



# PROTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)

4ª EDICIÓN, 2024

## 10 Estatus epiléptico

Andrés González Hermosa

*Jefe de Sección Urgencias de Pediatría  
Hospital Universitario Basurto. Bilbao*

*Profesor Asociado Pediatría. Universidad País Vasco*

*Febrero, 2024*



# Estatus epiléptico

*Andrés González Hermosa*

## Resumen

El estatus epiléptico (EE) es la urgencia neurológica más frecuente. Puede ocurrir en el contexto de epilepsia o puede ser sintomático de una amplia gama de etiologías subyacentes. El objetivo es instaurar rápida y simultáneamente cuidados que estabilicen al paciente, identifiquen cualquier condición precipitante y terminen las convulsiones. El control de convulsiones implica un tratamiento con benzodiazepinas seguido de una terapia con otros medicamentos anticonvulsivos. El uso de la definición operacional implica un tratamiento temprano (debe iniciarse a los 5 minutos para las convulsiones generalizadas tónicas clónicas y a los 10 minutos para las convulsiones focales con o sin deterioro de la conciencia) sin que se demoren las medidas terapéuticas que permitan disminuir la morbi mortalidad asociada.

El desarrollo de un EE se podría explicar por la alteración del equilibrio existente entre la excitación y la inhibición neuronal, siendo la primera excesiva y la segunda deficiente, lo que da lugar a una actividad epiléptica sostenida.

Las benzodiazepinas son la primera elección por su administración fácil y rapidez de acción. Cada vez se acepta más como segundo escalón el uso de fármacos de amplio espectro y disponibilidad intravenosa como el ácido valproico y el levetiracetam en el EE generalizado, y se mantiene la fenitoína en el focal, con tendencia a incorporar nuevos fármacos antiepilépticos como la lacosamida. El pronóstico de los pacientes con EE varía en función de la edad, causa y duración del EE. Aún no hay factores de riesgo específicos, sin embargo, parece ser que la etiología sería el principal determinante de la morbilidad. El riesgo de desarrollar epilepsia es menor después de la EE sintomática y EE febril.

**Palabras clave:** estatus epiléptico, benzodiazepinas, valproico, fenitoína, levetiracetam.

## Abstract

Status epilepticus (SE) is the most common neurological emergency. It may occur in the context of epilepsy or may be symptomatic of a wide range of underlying etiologies. The goal is to quickly and simultaneously institute care that stabilizes the patient, identifies any precipitating conditions, and terminates the seizures. Seizure control involves treatment with benzodiazepines followed by therapy with other antiseizure medications.

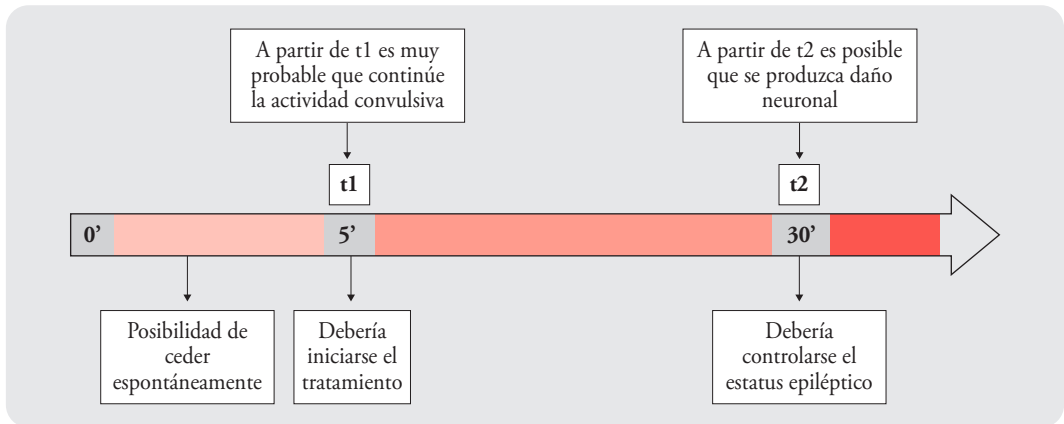
The use of the operational definition implies early treatment (it should be started within 5 minutes for generalized tonic-clonic seizures and within 10 minutes for focal seizures with or without deterioration of consciousness) without delaying therapeutic measures to reduce the associated morbidity and mortality.

The development of an EE could be explained by the alteration of the existing balance between neuronal excitation and inhibition, the former being excessive and the latter deficient, which gives rise to sustained epileptic activity.

Benzodiazepines are the first choice due to their easy administration and rapidity of action. The use of broad-spectrum drugs with intravenous availability such as valproic acid and levetiracetam in generalized SE is increasingly accepted as a second step, and phenytoin remains in the focal setting, with a tendency to incorporate new antiepileptic drugs such as lacosamide.

The prognosis of patients with EoE varies depending on the age, cause and duration of EoE. There are still no specific risk factors, however, it seems that the etiology would be the main determinant of morbidity. The risk of developing epilepsy is lower after symptomatic SE and febrile SE.

**Keywords:** status epilepticus, benzodiazepines, valproic acid, phenytoin, levetiracetam.



**Figura 1.** Representación de la definición operacional para el EE tónico-clónico generalizado.

El estatus epiléptico (EE) es una urgencia neurológica que requiere un tratamiento inmediato porque puede conllevar la muerte o condicionar una morbilidad significativa. Es la emergencia neurológica pediátrica más común con una incidencia de 18-23 por cada 100.000 niños por año. La atención implica la identificación y el manejo simultáneo de las etiologías desencadenantes, de las complicaciones sistémicas y la administración de fármacos anticonvulsivos para yugular las convulsiones.

En este capítulo no trataremos las crisis convulsivas que se producen en la época neonatal, ya que tienen unas características que las diferencian de las que se producen en otras edades, tanto en su etiología, como su expresión clínica, los fármacos anticonvulsivos empleados o su morbi-mortalidad. Del mismo modo, tampoco abordaremos en profundidad el tratamiento del estatus epiléptico en el paciente ingresado en UCIP, limitándonos al enfoque diagnóstico-terapéutico en el área de urgencias.

## DEFINICIÓN Y ETAPAS

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió una convulsión como aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a actividad neuronal excesiva o síncrona anormal en el cerebro. Las convulsiones son generalmente breves y, por definición, autolimitadas.

La definición de EE tradicional (conceptual) es la de una crisis comicial que persiste por un tiempo

prolongado (30 minutos), o distintas crisis que se repiten, de modo que no existe recuperación completa de la conciencia entre las mismas.

La nueva definición (2015) que la ILAE propone de EE ofrece una orientación cuando se considera el tratamiento<sup>1</sup>: “El estatus epiléptico es una condición que resulta del fallo de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o el inicio los mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo  $t_1$ ). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después punto temporal  $t_2$ ), debido a muerte o lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones”.

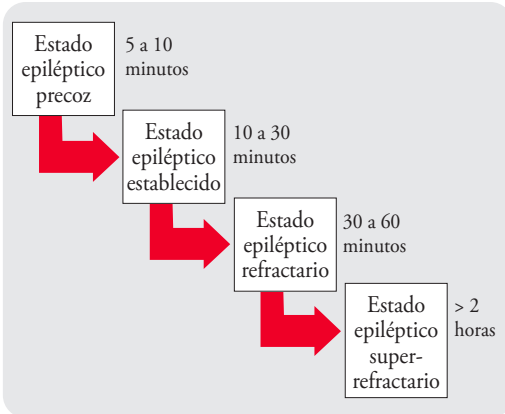
En general, el punto de tiempo  $t_1$  es el momento en que el tratamiento debe iniciarse, que es a los 5 minutos para las convulsiones generalizadas tónicas clónicas y a los 10 minutos para las convulsiones focales con o sin deterioro de la conciencia. El punto  $t_2$  marca el momento en que el daño neuronal o la alteración autoperpetuante de las redes neuronales puede comenzar e indica que EE debe controlarse con anterioridad.

El uso de esta definición operacional permite un tratamiento temprano (comenzando en 5-10 min) sin que se demoren las medidas terapéuticas que permitan disminuir la morbi-mortalidad asociada (Figura 1 y Tabla 1)

Se establecen varias etapas (Figura 2): los primeros 5 min de una convulsión han sido llamados ‘pro-

**TABLA 1.** t1 y t2 para los distintos tipos de EE

	t1 (minutos)	t2 (minutos)
EE tónico-clónico generalizado	5	30
EE focal	10	60
EE no convulsivo	10-15	Desconocido

**Figura 2.** Etapas del estatus convulsivo.

drómicos' o 'incipientes'. Continuando la actividad convulsiva se puede subdividir en: **EE precoz** (5-10 min), **EE establecido** (10-30 min) y **EE refractario** (30-60 min) o bien cuando persiste a pesar de un adecuado tratamiento con dos o tres tipos de medicaciones distintas de primera y segunda línea. **EE superrefractario**: continúa más de 24 horas a pesar del tratamiento con fármacos anestésicos.

## CLASIFICACIÓN

También en 2015, la ILAE propone una clasificación del EE que se basa en cuatro ejes:

- Eje 1: Semiología
- Eje 2: Etiología
- Eje 3: EEG
- Eje 4: Edad

La columna vertebral de la clasificación es la semiología. Las formas clínicas de EE se diferencian en función de dos criterios taxonómicos: actividad motora y deterioro de la conciencia, constituyéndose de esta forma dos grupos principales: 1) EE epiléptico con síntomas motores prominentes,

incluidas todas las formas convulsivas y 2) aquellos sin síntomas motores prominentes que representan las formas no convulsivas de EE (EENC) (Tabla 2). Cada grupo se puede dividir de nuevo según el grado de deterioro de la conciencia.

## EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Es una de las urgencias neurológicas más frecuentes<sup>2</sup>. Con la nueva definición de EE, un estudio alemán basado en la población de niños (0 a 18 años)<sup>3</sup>, refiere una incidencia de EE de 17,6 por 100.000 por año. La incidencia de EE refractario fue de 3,9 por 100.000 por año y EE superrefractario 2,3 por 100.000 por año. La incidencia de EE superrefractario alcanzó su punto máximo en subgrupo de 0 a 1 año, que representa el 48,3% de todos los EE superrefractarios pediátricos.

El EE febril es la etiología más común. Aproximadamente el 60% de los niños son neurológicamente sanos antes del primer episodio de EE.

Factores de riesgo<sup>2</sup>:

- Epilepsia preexistente: aproximadamente un 15% de los niños con epilepsia tendrá al menos un episodio de EE. El EE se produce como primera manifestación en el 12% de los niños con epilepsia. Durante los 12 meses posteriores al primer episodio un 16% tendrán un segundo episodio.

- Riesgo mayor en niños con etiologías sintomáticas remotas y con enfermedades neurológicas progresivas.

Otros factores de riesgo para EE en los niños con epilepsia sintomática incluyen:

- Alteraciones focales en la electroencefalografía.
- Convulsiones focales con generalización secundaria.
- Ocurrencia del EE como primera convulsión.

Como se ha comentado, también existe una clasificación del EE basada en su etiología. En la

**TABLA 2.** Clasificación del EE (ejes semiología, EEG y edad)**EJE SEMIOLOGÍA****A. Con síntomas motores prominentes**

- A1. SE convulsivo:
  - A1a. Convulsivo generalizado
  - A1b. Focal que evoluciona a convulsivo bilateral
  - A1c. No se sabe si comenzó focal o generalizado
- A2. SE mioclónico (sacudidas mioclónicas prominentes):
  - A2a. Sin coma
  - A2b. Con coma
- A3. Focal motor:
  - a. Jacksoniana
  - b. EPC
  - c. Adversiva
  - d. Oculoclónica
  - e. Paresia ictal o crisis focal inhibitoria
- A4. Status tónico
- A5. SE hiperkinético

**B. Síntomas motores no prominentes (EENC)**

- B1. EENC con coma (incluye SE sutil) (nota: excluye mioclonías prominentes)
- B2. EENC sin coma:
  - B2a. Generalizados: ausencia típica, ausencia atípica y estatus mioclónico-ausencia
  - B2b. Focal (no motor)
    - B2ba. Sin compromiso de la consciencia: distintos tipos de auras continuas
    - B2bb. Estatus afásico
    - B2bc. Con compromiso de la consciencia (parcial complejo o discognitivo)
  - B2c. Desconocido si focal o generalizado
  - B2ca. Estatus autonómico

**EJE EEG**

Se propone la siguiente terminología para la descripción de los hallazgos en el EEG:

- Localización: generalizado o bilateral sincrónico lateralizado, bilateral independiente o multifocal
- Patrón: descargas periódicas, actividad rítmica delta, punta-onda, onda-aguda-onda lenta, etc.
- Morfología: número de fases (p. ej., trifásico), agudeza del grafoelemento, amplitud, polaridad, etc.
- Características relacionadas al tiempo: prevalencia, frecuencia, duración, patrón diario, índice o porcentaje del trazado, forma de inicio (abrupto, evolutivo, fluctuante)
- Modulación: inducido por estímulo o espontáneo
- Efecto de la intervención (medicación) en la descarga

**EJE EDAD**

- Lactante
- Niñez (mayores de 2 años a 12 años)
- Adolescencia y adultez (mayores de 12 años a 59 años)
- Ancianos (mayores de 60 años)

tabla 3 se muestran las etiologías más comunes de EE en niños con su incidencia de acuerdo con estudios poblacionales.

- El EE febril representa el 5% de todas las convulsiones febriles, y es la etiología subyacente en una cuarta parte de todos episodios de EE en

la edad pediátrica. El EE febril representa más de dos tercios de EE en niños entre 1 y 2 años. Aunque es común, el EE febril es un diagnóstico de exclusión y otras causas de convulsiones prolongadas con fiebre, incluida infección del sistema nervioso central, se deben excluir.

**TABLA 3.** Clasificación y etiología del EE

Tipo	Definición	Ejemplo
<b>Febril</b> (22%)	EE provocado por una enfermedad febril, excluyendo infecciones directas del SNC (meningoencefalitis)	Infección respiratoria de vías altas, otitis media aguda Se deben excluir otras causas infecciosas
<b>EE sintomático agudo</b> (26%)	EE que ocurre durante una enfermedad aguda que afecta al SNC (encefalopatía aguda)	Infecciosas: • Meningitis • Encefalitis (incluir herpes) Metabólicas: • Hipoglucemia e hiperglucemia • Hipo e hipernatremia • Hipocalcemia • Hipomagnesemia Tóxicos Trauma: • Epidural, subdural o subaracnoidea • Intraparenquimatosas Accidente vascular cerebral
<b>EE sintomático remoto</b> (33%)	EE que ocurre sin daño agudo en un paciente con historia previa de patología del SNC (encefalopatía crónica)	Malformación del SNC, cromosomopatía, TCE o agresión previa del SNC
<b>EE sintomático remoto con precipitante agudo</b> (1%)	EE que ocurre en un paciente con encefalopatía crónica, pero por un proceso agudo intercurrente	Malformación o insulto previo del SNC con una infección intercurrente, hipoglucemia, suspensión de medicación...
<b>Encefalopatía progresiva</b> (3%)	EE que ocurre en un paciente con una patología degenerativa del SNC subyacente	Metabolopatías
<b>Idiopático</b> (15%)	EE que ocurren en ausencia de causa atribuible	

- La infección del sistema nervioso central puede ser causa de EE.

La meningoencefalitis o la encefalitis, ya sea bacteriana o viral, pueden conducir a EE, por lo tanto, la punción lumbar (PL) y las imágenes del SNC se deberían realizar en el marco de EE y fiebre a cualquier edad, a menos que la PL esté contraindicada u otra etiología está claramente identificada.

También es preciso tener presente infecciones parasitarias del SNC como la neurocisticercosis pues, debido al aumento de los flujos migratorios durante los últimos años, el número de casos diagnosticados en España se ha incrementado. El síntoma más frecuente es la aparición

de una primera crisis convulsiva en un niño previamente sano, habitualmente focal, aunque puede ser secundariamente generalizada. También es posible el desarrollo de signos y síntomas derivados de una hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos y/o edema de papila) o bien de una afectación generalizada por encefalitis. El diagnóstico de neurocisticercosis se basará en la presentación clínica y las pruebas de neuroimagen.

- Entre los niños con epilepsia preexistente, el incumplimiento de la medicación es una causa frecuente de EE. En los niños con epilepsia que toman anticonvulsivos, se debe considerar la obtención de niveles séricos.

- Las anomalías electrolíticas como la hiponatremia o anomalías metabólicas como la hiperglucemia o la hipoglucemia pueden desempeñar un papel en el EE pediátrico. La hipocalcemia puede presentarse como EE en neonatos. Se han notificado alteraciones de electrolitos o glucosa en 6% de los niños con EE. El EE inducido por anomalías electrolíticas puede ser refractario al tratamiento hasta que se corrija la alteración metabólica subyacente. Se deben obtener glucemia y electrolitos en todos los niños con EE.
- La ingestión de un tóxico puede ser sugerida por la historia y también debe considerarse en casos con etiología desconocida. La ingesta tóxica está documentada en 3,6% de los casos de EE. El estudio de tóxicos en suero y orina puede ser útil para establecer un diagnóstico en estos casos.
- Las convulsiones y EE pueden ser el síntoma inicial de una lesión cerebral traumática. Aunque la historia clínica o el examen pueden sugerir un trauma, en algunos casos, la historia puede ser poco clara. En particular, en casos de trauma no accidental, la historia inicial puede estar incompleta. El daño no accidental en los lactantes está fuertemente asociado con actividad convulsiva prolongada. En los casos donde no se puede identificar una etiología clara de EE, la neuroimagen debe obtenerse una vez que el niño se estabiliza y se controlan las convulsiones.
- Las lesiones vasculares, como accidente cerebrovascular isquémico arterial o trombosis venosa central del seno, pueden presentarse como convulsiones o EE. Un hallazgo neurológico focal persistente conlleva una alta sospecha de accidente cerebrovascular, aunque la convulsión prolongada con una parálisis de Todd posterior puede simular un accidente cerebrovascular. Los pacientes con hallazgos neurológicos focales requieren neuroimagen como parte de su evaluación. La tomografía computarizada cerebral (TAC) puede ser útil para identificar el accidente cerebrovascular isquémico agudo y la hemorragia intracraneal, aunque las lesiones sutiles o hiperagudas isquémicas pueden requerir imágenes repetidas para identificarlas. La resonancia magnética nuclear (RMN) se debe considerar como parte de la evaluación de un paciente para EE una vez que el paciente esté lo

suficientemente estable, particularmente si hay una alta sospecha de accidente cerebrovascular o lesión estructural no identificada en la TAC.

- Causas sintomáticas remotas, como lesión previa oculta del sistema nervioso central, displasia cortical o malformaciones vasculares (en ausencia de hemorragia aguda), también pueden presentarse como EE. La identificación de estas causas puede requerir imágenes con RMN o una evaluación de laboratorio más detallada. De manera similar, otras etiologías sintomáticas agudas, como las condiciones autoinmunes del SNC, pueden requerir pruebas serológicas o inmunológicas para identificarlas.

Algunos síndromes de epilepsia, como el síndrome de Dravet (SD) o epilepsia mioclónica severa de la infancia muestran un riesgo específicamente mayor de desarrollar EE. Es una encefalopatía epiléptica caracterizada por la presencia de crisis predominantemente desencadenadas por fiebre durante el primer año de vida, en un lactante con un desarrollo normal, seguidas de epilepsia con distintos tipos de crisis a partir del segundo año. La evolución es hacia una epilepsia farmacorresistente y un estancamiento en el desarrollo psicomotor a partir del segundo año de vida, que lleva finalmente a un déficit cognitivo entre moderado y severo. Se ha constatado en la gran mayoría de los pacientes mutaciones del gen SCN1A.

El estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés) es un condición rara y devastadora caracterizada por la aparición de novo de estado epiléptico refractario (EER) sin una casusa estructural, tóxica o metabólica identificable. Es una presentación clínica más que un diagnóstico específico, como lo sugiere la definición de consenso propuesta en 2018<sup>4</sup>. El síndrome epiléptico por infección febril (*Febrile infection-related epilepsy syndrome*, FIRES) es una subcategoría de NORSE, aplicable para todas las edades, que requiere una infección febril previa entre 2 semanas y 24 horas antes de la aparición de EE refractario, con o sin fiebre al inicio del EE. El FIRES se presenta generalmente en niños y adolescentes de 3-15 años, pero ambas definiciones se aplican a todos los grupos de edad. Trabajos recientes

han sugerido que la encefalitis autoinmune (paraneoplásica o no paraneoplásica) o infecciones virales no identificadas podrían ser los factores causales comunes de NORSE. Si no hay explicación se considera NORSE criptogénico (o NORSE de etiología desconocida). Se ha publicado un consenso internacional para el manejo de estas entidades que, aunque escapa a los objetivos de este protocolo, es de muy recomendable consulta<sup>5</sup>.

- El síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía es un síndrome específico en un paciente < 2 años, presentando como NORSE: en el contexto de una enfermedad febril aguda, tras una crisis clónica unilateral prolongada o tras un EE focal motor, aparece una hemiparesia aguda que dura al menos 24 horas en un paciente en el que se excluye la encefalitis infecciosa. Posteriormente, hasta un 80% de los afectados desarrollarán una epilepsia focal que se presenta entre 6 meses y 5 años después del debut clínico.
- La convulsión benigna con gastroenteritis leve (CGL) es una convulsión afebril asociada con gastroenteritis viral en un niño sano sin fiebre, deshidratación, desequilibrio de electrolitos, meningitis o encefalitis. La CGL es más común en niños de 1 a 2 años. El rotavirus es el agente más habitual de gastroenteritis asociada con la convulsión. Aparecen entre el segundo y tercer día de evolución del proceso infeccioso (aunque pueden ocurrir desde el día previo hasta siete días después). Las crisis son tónico-clónicas generalizadas, a veces focales, de duración breve y con mucha frecuencia recurren y se agrupan en las horas siguientes. No suelen repetir después de 48 horas. No requiere exploraciones complementarias. Aunque recurran, no precisan tratamiento anticonvulsivo. Este únicamente será necesario si las crisis son prolongadas (90% de los casos tienen una duración inferior a los 5 minutos).

## FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto una gran cantidad de procesos biológicos diferentes para llevar a la terminación de las convulsiones, incluido el agotamiento de neurotransmisores, agotamiento de ATP, cambios iónicos, acidosis, aumento del impulso GABAérgico,

co, liberación de adenosina y liberación de péptidos. La supresión o el fracaso de estos procesos puede promover el EE.

El desarrollo de un EE se podría explicar por la alteración del equilibrio existente entre la excitación y la inhibición neuronal, siendo la primera excesiva y la segunda deficiente, lo que da lugar a una actividad epiléptica sostenida<sup>6</sup>. El ácido  $\gamma$ -aminobúti rico (GABA) es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Es liberado por la neurona GABAérgica, y se une a varios tipos de receptores GABA. La inhibición mediada por el receptor GABA puede ser responsable de la terminación normal de una convulsión. Para la propagación de la actividad convulsiva, se requiere la activación del receptor de N-metil-D aspartato (NMDA) por el neurotransmisor excitatorio glutamato. La descarga eléctrica repetida responsable de la instauración de un EE es debida a una desviación de una transmisión inhibitoria mediada por el receptor GABAérgico a una excesiva transmisión excitatoria mediada por el receptor NMDA. En la fase aguda, el EE es sensible a los agonistas GABA, como las benzodiazepinas; sin embargo, tras 5 minutos del inicio del EE, comienza a producirse una disminución en el número y función de los sitios de receptores de glutamato en la membrana neuronal, lo cual explica al menos en parte la resistencia a benzodiazepinas que ocurre a medida que persiste la actividad epiléptica<sup>7</sup>. Esto tiene implicaciones clínicas: 1) el tratamiento prehospitalario para EE debe ser rutina ya que tiene el potencial de prevenir la pérdida de receptores y farmacoresistencia; 2) se debe administrar el tratamiento rápido y lo más eficaz posible y 3) la actividad convulsiva provoca una pérdida progresiva de receptores de GABA; por lo tanto, al tratamiento inicial de EE, con una benzodiazepina podría considerarse la combinación con otro fármaco que actúe con mecanismo de acción diferente. La autosostenibilidad de las convulsiones depende no solo de la pérdida del sistema GABAérgico inhibitorio, sino también en el aumento de la excitación glutamatérgica. Los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) facilitan la despolarización neuronal en presencia de glutamato a través de una afluencia celular de cationes. Las convulsiones prolongadas inducen a NMDA a moverse desde el interior de la célula a



**TABLA 4.** Cambios fisiopatológicos en el EE

	<b>Fase I (0-30 minutos)</b> <b>Mecanismos compensadores intactos</b>	<b>Fase II (&gt; 30 minutos)</b> <b>Mecanismos compensadores fallan</b>
<b>SNC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Flujo sanguíneo cerebral (FSC)</li> <li>↑ Necesidades de O<sub>2</sub> y glucosa</li> <li>↑ Lactato</li> <li>↑ Glucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracaso autorregulación FSC</li> <li>Vasodilatación cerebral</li> <li>Hipoxia</li> <li>Acidosis láctica</li> <li>Edema cerebral</li> <li>Aumento presión intracraneal</li> <li>Coma</li> </ul>
<b>Alteraciones sistémicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperglucemia</li> <li>Acidosis láctica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiponatremia</li> <li>Hiper o hipokaliemia</li> <li>Acidosis mixta</li> <li>Fallo hepático y renal</li> <li>Coagulación intravascular diseminada</li> <li>Síndrome de disfunción multiorgánica</li> <li>Rabdomiólisis</li> <li>Mioglobinuria</li> <li>Leucocitosis</li> </ul>
<b>Sistema nervioso autónomo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipersalivación</li> <li>Temperatura elevada</li> <li>Vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertermia</li> </ul>
<b>Sistema cardiorrespiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Adrenalina y noradrenalina</li> <li>↑ Gasto cardíaco</li> <li>↑ Presión venosa central</li> <li>Hipertensión arterial</li> <li>Taquicardia</li> <li>Arritmias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edema pulmonar</li> <li>Hipoxemia e hipoxia</li> <li>Hipotensión</li> <li>Fallo cardíaco</li> </ul>

los sitios de pared celular sináptica y extra-sináptica, aumentando excitabilidad neuronal<sup>8</sup>.

Por otro lado, la hiperactividad de los receptores glutamérgicos que se produce en las crisis prolongadas resulta en un aumento de los niveles de calcio intracelular, que conduce a la necrosis y apoptosis celular observada en pacientes en EE.

En humanos y en animales de experimentación, las convulsiones sostenidas producen una pérdida neuronal selectiva en regiones vulnerables tales como el hipocampo, amígdalas, corteza y tálamo. El grado de lesión neuronal está estrechamente relacionado con la duración de la convulsión, destacando la importancia del rápido control del EE.

El EE puede producir secuelas neurológicas adversas. Se calcula una duración entre 20-60 min para que se produzca la lesión, en relación con la existencia o no de otras alteraciones sistémicas. Los factores que contribuyen a la producción de estas

secuelas incluyen la edad, la duración del ataque y las enfermedades neurológicas condicionantes. Las secuelas incluyen retraso mental en niños, alteración de la función intelectual en jóvenes y convulsiones recurrentes. En algunos pacientes se constata atrofia cerebral.

Los tipos de EE que presentan menor riesgo neuropatológico son los tónicos o clónicos relacionados con los estados febriles y los no convulsivos.

### **CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS AL ESTATUS EPILÉPTICO**

Los cambios fisiopatológicos que ocurren durante el EE (Tabla 4) se deben a complicaciones en los distintos órganos y sistemas y dependen de la duración del EE, por lo tanto, una adecuada asistencia es fundamental para minimizarlos. Pueden ser divididos en dos periodos: precoz y tardío. Periodo precoz (0 a 30 minutos) en el que

permanecen intactos los mecanismos reguladores y periodo tardío (después de aproximadamente 30 minutos) en el que se produce un fallo progresivo de los mecanismos compensatorios.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son:

- Mantener funciones vitales.
- Finalizar la crisis (tanto clínica como eléctrica).
- Diagnóstico y tratamiento inicial de las causas potencialmente mortales (ej.: hipoglucemia, intoxicaciones, meningitis y lesiones cerebrales ocupantes de espacio).
- Evitar recurrencias.
- Minimizar complicaciones derivadas del tratamiento.
- Evaluar y tratar causas subyacentes.

En este esfuerzo, el diagnóstico y el tratamiento están estrechamente relacionados y se deben de llevar a cabo simultáneamente y de forma inmediata.

Estudios previos demuestran el importante papel del tiempo desde el inicio del cuadro hasta la administración del tratamiento en la duración de la convulsión. Si el tratamiento se retrasa o es inadecuado, las convulsiones pueden volverse autosuficientes rápidamente y fallando la respuesta a los mecanismos intrínsecos normalmente involucrados en el cese de la convulsión<sup>9</sup>. Por lo tanto, las metas a conseguir serán:

- ✓ Detener la crisis rápidamente
- ✓ Anticiparse a la necesidad de anticonvulsivos de segunda y tercera línea para que estén disponibles para una administración rápida si es necesario.

### A) Medidas generales

En los cinco primeros minutos

- **Vía aérea (A: *airway*):** es esencial mantener una vía aérea permeable durante todas las etapas del tratamiento.
  - Aspiración de las secreciones, cánula de Guedel, lateralización de la cabeza para evitar una broncoaspiración (sonda nasogástrica) e intubación endotraqueal en el paciente con depresión respiratoria mantenida.
- **Respiración (B: *breathing*):** la hipoxemia puede ser el resultado de enfermedades respiratorias depresión/apnea, aspiración, obstrucción de la vía aérea y edema pulmonar neurogénico.

- Todos los niños con EE deben tener la respiración y SpO<sub>2</sub> (capnografía si estuviese disponible) monitorizada continuamente.
- Todos los niños deben recibir oxígeno suplementario con gafas o mascarilla con O<sub>2</sub> a alta concentración para mejorar la hipoxia cerebral.
- Puede ser preciso presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), y ventilación invasiva precedida de intubación endotraqueal (para proteger la vía aérea, asegurar una ventilación y oxigenación adecuadas).
- **Circulación (C: *circulation*):** se debe realizar monitorización continua de frecuencia cardíaca, tensión arterial en todos los pacientes con EE.
  - Asegurar un buen acceso venoso (preferiblemente tener al menos dos vías venosas); Obtención de una analítica básica: gases, glucosa, hemograma y coagulación, urea, creatinina, calcio, magnesio, transaminasas, tasas plasmáticas de anticonvulsivos si tenía tratamiento previo, tóxicos si historia sugestiva, amonios, si sospecha de infección cultivos y proteína C reactiva.
  - Mantener la presión sanguínea en el rango normal con medidas que incluyen: líquidos por vía intravenosa, bolos de fluido e inotropos. (La existencia de hipotensión debería hacernos considerar la posibilidad de un proceso infeccioso o enfermedad subyacente).
  - La elección de líquidos intravenosos depende del metabolismo y estado glucémico. Si hay hiperglucemia (especialmente fase inicial del exceso de catecolamina) es preferible administrar suero salino fisiológico. El líquido hipotónico debe ser evitado para la reanimación inicial.
- Corrección de anomalías metabólicas: la hiperglucemia que habitualmente se objetiva no requiere tratamiento, salvo en diabéticos. La hipoglucemia (plasmática < 45 mg/dL; capilar <50-60 mg/dL) debería ser corregida con bolos de glucosa (0,3 g/kg de peso) que se obtiene administrando 3 mL/kg de suero glucosado al 10% i.v a un ritmo de 2-3mL/minuto.
- Sonda nasogástrica para prevención de neumonía aspirativa.

- En esta fase es necesario realizar también:
  - Un rápido examen neurológico para la clasificación del EE. Se debe realizar exploración neurológica completa, con atención especial a pupilas, escala de coma de Glasgow, alteraciones focales, posturas anormales, signos meníngeos, fontanela. La existencia de focalidad neurológica o un retraso importante en la recuperación del nivel de conciencia nos hará valorar la realización de una prueba de imagen.
  - Exposición: es preciso comprobar la existencia o no exantemas, hematomas, signos de sepsis o traumatismos.
  - Obtener una historia clínica que permita determinar antecedentes, si pueden existir factores precipitantes, descripción del inicio de la crisis, características, evolución y duración, traumas recientes (considerar malos tratos), posibles intoxicaciones.
- La revaloración de la vía aérea, la respiración, la circulación y los signos vitales debe continuar durante todo el tratamiento del EE, y se debe permanecer atentos para detectar los cambios inducidos, tanto por convulsiones prolongadas, como por efectos adversos de la terapia. Se debe realizar al menos:
  - Después de cada dosis de medicación anti-comicial.
  - Cada 5 minutos mientras continúen las convulsiones.
  - Cada 15 minutos después de la convulsión hasta que se recupere el nivel de conciencia.

## B) Pruebas complementarias

Para valorar los factores precipitantes se recomienda de forma inicial realizar:

- Glucemia.
  - Hemograma.
  - Test de función hepática y renal, electrolitos, calcio, magnesio.
  - Gasometría.
  - Amonio.
  - Niveles de anticomiciales.
  - Tóxicos en caso de sospecha.
  - Según el contexto clínico: pruebas para determinar errores innatos del metabolismo.
  - Considerar punción lumbar para obtener muestras para tinción Gram, PCR y cultivo de LCR
- si sospecha de infección y en casos de sospecha de hemorragia o no recuperación del nivel de conciencia.
- Estudios de neuroimagen: la necesidad y el momento de la neuroimagen varía en función del cuadro clínico o la sospecha diagnóstica. En los casos en que la causa del EE está claramente establecida, puede ser conveniente omitir la neuroimagen inmediata. En otros casos, como en pacientes con traumatismo u oncológicos o cuando se desconoce la etiología del EE, la neuroimagen se debe considerar con mayor urgencia.
    - TAC cerebral: en primer episodio de EE, si crisis focales, traumatismo previo, enfermedad neoplásica de base, sospecha de infección o hemorragia y lactantes.
    - Considerar RMN en caso de EE refractario de mala evolución, y en el seguimiento posterior del paciente. La RMN es superior a la TAC cerebral para el diagnóstico de algunas causas de estatus, especialmente en el caso de las encefalitis. También es mucho más sensible para la detección de lesiones epileptogénicas sutiles como malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis mesial o tumores neurogliales.
  - Electroencefalograma: su realización no es imprescindible para el diagnóstico de un EE convulsivo y por tanto no debe retrasar el manejo inicial y el tratamiento de estos enfermos. No obstante, en determinadas situaciones, la realización de un EEG continuo (EEGc) sí es primordial. Las indicaciones de EEGc serían<sup>10</sup>:
    - Sospecha clínica de EENC de inicio o pacientes con riesgo elevado de EENC.
    - Sospecha de EE sutil tras EE convulsivo: pacientes con EE generalizado tónico-clónico, que no recuperan el grado de conciencia dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de tratamiento anti-comicial.
    - Monitorización de la respuesta al tratamiento en el EE refractario y otros EENC.
    - Distinción entre eventos epilépticos y no epilépticos.
- Con respecto a un EEG convencional solicitado desde el Servicio de Urgencias: en pacientes sanos que retornan a su situación basal no

está indicado la realización de EEG urgente de forma rutinaria, aunque la realización de EEG precoz, coordinado con Neuropediatría puede ser una herramienta útil del diagnóstico de epilepsia y su tratamiento.

### C) Medidas farmacológicas

Aunque no existe un protocolo de actuación uniforme<sup>11</sup>, cada vez se acepta más como segundo escalón el uso de fármacos de amplio espectro y disponibilidad intravenosa como el ácido valproico y el levetiracetam en el EE generalizado, y se mantiene la fenitoína en el focal, con tendencia a incorporar nuevos fármacos antiepilépticos como la lacosamida. En la elección de un fármaco antiepiléptico hay que tener en cuenta su perfil completo, tanto su eficacia como sus efectos adversos.

#### **Medicaciones de primera línea**

**Benzodiacepinas (BDZ):** primera elección por su administración fácil y rapidez de acción. Su principal efecto secundario es la depresión respiratoria, que se relaciona con el número de dosis administradas. Se ha comprobado que la administración de más de dos dosis se relaciona con un mayor riesgo de depresión respiratoria.

Las vías alternativas de administración de BZD permiten el tratamiento de las convulsiones antes de la llegada al hospital. Esta es una gran ventaja, porque la mayoría de las convulsiones comienzan fuera del hospital y pueden responder mejor al tratamiento durante los primeros minutos después del inicio de las convulsiones, de lo que se deriva que, proporcionar a las familias un plan de acción para las convulsiones usando medicamentos de rescate puede ayudar a reducir los retrasos en el tratamiento<sup>12</sup>.

Son fármacos lipofílicos, por lo que atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica potenciando la neurotransmisión GABA. Sin embargo, su efecto es de corta duración, lo que conlleva cierto riesgo de recurrencias y la necesidad de asociar otro fármaco de acción más prolongada.

Si se dispone de acceso intravenoso (i.v.) se prefiere diazepam i.v. (0,1-0,2 mg/kg/dosis, máximo 5 mg en < 5 años y 10 mg en > 5 años) por su vida media más larga. Se puede considerar midazolam i.v (0,1-0,2 mg/kg/dosis, máximo 5 mg en < 6 años / 10 mg en ≥ 6 años. Ambas medicaciones se infunden en 2 minutos.

Si no se dispone de vía i.v., el midazolam intramuscular (0,2 mg/kg/dosis, máximo 10 mg/dosis) o nasal (0,3 mg/kg/dosis, máximo 10 mg/dosis) o bucal (0,3 mg/kg/dosis, máximo 10 mg/dosis) pueden ser alternativa y, aunque en desuso, también se puede utilizar diazepam rectal 0,5 mg/kg/dosis (máximo: 10 mg).

#### **Medicaciones de segunda línea**

Leviteracetam, fenitoína y ácido valproico se consideran igual de efectivos como tratamiento de segunda línea. No existe aún evidencia que determine la superioridad de un fármaco sobre otro<sup>13</sup> y su uso va a depender de la experiencia de cada centro y de las limitaciones terapéuticas de cada uno de los fármacos. En 2019 y 2020 se han publicado 3 ensayos clínicos “ECLIPSE”<sup>14</sup>, “ConSEPT”<sup>15</sup> y “ESETT”<sup>16</sup> que también vienen a corroborar esta idea. En cualquier caso, se confirma que ninguno de estos medicamentos es lo suficientemente bueno como agente de segunda línea en el EE y que son precisas más investigaciones para encontrar o un fármaco o una estrategia que yugule el EE en el menor tiempo posible.

**Levetiracetam (LVT):** presenta un amplio espectro de acción y buen perfil farmacocinético, con un mecanismo de acción relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la liberación de los neurotransmisores presinápticos. Además, inhibe canales de calcio activados por alto voltaje y revierte la inhibición de moduladores alostéricos negativos de GABA y glicina. No tiene interacciones conocidas 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. La dosis vía intravenosa para EE sería una carga de 40-60 mg/kg administrado en 5 minutos (citas bibliográficas recientes sugieren las dosis más altas; dosis máxima: 4.500 mg) seguido de mantenimiento de 25-30 mg/kg cada 12 horas.

**Fenitoína:** segundo escalón para crisis que no ceden tras 2 dosis de benzodiacepinas y en aquellas que, pese a haber cedido, han sido prolongadas (mayor riesgo de recurrencia). Efecto máximo a los 15 minutos. Dosis inicial: 20 mg/kg i.v. en 20 minutos (ritmo 1 mg/kg/min) (dosis máxima: 1.500 mg). Dilución en suero salino fisiológico pues no es compatible con soluciones glucosadas ya que preci-

pitaria y formaría microcristales. Como potenciales efectos adversos: arritmias, aumento del intervalo QT e hipotensión; es por ello importante vigilar el EKG y la presión arterial durante su administración (Estos efectos particularmente, están asociados a la rápida administración). Está contraindicado en pacientes con hipotensión o arritmias. Puede no servir en EE no convulsivo y crisis mioclónicas; incluso puede desencadenar en estos pacientes un EE generalizado.

*Dosis de mantenimiento:* 7 mg/kg/día i.v. reparados cada 12 u 8 horas. Se debe comenzar 12 a 24 horas después de la dosis de carga. Las dosis deben ajustarse gradualmente de acuerdo con las concentraciones de fenitoína en plasma.

La fenitoína está considerada como fármaco RE D según la clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) por lo que es preciso adoptar precauciones en su preparación y administración. Recomendaciones en su preparación: abrir y manipular la ampolla en cabinas de seguridad biológicas (CSB) IIB o aisladores estériles (AE) con doble guante, bata y mascarilla. Si no fuera posible preparar en cabina, utilizar protección ocular y respiratoria. Recomendaciones en su administración: con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación<sup>17</sup>.

**Ácido valproico (AVP):** además de estar indicado en EE refractarios a benzodiazepinas, también puede efectivo en niños con EE refractario a la fenitoína. Su ventaja es que no produce depresión respiratoria y escasa repercusión hemodinámica. Por su capacidad para producir hepatotoxicidad está contraindicado en niños menores de dos años, pacientes polimedicados y sospecha de enfermedad metabólica y mitocondrial. Entre sus efectos secundarios también se incluyen alteraciones hematológicas (pancitopenia), hiperamonemia o pancreatitis hemorrágica. Dosis en estatus: 40 mg/kg i.v. para pasar en 3-5 min (dosis máxima: 3.000 mg). Se considera de primera elección en epilepsia generalizada primaria, ya que la fenitoína puede agravar estos tipos de epilepsia, en el EE mioclónico y en el no convulsivo, y también es eficaz en EE con ausencias, tonicoclónico y síndrome de Lennox-Gastaut.

*Mantenimiento:* 1-2 mg/kg/hora.

El AVP está considerado como fármaco RE D según la clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) por lo que es preciso adoptar precauciones en su preparación y administración; Recomendaciones en su preparación: no se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Recomendaciones en su administración: Solo afecta a personal en riesgo reproductivo: no preparar los viales. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación<sup>17</sup>.

En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos<sup>18</sup>.

**Fenobarbital (FNB):** su uso actualmente está prácticamente limitado a neonatos. Se considera un tratamiento de tercera línea por sus importantes efectos secundarios. Produce depresión respiratoria e hipotensión arterial secundaria a vasodilatación periférica y depresión miocárdica, sobre todo tras dosis previa de benzodiazepinas

**Lacosamida:** aminoácido que actúa optimizando la inactivación lenta de los canales de sodio, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables. Existen datos optimistas sobre el uso de lacosamida en EE en niños, pero aunque existen trabajos realizados en edad pediátrica, todavía no existe suficiente evidencia como para proponer su uso<sup>19-21</sup>.

Un metaanálisis<sup>22</sup> ha incluido 24 estudios para comparar la efectividad y la relación costo-efectividad de los anticonvulsivos administrados exclusivamente como tratamiento de segunda línea. Los resultados mostraron que la fenitoína fue el fármaco menos eficaz para esta indicación, con una probabilidad de detener las convulsiones del 53%. La probabilidad más alta fue del 80% para el fenobarbital, seguido del ácido valproico con el 71%, lacosamida con el 66% y levetiracetam con el 62%. Además, este estudio concluyó que la opción más rentable fue el levetiracetam, seguida del ácido valproico y el fenobarbital. Por el contrario, la fenitoína y la lacosamida no fueron rentables en comparación con las otras opciones.

Los perfiles de seguridad del ácido valproico y levetiracetam han mostrado ventajas, con menor riesgo de efectos adversos respiratorios y circulatorios en comparación con fenitoína o fenobarbital. Remarcar de nuevo que el ácido valproico tiene un perfil seguro en adultos y niños, pero los niños pueden presentar con toxicidad hepática grave cuando tienen antecedentes de trastornos metabólicos o son menores de 2 años de edad. La eficacia de las opciones de tratamiento de segunda línea presentadas en el últimos ensayos clínicos aleatorizados y la eficacia y costo-efectividad mostrada en metaanálisis recientes, junto con el perfil de seguridad de cada fármaco, puede orientar la decisiones en pacientes individuales.

En el EE establecido, y previamente a la administración de drogas de tercera línea, se puede administrar otra droga de esta categoría, que deberá ser distinta a la utilizada inicialmente y su elección dependerá de factores con tipo de EE, contraindicaciones, etc.

**Piridoxina:** útil en niños con mutación en gen ALDH7A1. Se utiliza sobre todo como fármaco de segunda-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 100 mg i.v., que si es efectiva se deja de mantenimiento.

### **Medicaciones de tercera línea**

Se emplean en estatus epiléptico refractario (EER), esto es, la persistencia de crisis a pesar de la administración de medicaciones de primera y segunda línea.

El enfoque terapéutico tiene como objetivo lograr el control de las convulsiones (cualquier signo clínico y electroencefalográfico de actividad epiléptica), la neuroprotección y evitar las complicaciones sistémicas. La inducción de coma es el tratamiento más común después del fracaso de los fármacos de primera y segunda línea. Desafortunadamente, no existe suficiente evidencia para guiar la práctica clínica y el objetivo del coma inducido (terminación de las convulsiones, patrón brote-supresión o supresión completa de la actividad EEG), la duración y destete los parámetros no está claros. Además de la inducción de coma con agentes anestésicos, el uso de terapias coadyuvantes

como inmunomodulación, dieta cetogénica, hipotermia, terapia electroconvulsiva y estimulación vagal podrían considerarse en casos determinados (dieta cetogénica o inmunomoduladores en FIRES, por ejemplo).

La inducción y el mantenimiento del coma requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátrica con monitorización cardiorespiratoria que debe complementarse con la monitorización electroencefalográfica continua, además del soporte respiratorio o hemodinámico que precise el paciente. Es mejor lograr un patrón de brote-supresión que suprimir la actividad eléctrica para evitar los efectos secundarios de la hipotensión arterial en el sistema nervioso central. En general, se recomienda mantener el coma inducido durante 24-48 horas tras el cese del EE y reducir progresivamente hasta retirar en 12-24 horas, manteniendo siempre el fármaco antiepiléptico de segunda línea utilizado.

Los fármacos más utilizados para la inducción del coma son el midazolam, el tiopental y el propofol. No hay estudios aleatorizados que los comparen, aunque en la mayoría de protocolos el fármaco más común para iniciar esta fase es el midazolam.

En la tabla 5 se presenta un resumen de las medicaciones más utilizadas y en la figura 3 se propone un algoritmo terapéutico.

### **PRONÓSTICO**

El EE ocurre principalmente en niños pequeños y durante el primer año de vida, periodo en el cual el EE y otros eventos convulsivos pueden ser nocivos para el desarrollo cerebral.

El pronóstico de los pacientes con EE varía en función de la edad, causa y duración del EE.

La tasa de mortalidad se sitúa en torno al 3%<sup>23,24</sup>. Está relacionada con la enfermedad subyacente (el principal factor determinante de la mortalidad), las complicaciones respiratorias, cardíacas o metabólicas. Los pacientes con EE agudo y remoto sintomático tienen mayor probabilidad de muerte y más si es refractario. Las tasas de mortalidad del EE febril son mucho más bajas, alrededor del 0,2%.

Las secuelas neurológicas que pueden seguir al EE incluyen epilepsia secundaria, trastornos de conducta, deterioro cognitivo o déficit neurológicos focales.



TABLA 5. Fármacos utilizados en el tratamiento del EE

	Dosis terapéutica en el EE	Efectos adversos/desventajas	Contraindicaciones	Ventajas
<b>Diazepam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>IV:</b> 0,1-0,2 mg/kg/dosis (máx. 5 mg en &lt; 5 años y 10 mg en &gt; 5 años). Infundir en 2 minutos</li> <li><b>Rectal:</b> 0,5 mg/kg (máx. 10 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia.</li> <li>Depresión respiratoria.</li> <li>Náuseas, vómitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia hepática grave.</li> <li>Insuficiencia respiratoria severa.</li> <li>Precaución en insuficiencia renal grave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio rápido de acción después de la administración intravenosa.</li> <li>Formulación no intravenosa disponible (rectal).</li> <li>Gran experiencia clínica en adultos y niños.</li> <li>Eficacia y seguridad evaluados en ensayos controlados aleatorios.</li> <li>Relativamente económico y ampliamente disponible.</li> </ul>
<b>Midazolam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>IM:</b> 0,2 mg/kg/dosis (máx. 10 mg)</li> <li><b>Intranasal:</b> 0,3 mg/kg/dosis (máx. 10 mg), dividir la mitad de la dosis en cada fosa nasal.</li> <li><b>Bucal:</b> 0,3 mg/kg/dosis (máx. 10 mg)</li> <li><b>IV:</b> 0,1-0,2 mg/kg/dosis ; (máx.: 5 mg &lt; 6 años / 10 mg ≥ 6 años ),1 infundir en 2 minutos</li> <li><b>Perfusión IV:</b> 0,05-4 mg/kg/hora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia.</li> <li>Depresión respiratoria.</li> <li>Náuseas, vómitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia hepática grave.</li> <li>Insuficiencia respiratoria severa.</li> <li>Precaución en insuficiencia renal grave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formulaciones no intravenosas disponibles (bucal, intranasal, intramuscular).</li> <li>Inicio rápido de la acción después de la administración por cualquier vía.</li> <li>Eficacia y seguridad de todas las formulaciones evaluadas en ensayos controlados aleatorios.</li> <li>La administración es fácil y rápida.</li> <li>Mejor aceptación social que las administradas por recto.</li> <li>Poco riesgo de acumulación de drogas.</li> </ul>
<b>Fenitoína</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>IV:</b> 20 mg/kg/dosis (máx. 1.500 mg), administrar en 20 min (ritmo 1 mg/kg/min)</li> <li><b>Mant:</b> 4-7,5 mg/kg/día c/12 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión, reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción y fibrilación ventricular.</li> <li>Depresión del SNC.</li> <li>Hirsutismo.</li> <li>Hiperplasia gingival.</li> <li>Citopenias y linfadenopatías.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arritmias cardíacas.</li> <li>Diluir en solución salina isotónica. Puede precipitar con soluciones glucosadas.</li> <li>Hay que disminuir el ritmo de infusión en caso de hipotensión arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gran experiencia clínica en adultos y niños.</li> <li>Eficacia y seguridad evaluados en ensayos controlados aleatorios.</li> <li>No produce sedación.</li> </ul>

.../...

TABLA 5. Fármacos utilizados en el tratamiento del EE (Cont.)

Dosis terapéutica en el EE	Efectos adversos/desventajas	Contraindicaciones	Ventajas
<b>Ác. valproico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IV:</b> 40 mg/kg/dosis (dosis única máxima: 3.000 mg), administración en 5 min</li> <li>– <b>Mant:</b> 1-2 mg/kg/hora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hepatotoxicidad relacionada con la dosis.</li> <li>– Hepatotoxicidad idiosincrática.</li> <li>– Necrosis hepática fatal (más frecuente en &lt; 6 meses).</li> <li>– Hiperamonemiemia.</li> <li>– Pancreatitis.</li> <li>– Reducción de plaquetas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inicio rápido de la acción después de la administración intravenosa.</li> <li>– Gran experiencia clínica en adultos y niños.</li> <li>– Eficacia y seguridad evaluados en ensayos controlados aleatorios.</li> <li>– Baja incidencia de eventos adversos en general.</li> <li>– Buena tolerabilidad cardiovascular y respiratoria.</li> </ul>
<b>Levetiracetam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IV:</b> 40-60 mg/kg/dosis (dosis máxima: 4.500 mg), administrar en 5 min</li> <li>– <b>Mant:</b> 25-30 mg/kg c/12 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comportamiento agresivo (el uso simultáneo con piridoxina previene o disminuye la irritabilidad).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Falta de interacciones medicamentosas.</li> <li>– Baja incidencia de eventos adversos en general.</li> <li>– Buena tolerancia cardiovascular y respiratoria.</li> </ul>
<b>Fenobarbital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IV:</b> 20 mg/kg/dosis, administrar en 10-15 min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reacciones cutáneas.</li> <li>– Depresión respiratoria, apnea, laringoespasmio, broncoespasmo.</li> <li>– Depresión SNC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuficiencia respiratoria grave.</li> </ul>
<b>Lacosamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IV:</b> 10 mg/kg en 10-15 min (máx. 400 mg)</li> <li>– <b>Mant:</b> 10-20 mg/kg/día c/12 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prolongación intervalo PR.</li> <li>– Hipotensión.</li> <li>– Experiencia limitada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Escasas interacciones medicamentosas.</li> </ul>
<b>Piridoxina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IV:</b> 100 mg (NO es por kg !!!!)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Riesgo de apnea y colapso cardiovascular. Se recomienda monitorización continua de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y PA</li> </ul>	



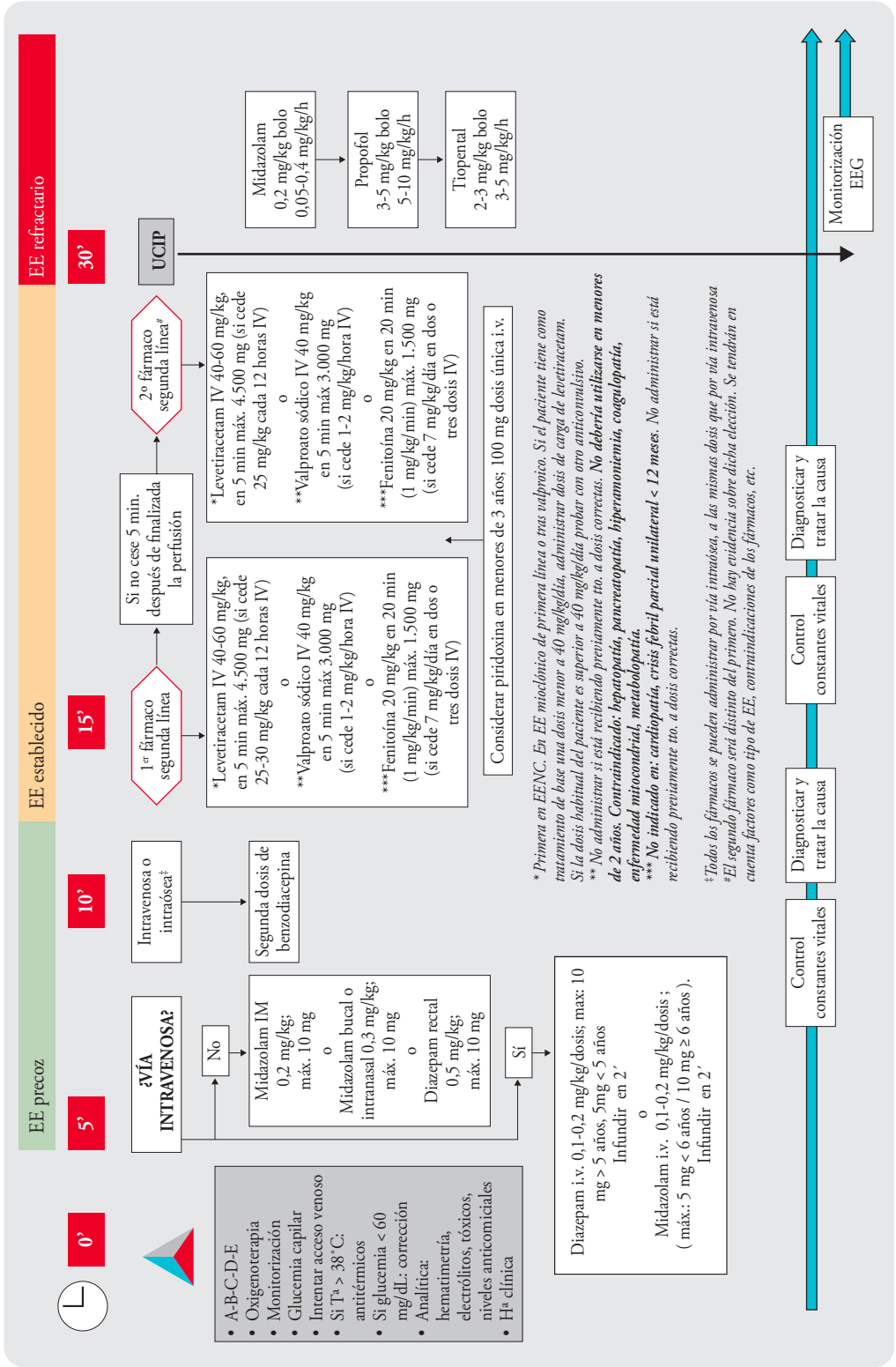


Figura 3. Propuesta de algoritmo para la atención en Urgencias del EE.

Los datos en relación a las secuelas del EE son difíciles de interpretar porque pueden estar relacionados con el trastorno subyacente en vez del EE. Además, la evaluación neurocognitiva a menudo no está disponible y las secuelas no siempre se informan en detalle. La menor edad, el sexo femenino y una larga duración del EE se asocian con peor resultado.

De acuerdo con la edad, las secuelas en menores de 1 años ocurren en 29%, entre 1 y 3 años en 11%, y en mayores de 3 años en 6%<sup>25</sup>.

Existen estudios que sugieren que los niños previamente sanos que presentan un EE febril o EE sintomático agudo tienen un riesgo bajo de desarrollar una nueva morbilidad neurológica a largo plazo. Pujar y cols. refieren una incidencia acumulada de epilepsia es del 24,7%, y todas las epilepsias se presentaron dentro de los primeros 5 años después del episodio de EE. La incidencia más baja de epilepsia fue en EE febril (14,3%) y las incidencias más altas de epilepsia fueron en el EE sintomático remoto (45,5%)<sup>26</sup>. Con respecto a trastornos de conducta, hasta un 28% de los niños presentan dichos trastornos tras un seguimiento de 8 años<sup>27</sup>.

Los datos en relación con el pronóstico del EENC son escasos y para algunos se considera más “benigno” que el EEC. Con respecto al EENC, la causa subyacente suele ser el factor más importante para determinar el resultado. En base a la evidencia actual es difícil establecer el impacto del EENC por la heterogeneidad de los estudios y la falta de datos sobre la función neurocognitiva antes de los episodios de EENC<sup>28</sup>.

## 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): 1515-23.
2. Kurz JE, Goldstein J. Status epilepticus in the Pediatric Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2015; 16(1): 37-47.
3. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Eldar-Lissai A, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsia*. 2019; 60(5): 911-20.
4. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout 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): 739-44.
5. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. 2022 [En prensa]. doi: 10.1111/epi.17391
6. Sánchez Fernández I, Abend NS, Loddenkemper T. Status Epilepticus. *Swaiman's Pediatr Neurol*. 2017; 543-51.
7. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*. 2001; 90(1): 21-34.
8. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019; 68: 16-21.
9. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008; 49(10): 1651-64.
10. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, 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.
11. Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93: 84-94.
12. Patel AD, Wood EG, Cohen DM. Reduced Emergency Department utilization by patients with epilepsy using QI methodology. *Pediatrics*. 2017; 139(2): e20152358.
13. 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.
14. 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 (EeLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2019; 393(10186): 2125-34.
15. 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.

- ticus in children (ConSEPT): an open-label, multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2019; 393(10186): 2135-45.
16. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsati M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020; 395(10231): 1217-24.
  17. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. 2016 [Internet]. [citado 29 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>
  18. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 29 Oct 2023]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_3-acido-valproico/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_3-acido-valproico/)
  19. 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.
  20. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017; 58(6): 933-50.
  21. Poddar K, Sharma R, Ng Y-T. Intravenous lacosamide in pediatric status epilepticus: An open-label efficacy and safety study. *Pediatr Neurol*. 2016; 61: 83-6.
  22. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology*. 2019; 92(20): e2339-48.
  23. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5(9): 769-79.
  24. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: A study of 302 cases. *Epilepsia*. 2011; 52(2): 358-63.
  25. Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989; 83(3): 323-31.
  26. Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, Chong WKK, De Haan M, Gillberg C, et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018; 2(2): 103-11.
  27. Martinos MM, Pujar S, Gillberg C, Cortina-Borja M, Neville BGR, De Haan M, et al. Long-term behavioural outcomes after paediatric convulsive status epilepticus: a population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(4): 409-16.
  28. Jafarpour S, Loddenkemper T. Outcomes in pediatric patients with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015; 49: 98-103.