo introdujo en 1970. Quizás la definición más conocida es la de 1981, cuando se definió como una crisis epiléptica que persiste durante un tiempo prolongado, o bien varias crisis que se repiten sin recuperación completa de la consciencia entre ellas. Debido al daño neuronal que puede ocurrir, se estableció ese tiempo en torno a 30 minutos. En los siguientes años, varios autores abogaron por disminuir ese tiempo incluso hasta los 5-10 minutos¹³, en función de la práctica clínica habitual, dado que la mayoría de crisis aisladas duran menos tiempo y que cualquier guía o protocolo aconsejaba iniciar tratamiento farmacológico también a los 5-10 minutos. Finalmente, en 2015 la ILAE actualizó de nuevo tanto la definición como la clasificación del EE¹, siendo por ello la que se tendrá en cuenta aquí.

- **Crisis epiléptica:** episodio transitorio de disfunción cerebral causado por una alteración con aumento secundario de la actividad eléctrica neuronal.

- **Estatus epiléptico:** condición resultante tanto del fallo de los mecanismos responsables del fin de una crisis epiléptica como de los mecanismos que la inician, que conduce a una crisis epiléptica anormalmente prolongada (tiempo denominado t1), de modo que dicha condición puede tener consecuencias a largo plazo como daño o muerte neuronales, si persiste durante un determinado tiempo (tiempo denominado t2)¹.

Esta definición tiene implicaciones clínicas, de modo que t1 sería el tiempo tras el inicio de la crisis en el que se debería iniciar tratamiento antiepiléptico, y el t2 aquel en el que dicho tratamiento se debería intensificar para controlar el EE por el riesgo de producir complicaciones a largo plazo. Ambos tiempos dependerán del tipo de estatus, según recomendación de la ILAE: en estatus convulsivo generalizado, t1: 5 minutos, t2: 30 minutos; en estatus convulsivo parcial con afectación del nivel de conciencia, t1: 10 minutos, t2: 60 minutos; y en estatus de ausencia, t1 10-15 minutos, sin recomendaciones definitivas para t2.

- **Estatus epiléptico establecido:** cuando las crisis no ceden tras administrar fármacos de primera línea a dosis correctas.
- **Estatus epiléptico refractario:** estatus que persiste a pesar de un adecuado tratamiento con dos tipos de fármacos de primera y segunda línea, superando el tiempo t2 de la definición de EE.
- **Estatus epiléptico superrefractario:** estatus que persiste durante más de 24 horas.
- **Estatus epiléptico refractario de nueva aparición: NORSE (new onset refractory status**

epilepticus): presentación clínica en un paciente sin epilepsia previa ni antecedentes neurológicos, que desarrolla un EE refractario o superrefractario sin causa conocida o evidente¹⁴.

- **Síndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome):** subcategoría de NORSE donde el EE ocurre tras un episodio previo de fiebre entre 2 semanas y 24 horas antes del inicio de las crisis, con o sin fiebre al inicio del EE¹⁴.

3. CLASIFICACIÓN

Existen múltiples clasificaciones del EE en función de diferentes variables. Aquí se muestra una adaptación de la clasificación propuesta por la ILAE en 2015¹, donde se tienen en cuenta cuatro aspectos: semiología, etiología, hallazgos en electroencefalograma (EEG) y edad del paciente. Cada paciente debería clasificarse en función de las cuatro variables, siempre que sea posible. Con el tiempo, el tipo de crisis o el patrón EEG pueden cambiar, por lo que la clasificación del EE puede ser dinámica.

3.1. Según el tipo de crisis: tipo de movimiento, afectación o no del nivel de conciencia

3.1.1. EE con alteraciones motoras: contracciones musculares presentes y evidentes

- Convulsivo o tónico-clónico:
 - Tónico-clónico generalizado.
 - Focal con generalización secundaria.

- Mioclónico:
 - Con disminución del nivel de conciencia o coma.
 - Sin disminución del nivel de conciencia o coma.
- Focal motor.
- Tónico (habitualmente flexión de miembros superiores y extensión de miembros inferiores).
- Hiperquinético.

3.1.2. EE sin alteraciones motoras o no convulsivo: contracciones musculares ausentes o sutiles

- EE no convulsivo con coma.
- EE no convulsivo sin coma:
 - Generalizado:
 - EE de ausencias típicas.
 - EE de ausencias atípicas.
 - EE de ausencias mioclónicas.
 - Focal:
 - Sin alteración del nivel de conciencia (síntomas autonómicos, visuales, olfatorios, auditivos o psíquicos).
 - EE afásico.
 - Con alteración del nivel de conciencia (antiguo parcial complejo)

3.2. Según la etiología

3.2.1. Sintomático o de causa conocida

- Agudo: estatus febril, infecciones, accidente cerebrovascular, intoxicaciones, traumatismos, alteraciones metabólicas, etc.
- Remoto: secuelas de insultos neurológicos.
- Progresivo: encefalopatías progresivas, enfermedades neurodegenerativas, tumores...

3.2.2. Criptogénico o de causa desconocida

3.3. Según el EEG

- Localización: generalizado simétrico o asimétrico, lateral, bilateral, multifocal, etc.
- Patrón EEG: descargas periódicas, actividad delta, punta-onda, etc.
- Morfología: tipo de ondas, número de fases, amplitud, etc.
- Tiempo: duración, inicio brusco o gradual, estático o fluctuante, etc.
- Modulación: espontáneo, inducido tras estímulos, etc.
- Tipo de respuesta al tratamiento.

3.4. Según la edad

- Neonatal: primer mes de vida.
- Lactantes: desde 1 mes hasta 2 años.
- Niños: desde 2 años hasta 12 años.
- Adolescentes: a partir de 12 años.

4. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de EE varía, según series, entre 3-40 casos por 100 000 niños y año, siendo mayor en lactantes que en otros grupos de edad. En pacientes epilépticos, hasta el 20-25% tendrá al menos un EE a lo largo de su vida, y en alrededor del 10% de los casos, el EE supone la forma de inicio de una epilepsia. De los niños que tienen un EE, más del 30% suelen presentar al menos otro episodio en los siguientes años.

La incidencia de EE refractario varía entre el 10-40% de todos los casos de EE, mientras que el EE superrefractario llega a suponer el 10% de los casos en algunas revisiones¹⁵.

En cuanto a la etiología, la primera causa en niños pequeños es el EE febril y los sintomáticos agudos, mientras que en niños mayores serían los criptogénéticos y los sintomáticos remotos.

La morbilidad suele ser elevada, tanto por complicaciones agudas (fallo respiratorio, acidosis metabólica, hipertensión intracraneal, edema cerebral, rabdomiólisis, fallo renal, etc.) como complicaciones a largo plazo, en este caso en torno al 15% de los casos, sobre todo en casos sintomáticos agudos (déficits motores, retraso mental, trastornos de la conducta o epilepsia crónica).

La mortalidad, que varía entre el 3-11% en niños con EE, se puede deber a la enfermedad de base o a las complicaciones propias del EE detalladas arriba. Globalmente es menor que en adultos, al ser la primera causa de EE en niños el EE febril, generalmente con buen pronóstico y baja mortalidad.

El pronóstico dependerá fundamentalmente de la etiología del EE, y es peor en EE sintomáti-

cos. Pero también influyen la edad (mayor mortalidad en neonatos y lactantes pequeños, aunque quizás porque en ellos los EE sintomáticos son los más frecuentes), la semiología (hasta el 25% en EE no convulsivo en UCIP), el tiempo de evolución del EE (hasta el 30% de mortalidad en EE refractario) y, por último, un factor modificable: el tiempo de inicio del tratamiento farmacológico, aumentando la mortalidad si se administra la primera dosis de BZD después de 10 minutos del inicio de la crisis¹⁶.

5. FISIOPATOLOGÍA

Una crisis epiléptica es una descarga eléctrica brusca, paroxística y autolimitada de un grupo de neuronas. Dicha descarga es el resultado de la despolarización intensa y mantenida de un grupo neuronal que no es controlada por los sistemas inhibidores que la rodean. De ese modo, la descarga se expande hacia áreas adyacentes y hacia el tronco cerebral, dando lugar a una crisis generalizada. Los factores que regulan la excitabilidad y la inhibición neuronal, el umbral de descarga y la propagación de dicho impulso, dependen de la anatomía de la corteza cerebral, del desarrollo de los sistemas excitadores (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ixoxazolepropionico o AMPA, ácido N-metil-D-aspartato o NMDA, glutamato, acetilcolina) e inhibidores (ácido gamma-aminobutírico o GABA), y de los niveles de neurotransmisores.

La actividad comicial es un proceso dinámico, de modo que los últimos trabajos han evidenciado una primera fase en la que la inhibición del sistema GABA va disminuyendo progresivamente al producirse una rápida internalización de los receptores GABA_A, y al mismo tiempo aumenta la excitabilidad mediada por

los sistemas AMPA y NMDA, al externalizarse estos receptores desde el interior celular a la membrana sináptica. Estos cambios en los receptores explicarían la menor respuesta al tratamiento con benzodiazepinas según avanza el tiempo de crisis y, a su vez, la necesidad de iniciar el tratamiento de primera línea precozmente, e incluso de comenzar rápidamente el tratamiento de segunda línea¹⁷.

6. CLÍNICA

Clásicamente se han establecido dos fases clínicas en el EE. En la primera, durante los primeros 30 minutos aproximadamente, hay un aumento de las demandas energéticas y de la actividad simpática, con aumento de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y el flujo sanguíneo cerebral y, secundariamente, de la presión intracraneal (PIC) y el consumo cerebral de oxígeno, así como del metabolismo anaerobio con acidosis láctica y, generalmente, se produce una hiperglucemia. En la segunda fase se agotan los mecanismos compensadores, con disminución del gasto cardiaco y de la presión de perfusión cerebral, así como aparición de hipoglucemia, hipoventilación, hipoxia, acidosis respiratoria, rabdomiólisis e hipertermia. Suele haber leucocitosis en sangre (60%) e incluso en líquido cefalorraquídeo (pleocitosis posictal benigna hasta en el 20% de los casos). Finalmente, se pierde la autorregulación cerebral, favoreciendo el edema y la hipertensión intracraneal, y podría haber arritmias y fallo cardiorrespiratorio.

El EE febril ocurre sobre todo en niños pequeños, entre 6 meses y 5 años, y se caracteriza por fiebre y convulsiones, sin evidencia de infección del sistema nervioso central ni otras

alteraciones agudas que expliquen el cuadro, ni antecedentes de crisis afebriles.

El síndrome FIRES, por definición, excluye la mayoría de EE febriles en niños, ya que en estos la fiebre suele comenzar menos de 24 horas antes del inicio del EE. Presenta un cuadro con mortalidad en torno al 10% y secuelas muy frecuentes como epilepsia refractaria, retraso psicomotor e incluso estado vegetativo por atrofia cerebral. Las crisis más frecuentes son focales con generalización secundaria.

Tras iniciar tratamiento de un EE convulsivo, a veces las crisis motoras desaparecen, pero el paciente no recupera completamente el nivel de conciencia, manteniendo clínica de obnubilación o coma, con o sin alteraciones motoras sutiles acompañantes, debido a que la actividad epiléptica cerebral realmente no ha cedido, por lo que hablaríamos de EE no convulsivo. Según series, la incidencia de EE no convulsivo en UCIP varía entre el 10 y el 35% de niños con monitorización EEG en UCIP, y son factores de riesgo para su desarrollo la edad (lactantes), presentar convulsiones motoras antes de la monitorización, o ser epiléptico conocido antes del actual episodio.

7.- DIAGNÓSTICO

7.1. Historia clínica

Debe realizarse una historia clínica completa, con especial atención a posibles antecedentes de traumatismos, infecciones, alteraciones metabólicas o ingestión de tóxicos. Debe incluirse descripción del inicio de la crisis, características, evolución y duración, además de historia previa si se trata de epiléptico conocido con fármacos y cumplimiento terapéutico. Tam-

bién es necesario tener en cuenta desarrollo psicomotor, historia perinatal y antecedentes familiares.

7.2. Exploración física

Exploración neurológica completa, con atención especial a pupilas, escala de coma de Glasgow, alteraciones focales, signos clínicos de hipertensión intracraneal o signos externos de traumatismos.

7.3. Pruebas complementarias

- Hemograma.
- Perfil hepático y renal completo, con electrolitos, calcio, magnesio y glucemia.
- Gasometría.
- Amonio.
- Niveles de fármacos antiepilépticos.
- Tóxicos en caso de sospecha.
- Valorar punción lumbar y cultivo de LCR: si sospecha de infección o hemorragia aguda, lactantes, y en casos de no recuperación del nivel de conciencia.
- TC cerebral si primer episodio de EE epiléptico, en crisis focales, traumatismo previo, enfermedad neoplásica de base, sospecha de infección o hemorragia, y en lactantes.
- Valorar resonancia magnética en caso de EE refractario de mala evolución, y en el seguimiento posterior del paciente. Se han descrito, en el momento agudo, edema cerebral y

pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y gris.

- En EE superrefractario y en NORSE: valorar estudio de inmunidad y de autoanticuerpos, serología de virus y bacterias, metabolopatías y mitocondriales, estudio genético, etc.

7.4. Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral, de los potenciales postsinápticos de las neuronas corticales, a través de unos electrodos situados en la cabeza, de modo que la señal que se recoge es la diferencia de potencial entre dos electrodos. De forma convencional se colocan 21 electrodos (Sistema Internacional 10-20), identificándolos por un número y una letra. Los números impares corresponden al lado izquierdo y los pares al derecho. Las letras varían según la posición (Fp frontopolar, F frontal, C central, T temporal, P parietal, O occipital y A oreja). Los de la línea media van seguidos de una Z.

El análisis básico del EEG se basa en la amplitud en μv y la frecuencia en Hz, la simetría y el patrón morfológico. Se definen los siguientes patrones de onda: ritmo beta (frecuencia 14-30 Hz, amplitud 30 μv), ritmo alfa (frecuencia 8-13 Hz, amplitud 30-50 μv), ritmo theta (frecuencia 4-7 Hz, amplitud 50-100 μv), y ritmo delta (frecuencia 0,5-3 Hz, amplitud 100-200 μv).

Por otro lado, los hallazgos se clasifican según la localización (generalizada, focal, lateral, bilateral, multifocal) o morfología (descargas periódicas, actividad delta rítmica, punta-onda, polipunta).

Las crisis eléctricas se definen como patrones anormales, paroxísticos o rítmicos que evolu-

cionan en amplitud, frecuencia o morfología, con inicio y fin claramente visibles, y que duran al menos 10 segundos, o menos si se acompañan de signos clínicos.

Se habla de EE no convulsivo en EEG cuando las crisis eléctricas duran más de 30 minutos o son recurrentes pero sin recuperación del nivel de conciencia entre ellas. Los criterios de Salzburgo de 2015 definen las características EEG para diagnosticar un EE no convulsivo: descargas epileptiformes periódicas de más de 2,5 Hz o actividad delta-theta rítmica continua de más de 0,5 Hz.

7.4.1. Monitorización continua del EEG en UCIP

El análisis visual del EEG convencional es el método estándar de diagnóstico del EE. La limitación de equipos y de personal, además del reconocimiento en los últimos años de la elevada incidencia de EE no convulsivo en UCIP, han favorecido la implantación de sistemas de monitorización continua del EEG (EEGc)¹⁸. Con ello ha cambiado y mejorado el manejo clínico de los pacientes con EE en UCIP, aunque no hay evidencia de que esto se haya traducido en una mejoría de resultados clínicos o disminución de secuelas.

Los sistemas actuales no solo recogen y guardan el registro continuo, que después puede ser revisado por un especialista; también pueden comprimir los datos cuantitativamente en el tiempo en función de distintas variables como, por ejemplo, según la amplitud (EEG integrado por amplitud, aEEG) o según la frecuencia (densidad espectral). Los datos se suelen mostrar mediante códigos de colores, facilitando la lectura o interpretación del EEG a los clínicos no

especializados en neurofisiología. Así, la sensibilidad descrita para detectar crisis eléctricas con estos sistemas cuantitativos por parte del personal de UCIP es muy alta, aunque la especificidad disminuye por el riesgo de numerosos falsos positivos¹⁹.

En la densidad de matriz espectral, el sistema cuantifica y comprime el EEG continuo en el tiempo, mostrando una gráfica donde el eje X es el tiempo comprimido, y la altura en el eje Y, la frecuencia de las ondas, asignando a cada píxel del registro un color según la amplitud de la onda (generalmente azul para amplitud baja, rojo para amplitud alta).

El EEG integrado por amplitud se utiliza ampliamente en Neonatología, pero también en UCIP y en adultos. Puede estar disponible en un monitor de EEG continuo con 21 electrodos, pero también como única opción de registro cerebral con 4 electrodos en monitores específicos como el sistema Brainz[®], que es una alternativa en caso de no disponer de registro EEG continuo convencional. Un aumento de la amplitud, sobre todo en el límite inferior del registro, aunque generalmente también en el superior, es compatible con una crisis²⁰. Se ha comprobado que detecta mejor las crisis que la observación clínica, aunque si se compara con el EEG convencional, la sensibilidad disminuye al 60% para crisis aisladas, mayor en caso de EE, por lo que se recomienda realizar un EEG convencional a todo paciente en el que se registren patrones patológicos en el aEEG. En resumen, es un sistema útil para detectar o descartar un EE no convulsivo si no se dispone de EEG continuo.

El sistema de monitorización BIS incluye la matriz de densidad espectral, y recoge tam-

bién frecuencia y amplitud de las ondas con representación colorimétrica en el tiempo. Por ello, teniendo en cuenta las limitaciones, puede ser una herramienta de ayuda para detectar EE no convulsivo cuando no se dispone de EEG continuo convencional.

7.4.2. Indicaciones para monitorización continua del EEG en UCIP²¹.

- EE convulsivo de cualquier tipo que se hace refractario o superrefractario.
- EE convulsivo que tras el tratamiento inicial se resuelve clínicamente, pero el paciente no recupera un nivel de conciencia normal.
- Detección de crisis epilépticas eléctricas sin alteraciones motoras y detección de EE no convulsivo.
- Monitorización de la eficacia del tratamiento del EE.
- Monitorización de objetivos terapéuticos: patrón brote-supresión (brotes bilaterales sincrónicos de actividad delta, u ondas theta con o sin puntas, de unos segundos de duración, alternando con periodos de supresión eléctrica de mayor duración).
- Evaluación de la función cerebral en pacientes en coma tanto de etiología conocida como desconocida.
- Diagnóstico diferencial de crisis epilépticas de episodios paroxísticos de otro origen en el paciente crítico (disonías, mioclono, cuadros disautonómicos, episodios de origen psicógeno, etc.).

Se recomienda iniciar la monitorización en cuanto sea posible, idealmente en la primera hora. Se recomienda mantener el registro continuo para excluir con seguridad la ausencia de crisis durante al menos 24 horas tras el cese de estas, incluso al menos 48 horas en pacientes que persisten en coma.

8. TRATAMIENTO

Todavía existe una evidencia limitada por la escasez de estudios controlados y aleatorizados, aunque cada vez se dispone de más publicaciones. El antiepiléptico ideal probablemente no exista todavía: debería ser de fácil administración, rápida penetrancia en SNC y con ello rápido inicio de acción, efecto anticonvulsivante prolongado, pocos efectos adversos y que se pudiese emplear como tratamiento de mantenimiento. La mayoría de protocolos y guías clínicas proponen un tratamiento escalonado por fases, en función del tipo de EE y el tiempo de evolución: fase inicial de monitorización y estabilización (primeros minutos); fase de primera línea de tratamiento (5 a 10-15 minutos); fase de segunda línea de tratamiento (10-15 minutos a 30-40 minutos); y fase de tercera línea de tratamiento (a partir de 30-40 minutos de evolución)²².

8.1. Objetivos del tratamiento

- Mantener funciones vitales.
- Finalizar la crisis.
- Búsqueda y tratamiento de la etiología.
- Evitar recurrencias.
- Minimizar complicaciones derivadas del tratamiento.

8.2. Medidas generales y estabilización: sistemática ABCDE

- Monitorización de constantes.
- Control de vía aérea, colocar en decúbito lateral izquierdo o lateralización de cabeza salvo antecedentes de traumatismo.
- Oxigenoterapia para mantener saturaciones adecuadas.
- Canalización de vía venosa y fluidoterapia con suero salino fisiológico.
- Analítica básica: hemograma, bioquímica completa, gasometría. Niveles de fármacos si epiléptico conocido. Valorar tóxicos.
- Descartar hipoglucemia; la hiperglucemia que habitualmente se objetiva no requiere tratamiento, salvo en diabéticos.
- Intubación si no se puede asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas, o signos clínicos de hipertensión intracraneal, con pauta rápida de intubación: etomidato o tiopental, rocuronio (precaución con succinilcolina por rabdomiólisis).
- Inicialmente taquicardia e hipertensión. Si EE prolongado, posibilidad de *shock* hipovolémico o cardiogénico: volumen, drogas inotrópicas.

8.3. Tratamiento de primera línea

El tratamiento inicial debe ser precoz, idealmente antes del t1 de la definición de EE¹ (5 minutos). Los fármacos que han demostrado su eficacia en la fase inicial del EE son las BZD,

con una tasa de éxito en torno al 60-70%. Muy lipofílicos, cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) rápidamente (de ahí su rapidez de acción y utilidad como fármacos de primera línea), inhibiendo la excitación pre- y postsináptica mediada por GABA_A. Muy útiles en EE tónico-clónicos y en EE focales o parciales.

Aunque a dosis correctas no son frecuentes los efectos adversos, pueden producir depresión respiratoria (hasta en el 18%) e hipotensión arterial, sobre todo en hipovolémicos. Se aconseja administrar directamente las dosis recomendadas, en lugar de varias dosis inferiores, para aumentar la eficacia. La administración debe ser precoz, en primeros minutos, ya que su efecto disminuye paulatinamente por la internalización de los receptores GABA (ver fisiopatología). La mayoría de protocolos recomiendan hasta dos dosis de BZD antes de pasar a los fármacos de segunda línea. La administración de tres o más dosis de BZD se asocia a mayor riesgo de depresión respiratoria, sin aumento significativo de su eficacia²².

Una de las ventajas que poseen es la posibilidad de administración por diferentes rutas (bucal, intranasal, rectal, intramuscular), no solo por vía intravenosa, la cual a veces es difícil de conseguir durante las crisis. Tradicionalmente se ha utilizado diazepam rectal como primera opción mientras se consigue un acceso venoso o en el tratamiento domiciliario o pre-hospitalario. Aquí sí que existen varios estudios aleatorizados y metaanálisis que comparan unos fármacos con otros (diazepam, midazolam y lorazepam), o unas vías de administración con otras, y que se podrían resumir del siguiente modo: no existe un fármaco ni ruta de administración claramente superior al resto; midazolam no iv (bucal, in-

tranasal o intramuscular) es tan eficaz o más eficaz que diazepam iv y diazepam rectal; midazolam iv es tan eficaz como diazepam iv o lorazepam iv; y por último, en ausencia de vía venosa, midazolam bucal y diazepam rectal serían opciones aceptables como fármaco de primera elección²³.

- Diazepam (Valium®, Stesolid®). Muy lipofílico, alcanza la BHE en pocos segundos, pero al mismo tiempo se redistribuye a otros tejidos rápidamente, y por ello corto tiempo de acción, 20-30 minutos. Eliminación completa hasta en 24 horas. Hasta el 80% de pacientes responden.
- Midazolam (Dormicum®). Efecto rápido en bolo, pero vida media corta, que aumenta considerablemente en perfusión continua. Eliminación tras bolo aislado en 2 horas. Produce menos hipotensión arterial.
- Lorazepam (Orfidal®). La forma intravenosa, que requiere refrigeración, no está disponible en España. Menos lipofílico que diazepam, con inicio de acción más lento pero efecto más prolongado, hasta 4-6 horas. Produce menor depresión respiratoria.

8.4. Tratamiento de segunda línea: EE establecido

Hasta el 40% de los EE, sobre todo en EE convulsivo, no responden a las BZD (EE establecido), por lo que precisan un tratamiento con fármacos antiepilépticos intravenosos de segunda línea. Este debería comenzar idealmente a los 10 minutos del inicio de la crisis, máximo a los 15 minutos. Los más utilizados históricamente han sido fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y levetiracetam, por orden de aparición en

el mercado, mientras que en los últimos años se están publicando series con otros más nuevos como lacosamida y otros antiepilépticos de última generación (Tabla 1).

Hasta hace unos años apenas había estudios que comparaban su eficacia, y se encontraban en general cifras similares, aunque por el perfil de seguridad y efectos secundarios, algunos autores recomendaban utilizar Valproico antes que fenitoína o fenobarbital. Un metaanálisis en 2014²⁴ concluyó que ácido valproico, fenobarbital y levetiracetam tenían resultados similares en cuanto a eficacia, que los tres se podían recomendar como fármaco de elección para el EE resistente a BZD, mientras que no se encontró evidencia suficiente para recomendar fenitoína a tal efecto.

En los últimos meses se han publicado hasta tres trabajos aleatorizados y controlados sobre el manejo del EE con fármacos de segunda línea, evaluando en total a unos 750 niños entre 3 meses y 18 años, además de adultos. Los estudios ECLiPSE³ (niños mayores de 6 meses; objetivo principal: cese del EE clínico y EEG) y ConSEPT⁴ (niños mayores de 3 meses; objetivo principal: cese de las crisis clínicas y EEG antes de 5 minutos tras administrar el fármaco) compararon fenitoína y levetiracetam. En ninguno de los dos estudios se pudo demostrar la superioridad del levetiracetam sobre la fenitoína. El estudio ESETT⁵ (niños mayores de 2 años; objetivo principal: mejoría clínica aparente de las crisis en 60 minutos, sin EEG) por su parte evaluó fosfenitoína, levetiracetam y valproico como fármacos de segunda línea. La eficacia fue similar, ya que con los tres fármacos el objetivo se cumplió en el 50% de los pacientes, aunque con fosfenitoína más niños precisaron intubación.

Tabla 1. Fármacos más utilizados en el tratamiento del EE en niños

Fármaco	Dosis	Precauciones
Fármacos de primera línea		
Diazepam	Rectal 0,2-0,5 mg/kg (máx. 10 mg) iv 0,1-0,2 mg/kg (máx. 10 mg)	Depresión respiratoria, hipotensión
Midazolam	Bucal 0,2-0,5 mg/kg (máx. 10 mg) im o intranasal: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) iv 0,1-0,2 mg/kg (máx. 5 mg)	Depresión respiratoria, hipotensión
Lorazepam	iv 0,1 mg/kg (máx. 4 mg)	Depresión respiratoria, hipotensión
Fármacos segunda línea		
Ácido Valproico	20-30 mg/kg iv en 5-10 min Perfusión 1-5 mg/kg/hora	Hiperamoniemia, toxicidad hepática, pancreatitis, trombopenia
Levetiracetam	30-60 mg/kg iv en 5-10 min Mantenimiento: 30-60 mg/kg/día c/12 h	
Fenitoina	20 mg/kg iv en 20 min diluido en SSF Mant: 4-7,5 mg/kg/día c/12 horas	Hipotensión, arritmias
Fenobarbital	15-20 mg/kg iv en 20 min (máx. 1 g) Mant: 2,5-5 mg/kg/día c/12 horas	Depresión respiratoria, hipotensión
Lacosamida	10 mg/kg iv en 10-15 min (máx. 400 mg) Mant: 10-20 mg/kg/día cada 12 horas	Prolongación del intervalo PR, hipotensión
Fármacos tercera línea		
Midazolam	Bolo 0,1-0,2 mg/kg iv en 2 min Perfusión 0,05-2 mg/kg/hora	Hipotensión, depresión respiratoria. Se acumula en fallo renal
Propofol	Bolo 2 mg/kg iv en 2 min Perfusión 2-4 mg/kg/h	Hipotensión, depresión respiratoria
Clonazepam	Bolo 0,01-0,03 mg/kg iv en 2 min (máx. 1 mg) Perfusión 0,01-0,1 mg/kg/hora	Depresión respiratoria, hipotensión, aumento de secreciones respiratorias
Ketamina	Bolo 1-2 mg/kg iv en 2 min Perfusión 1-6 mg/kg/hora	Hipertensión arterial, sialorrea, laringoespasmos
Tiopental	Bolo 3-5 mg/kg iv en 3-5 min Perfusión 1-6 mg/kg/hora	Hipotensión, depresión respiratoria
Otros fármacos		
Topiramato	5 mg/kg/día, dosis cada 12 horas	Acidosis metabólica, nefrolitiasis
Metilprednisolona	30 mg/kg/dosis cada 24 horas	Gastritis, hiperglucemia, hipertensión arterial
Inmunoglobulinas	1 gramo/kg/dosis cada 24 horas o 400 mg/kg/dosis cada 24 horas	Fiebre, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia si déficit IgA
Brivaracetam	1 mg/kg iv	

Aunque cada uno con sus limitaciones, estos tres estudios aportan nueva evidencia científica y corroboran el hecho de que no hay hasta el momento ningún fármaco que sea claramente superior a otro. Se necesitan más trabajos similares y metaanálisis para llegar a conocer cuál es el mejor tratamiento de segunda línea disponible para el EE convulsivo y no convulsivo en niños. Por todo ello, en la elección del antiepiléptico a utilizar en primer lugar como fármaco de segunda línea, influirán factores como el tipo de crisis, la experiencia del personal de cada UCIP con los diferentes fármacos, la respuesta previa del paciente en EE previos, el cumplimiento del tratamiento, o los cambios recientes de medicación en epilépticos conocidos.

- Ácido valproico (Depakine®). Útil en cualquier EE, especialmente en EE mioclónico y en EE ausencias. Aprobado por ficha técnica para cualquier crisis y edad a partir de los 28 días de vida. Mecanismo de acción por inactivación de canales de sodio, atenuación de canales de calcio y potenciación del GABA. Inicio de acción en 5-10 minutos. Inhibidor del citocromo P450, por lo que interacciona con muchos otros fármacos. Puede producir intolerancia digestiva, somnolencia, hiperamoniemia, hepatotoxicidad, pancreatitis o trombopenia. El riesgo de hepatopatía grave (incluso fallo hepático) es mayor en pacientes con enfermedades metabólicas y mitocondriales, por lo que se desaconseja su uso en menores de dos años con EE sin etiología clara o con sospecha de posible metabolopatía.
- Levetiracetam (Keppra®). Útil en cualquier tipo de EE, también en EE mioclónico. A pesar del amplio uso en niños de cualquier

edad en los últimos años, está aprobado por ficha técnica como monoterapia en crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria a partir de los 16 años y como tratamiento concomitante, en parciales con o sin generalización secundaria, a partir de los 4 años, además de en crisis mioclónicas o tónico-clónicas a partir de 12 años. Su mecanismo de acción a través de la unión a la proteína SVA2 (*synaptic vesicle glycoprotein 2A*) de las vesículas sinápticas, disminuye la neurotransmisión y se cree que también podría tener efecto sobre los receptores AMPA. Apenas tiene interacciones con otros fármacos, una baja unión a proteínas, no se metaboliza en hígado, se excreta vía renal y su biodisponibilidad vía oral es muy alta. Perfil de seguridad bueno, pocos efectos adversos, de los cuales el más frecuente es la agitación.

- Fenitoína. Útil en EE tónico-clónico y en EE focal, no en EE mioclónico ni en EE de ausencias. Aprobada por ficha técnica para cualquier edad. Mecanismo de acción mediante bloqueo de canales de sodio. Llega a BHE en 10 minutos, iniciando su efecto a los 10-30 minutos, con duración del efecto unas 12-24 horas. Inductor del citocromo P450, por lo que interacciona con múltiples fármacos. Al ir disuelta en propilenglicol puede producir hipotensión, bradicardia o arritmias como bloqueo AV, por lo que la infusión no puede ser más rápida de 1 mg/kg/min. Otros efectos adversos son flebitis y necrosis tisular si se produce extravasación. Tradicionalmente es la primera opción entre los fármacos de segunda línea, aunque en los últimos años hay tendencia a relegar su uso a segunda-tercera opción por su perfil de seguridad. La fosfenitoína es un precursor

de la fenitoína con la misma actividad anti-comicial, que no va disuelto en propilenglicol al ser hidrosoluble, por lo que se puede infundir más rápidamente (no disponible en España).

- Fenobarbital (Luminal®). Útil en todo tipo de crisis, sobre todo en neonatos y febriles. Aprobado por ficha técnica para cualquier edad. Mecanismo de acción potenciando la inhibición GABA, también podría antagonizar los receptores AMPA. Acción a los 15-20 minutos, efecto durante 24-48 horas, eliminación hasta 100 horas. Potente inductor enzimático que interacciona con varios fármacos. Suele producir hipotensión y depresión respiratoria. Fármaco de segunda línea en varias guías clínicas, en nuestro medio en desuso y considerado generalmente como última opción o como tratamiento de tercera línea por sus importantes efectos secundarios, sobre todo tras dosis previa de benzodiazepinas.
- Lacosamida (Vimpat®). Mecanismo de acción mediante inactivación de canales de sodio. Aprobado por ficha técnica para crisis parciales con o sin generalización secundaria en mayores de 4 años. Tiene pocas interacciones con otros fármacos. Requiere monitorización ECG por prolongación del PR (contraindicado si hay bloqueo AV) y puede producir hipotensión, aunque en general tiene un buen perfil de seguridad. En adultos tiene una eficacia cercana al 100% cuando se utiliza como primer fármaco de segunda línea, descendiendo paulatinamente según sea el segundo o tercer fármaco utilizado hasta un 80%. Cada vez más utilizado en niños con EE, aunque todavía la evidencia disponible no es definitiva, solo en series de

casos donde se ha utilizado como fármaco añadido, no como primera opción. Con todo ello, eficacia global en torno al 53% en EE refractario²⁵.

8.5. Tratamiento de tercera línea: EE refractario

Si el EE no cede con los fármacos de primera y segunda línea a dosis correctas (20-40% de casos), estamos ante un EE refractario, que requiere un tratamiento más agresivo, al superarse el tiempo t₂ de la definición de EE y, por ello, aumentar el riesgo de secuelas neurológicas y la mortalidad. Así, en función del tipo de EE, el tiempo de inicio de tercera línea será más o menos urgente: en EE convulsivo debería comenzar idealmente a los 30 minutos (t₂ de la definición), no más tarde de 40-50 minutos y de haber intentado al menos 2 fármacos de segunda línea; en EE parcial con alteración del nivel de conciencia debería comenzar a partir de los 60 minutos (t₂ de la definición), lo que nos permite probar con varias de las opciones de segunda línea; y en EE sin alteración del nivel de conciencia como el EE de ausencias o el EE afásico, con un t₂ desconocido hasta el momento, incluso se podrían valorar distintos tratamientos de segunda línea y antiepilépticos orales durante 24-48 horas, antes de comenzar con los fármacos de tercera línea.

En esta fase todavía son más escasos los datos sobre la eficacia de los distintos tratamientos disponibles, en general fármacos anestésicos, e idealmente con monitorización continua del EEG para titular las dosis hasta conseguir el cese de la actividad comicial o un patrón de brote-supresión. En su elección también aquí influye la experiencia previa de cada UCIP, así como los posibles efectos adversos de cada fármaco, que en este caso suelen ser frecuentes

y considerables. Los fármacos más utilizados son midazolam, propofol, ketamina y tiopental. Una vez controlado el EE, se recomienda una retirada gradual del fármaco, comenzando tras 24-48 horas del cese de la actividad epiléptica, tanto clínica como EEG²⁶.

- Midazolam. Actualmente es el fármaco de elección en la mayoría de guías y protocolos, debido a su rapidez de acción, su amplia disponibilidad y la experiencia con su uso. Se utiliza con bolo de carga y perfusión con dosis progresiva, generalmente aumentos de 0,1 mg/kg/hora valorando respuesta. Hay series de pacientes donde la eficacia llega incluso a más del 90% de resolución de EE refractarios.
- Propofol. Agonista GABA_A. Muy liposoluble, tiene un rápido inicio de acción y vida media muy corta. Metabolismo hepático sin metabolitos activos, con rápido aclaramiento y eliminación renal. Bolo inicial que se puede repetir y perfusión continua entre 2-10 mg/kg/hora. Sin embargo, debido al síndrome de infusión de propofol²⁷, no se debería utilizar a dosis superiores a 4 mg/kg/hora ni durante más de 48 horas. Produce depresión respiratoria e hipotensión arterial por disminución de las resistencias vasculares. La emulsión contiene fosfolípidos en forma de lecitina de huevo y soja, aunque las últimas revisiones publicadas no encuentran problemas con el uso de propofol en alérgicos al huevo, y solo se contraindica si hay antecedentes de anafilaxia grave²⁸.
- Ketamina. Mecanismo de acción mediante antagonismo de los receptores NMDA, reduciendo la excitabilidad neuronal. Bolos de carga repetidos hasta conseguir el cese de

las crisis, después perfusión continua. Muy liposoluble y rápido inicio de acción, con eliminación en 2-3 horas. Aunque todavía no hay suficiente evidencia sobre su utilidad, cada vez se utiliza más en EE refractario. Se han publicado resultados en niños desde 2 meses de edad, con eficacia variable entre el 30-64%, tanto en EE convulsivos (administración iv) como en EE no convulsivos (casos de administración incluso oral y sin necesidad de intubación)²⁹. Actualmente se desarrollan estudios aleatorizados con midazolam y ketamina, pero todavía están pendientes de resultados.

- Tiopental (Pentotal®). Mecanismo de acción mediante activación del sistema GABA, inhibición de receptores NMDA y alteración de canales de iones. Bolo y perfusión continua, que se mantendrá a la mínima dosis que consiga respuesta clínica o un patrón EEG de brote-supresión. Inductor enzimático, interacciona con numerosos fármacos. Vida media prolongada por tendencia a acumularse en el tejido graso (hasta 18-36 horas). Produce vasodilatación sistémica e hipotensión arterial; casi siempre es necesario soporte inotrópico, además de ventilación mecánica. Debido a los efectos secundarios, se suele plantear como última opción tras probar otros fármacos anestésicos.

8.6. Tratamiento de cuarta línea: EE superrefractario

Si el EE continúa a las 24 horas de iniciar el tratamiento con fármacos anestésicos a dosis correctas, o si vuelve a aparecer tras iniciar la retirada de los anestésicos, se considera como EE superrefractario. Aquí tampoco hay eviden-

cia científica suficiente para considerar ningún tratamiento como el más eficaz, y la mayoría de opciones propuestas se han publicado como casos clínicos:

- Reiniciar tratamiento con anestésicos, solos o incluso en combinación.
- Asociar distintos fármacos de segunda línea en función de respuesta inicial.
- Asociar fármacos antiepilépticos con distintos mecanismos de acción a los anestésicos: topiramato, lacosamida, brivaracetam, etc.
- Inmunoterapia (corticoides, inmunoglobulinas, plasmaféresis). Se recomienda como primer paso ante la sospecha de NORSE o FIRES. Cada vez hay más interés en el papel de la inflamación en la generación de crisis epilépticas, no solo en el contexto de procesos autoinmunes. El mecanismo de acción teórico sería la disminución de citoquinas proinflamatorias. Se han utilizado con resultados variables en casos de NORSE criptogénico (éxito hasta en el 30% de casos) o FIRES (eficacia hasta en el 17% de pacientes). La pauta de corticoide más descrita es metilprednisolona a 30 mg/kg/día durante 3-5 días. Las inmunoglobulinas se utilizan según pauta habitual de 1 g/kg/dosis cada 24 horas durante 2 días o 400 mg/kg/dosis cada 24 horas durante 3-5 días.
- Dieta cetogénica. Rica en grasas, pobre en carbohidratos y adecuada en proteínas. Eficaz hasta en el 50-70% en algunos casos de EE superrefractario y en niños con FIRES.
- Asociar anestésicos inhalados como isoflurano. Eficacia alta, pero se considera una medida temporal, ya que, tras suspender su administración, la mayoría de casos vuelven a presentar crisis.
- Otros fármacos utilizados en EE refractario y superrefractario³⁰:
 - Clonazepam (Rivotril®). Benzodiacepina con propiedades similares al diazepam, aunque con vida media más prolongada y frecuentes efectos adversos como depresión respiratoria y aumento de secreciones, por lo que no se utiliza como fármaco de primera línea. En algunos centros se utiliza de tercera línea, antes de plantear perfusión de tiopental.
 - Fenobarbital. Dosis de carga repetidas hasta 70-80 mg/kg con niveles séricos >1000 μmol/l, hasta conseguir brotesupresión. Casos aislados.
 - Topiramato. Adultos: dosis de carga de 200 mg. Es un antiepiléptico de segunda generación con distintos mecanismos de acción: potencia la inhibición GABA, inhibe canales de sodio, potasio y calcio, disminuye el glutamato e inhibe la anhidrasa carbónica. La dosis pediátrica para EE no está bien establecida. La combinación con valproico aumenta el riesgo de hiperamonemia.
 - Perampanel. Mecanismo de acción anti-glutaminérgico mediante antagonismo de los receptores AMPA. Disponible solo vía oral, se han publicado series de casos utilizando dosis entre 4 y 32 mg.
 - Brivaracetam (Briviact®). Disponible la formulación intravenosa, con el mismo

- mecanismo de acción que levetiracetam, aunque con mayor afinidad y rapidez de acción. Se han publicado series de casos con eficacia variable.
- Lidocaína. Se administra a dosis de 1-2 mg/kg de carga seguido de una infusión continua a 3-6 mg/kg/hora. Requiere monitorización hemodinámica estricta con riesgo de hipotensión y arritmias. Alta tasa de recurrencia cuando se interrumpe la infusión.
 - Carbamazepina. Mecanismo de acción a través de los canales de sodio. Útil en crisis focales y tónico-clónicas generalizadas. Dosis de inicio en >4 años, 100 mg/día vía oral.
 - Oxcarbazepina. En adultos, dosis de carga: 1800 mg.
 - Zonisamida. Mecanismo de acción a través de los canales de sodio y de calcio, útil en crisis parciales.
 - Sulfato de magnesio: solo indicado en EE por eclampsia, eficaz en casos aislados en niños, sin evidencia para recomendarlo.
 - Piridoxina: útil en niños con mutación en el gen *ALDH7A1*. Se utiliza sobre todo como fármaco de tercera línea en lactantes y menores de 3 años con EE de causa desconocida, después de la extracción de analítica para estudio metabólico. Dosis inicial de 100 mg iv, que si es efectiva se deja de mantenimiento.
 - Cannabidiol: dosis 25 mg/kg. Evidencia escasa y variable para recomendarlo.
 - Pregabalina, felbamato, gabapentina: solo casos aislados.
 - Anakinra: antagonista de interleukina 1, se ha utilizado con éxito en un niño con FIRES.
 - Tocilizumab: antagonista de interleukina 6, se ha utilizado con éxito en adultos con NORSE.
 - Hipotermia: se ha utilizado en casos de EE superrefractario.

9. Algoritmo de actuación en EE convulsivo

EE convulsivo		
Fase 1	Vía iv	No vía iv
5-10 min	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam 0,1-0,2 mg/kg • Diazepam 0,1-0,2 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam bucal 0,2-0,5 mg/kg (máx. 10 mg) • Diazepam rectal 0,2-0,5 mg/kg (máx. 10 mg) • Midazolam im o nasal 0,2 mg/kg (máx. 10 mg)
Si no cede en 3-5 minutos: repetir dosis de benzodiacepina		
Fase 2	EE establecido	
10-30 min	Elegir uno de los siguientes fármacos de segunda línea	
	Mayores de 2 años, no hepatopatía, no metabolopatía	Menores de 2 años, hepatopatía, metabolopatía
	Ácido valproico 20 mg/kg en 5-10 min (máx. 3000 mg)	Levetiracetam 30-60 mg/kg en 5-10 min (máx. 4500 mg)
	Si no cede, administrar otro de los fármacos de segunda línea	
	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido valproico 20 mg/kg en 5-10 min (máx. 3000 mg) • Levetiracetam 30-60 mg/kg en 5-10 min (máx. 4500 mg) • Fenitoína 20 mg/kg en 20 min (máx. 1500 mg) • Fenobarbital 20 mg/kg en 20 min • Lacosamida 10 mg/kg en 10-15 min (máx. 200-400 mg) 	
Fase 3	EE refractario: ingreso UCIP	
30-60 min	Elegir uno de los siguientes fármacos de tercera línea	
	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam bolo 0,2 mg/kg y perfusión 0,05-2 mg/kg/h (primera opción) • Ketamina bolo 1-2 mg/kg y perfusión 1-6 mg/kg/h • Clonazepam bolo 0,01-0,03 mg/kg (máx. 1 mg) y perfusión 0,01-0,1 mg/kg/h • Propofol bolo 1-2 mg/kg y perfusión 2-4 mg/kg/hora <48 h • Tiopental bolo 3-5 mg/kg y perfusión 1-6 mg/kg/hora 	

BIBLIOGRAFÍA

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):1515-1523.
2. Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8.
3. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIP-SE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10186):2125-2134.
4. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10186):2135-2145.
5. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, *et al.* Efficacy of levetiracetam, fos-

- phenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217-1224.
6. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Allbredge B, Bleck TP, Glauser T, *et al*. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
 7. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 suppl 7:23-34.
 8. 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.
 9. Santamarina E, Abraira L, Toledo M. Actualización en el estado de mal epiléptico (status epilepticus). *Med Clin (Barc)*. 2019;153(2):70-77.
 10. Cassel-Choudhury G, Beal J, Longani N, Leone B, Rivera R, Katyal C. Protocol-driven management of convulsive status epilepticus at a tertiary children's hospital: a quality improvement initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):47-53.
 11. Gaínza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. *Seizure*. 2019;68:22-30.
 12. Trinka E, Kalviainen R. 25 years or advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73.
 13. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-122.
 14. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbut R, Demeret S, Loddenkemper T, *et al*. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-744.
 15. Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, Chapman KE. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:52-61.
 16. Gainza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Jackson M, Abend NS, Ayra R, Brenton JN, *et al*. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *Jama Neurol*. 2018;75(4):410-418.
 17. Sánchez-Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16-21.
 18. Bozarth XL, McGuire J, Novotny E. Current status of continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Pediatr Neurol*. 2019;101:11-17.
 19. Rowberry T, Kanthimathinathan HK, George F, Notghi L, Gupta R, Bill P, *et al*. Implementation and early evaluation of a quantitative electroencephalography programme for seizure detection in PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(6):543-549.
 20. Backman S, Rosén I, Blennow M, Andersson T, Englund M, Flink R, *et al*. Swedish consensus reached on recording, interpretation and reporting of neonatal continuous simplified electroencephalography that is supported by amplitude-integrated trend analysis. *Acta Paediatr*. 2018;107(10):1702-1709.
 21. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane KW, Emerson RG, *et al*. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):87-95.

22. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs*. 2020;34(1):47-63.
23. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD001905.
24. 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):167-174.
25. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure*. 2018;56:34-40.
26. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
27. Krajcova A, Waldauf P, Andel M, Duska F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19:398.
28. Sommerfield DL, Lucas M, Schilling A, Drake-Brockman TFE, Sommerfield A, Arnold A, *et al*. Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1252-1259.
29. Rosati A, de Masi S, Guerrini R. Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2018;32(11):997-1009.
30. Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:89-96.