



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

NORSE, unha realidade do cambio no manexo do estatus epiléptico pediátrico: revisión sistemática a propósito dun caso

NORSE, una realidad del cambio en el manejo del estatus epiléptico pediátrico: revisión sistemática a propósito de un caso

NORSE, a reality of changes in the management of pediatric status epilepticus: a systematic review and case report

Autoría: Andrea Aguado Oliveira

Titor: Manuel Oscar Blanco Barca

Cotitora: Reyes Novoa Carballal

Departamento: Pediatría, Complexo Hospitalario Universitario de Vigo

(Xuño 2023)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Índice

1.	Resumen	3
2.	Caso clínico.....	6
3.	Introducción.....	8
	3.1. Definiciones y clasificación.....	8
	3.2. Epidemiología.....	9
	3.3. Etiología.....	11
	3.4. Fisiopatología.....	13
	3.5. Diagnóstico	14
	3.6. Diagnóstico diferencial	15
4.	Justificación y objetivos	17
5.	Material y métodos	18
6.	Resultados	20
	6.1. Calidad metodológica	22
	6.2. Resultados farmacológicos	23
7.	Discusión	28
8.	Conclusiones	30
9.	Bibliografía	31
10.	Anexo	34

1. Resumen

Introducción y objetivos: el estatus epiléptico (EE) pediátrico es una urgencia neurológica de elevada morbimortalidad. Las mejoras en el manejo y tratamiento, incluyendo la elección de la medicación en el tiempo adecuado, podrían tener implicaciones pronósticas. Además, recientemente han aparecido nuevas entidades que requieren diferente abordaje. Este contexto motiva una revisión sistemática que pretende actualizar la eficacia de los tratamientos del EE en los menores de dieciocho años.

Material y métodos: realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed y MEDLINE para identificar estudios relevantes, publicados entre 2013 y 2023, sobre la terapia farmacológica del EE en sujetos humanos de entre cero y dieciocho años. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se evaluó la calidad metodológica según criterios predefinidos por el investigador.

Resultados: se incluyeron diecinueve estudios, constituidos por dos guías, ocho revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y tres observacionales. En base a ellos, la primera línea del EE debe ser una benzodiacepina. El lorazepam y diazepam intravenosos parecen igual de efectivos, mientras que se prefiere el midazolam intranasal o intramuscular cuando la vía intravenosa no está disponible. Tras la benzodiacepina inicial se debe administrar una dosis de carga de medicamento anticrisis (MAC) y, entre ellos, valproato, levetiracetam y fosfenitoína son los que han superado ECA. Estudios de menor nivel de evidencia, mayoritariamente en adultos, justifican el empleo de lacosamida y, en menor medida, de brivaracetam. Si el EE no se controla, se puede usar otro MAC de segunda línea no administrado previamente, adecuándolo a las características del paciente, o bien inducir el coma farmacológico. No obstante, el manejo de un estatus que dura más de veinticuatro horas permanece incierto. En el caso del estatus epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE), los pacientes se pueden beneficiar de terapia inmunomoduladora iniciada precozmente.

Conclusiones: hacen falta más ECA para contar con el mayor número de fármacos probados, elegir la mejor opción terapéutica en función del paciente y guiar el manejo de un estatus que no responde a las líneas habituales.

Resumo

Introdución e obxectivos: o estatus epiléptico (EE) pediátrico é unha urxencia neurolóxica de elevada morbimortalidade. As melloras no manexo e tratamento, incluíndo a elección da medicación no tempo axeitado, poderían ter implicacións prognósticas. Ademais, recentemente apareceron novas entidades que requiren diferente abordaxe. Este contexto motiva unha revisión sistemática que pretende actualizar a eficacia dos tratamentos do EE en menores de dezaioito anos.

Material e métodos: realizamos unha busca bibliográfica en PubMed e MEDLINE para identificar estudos relevantes, publicados entre 2013 e 2023, sobre a terapia farmacolóxica do EE en suxeitos humanos de entre cero e dezaioito anos. Tras aplicar os criterios de inclusión e exclusión, avalíouse a calidade metodolóxica segundo criterios predefinidos polo investigador.

Resultados: incluíronse dezanove estudos, constituídos por dúas guías, oito revisións sistemáticas e/ou metaanálise, seis ensaios clínicos aleatorizados (ECA), e tres observacionais. En base a eles, a primeira liña do EE debe ser unha benzodiazepina. O lorazepam e diazepam intravenosos parecen igual de efectivos, mentres que se prefire o midazolam intranasal ou intramuscular cando a vía intravenosa non está dispoñible. Tras a benzodiazepina inicial débese administrar unha dose de carga de medicamento anticrise (MAC) e, entre eles, valproato, levetiracetam e fosfenitoína son os que superaron ECA. Estudos de menor nivel de evidencia, maiormente en adultos, xustifican o emprego de lacosamida e, en menor medida, de brivaracetam. Se o EE non se controla, pódese usar outro MAC de segunda liña non administrado previamente, adecuándoo as características do paciente, ou ben inducir o coma farmacolóxico. Non obstante, o manexo do estatus que dura máis de vinte e catro horas permanece incerto. No caso do estatus epiléptico refractario de nova aparición (NORSE), os pacientes pódense beneficiar de terapia inmunomoduladora iniciada precozmente.

Conclusións: cómpre realizar máis ECA para contar co maior número de fármacos probados, escoller a mellor opción terapéutica en función do paciente e guiar o manexo dun estatus que non responde ás liñas habituais.

Abstract

Introduction and objectives: pediatric status epilepticus (SE) is a neurological emergency with high morbimortality. Improving management and treatment, which includes choosing medication on time, may have prognostic implications. Furthermore, new terms that need a different approach have recently emerged. In this context, this systematic review sought to update the efficacy of the SE treatment among children younger than eighteen years old.

Material and methods: a literature search in PubMed and MEDLINE was performed to identify relevant studies, published between 2013 and 2023, on the pharmacological treatment of SE in humans between the ages of zero and eighteen. After having applied inclusion and exclusion criteria, the methodology quality was assessed by predefined criteria.

Results: nineteen studies were included in this review, two of these were guidelines, eight were systematic reviews and/or meta-analysis, six were randomized clinical trials (RCT), and three were observational. Based on these studies, the first-line treatment for SE should be a benzodiazepine. Lorazepam and diazepam intravenously appears to be equally effective, whereas midazolam intranasal or intramuscular is preferred when intravenous access is unavailable. After an initial benzodiazepine, a loading dose of anti-seizure medication (ASM) should be given, and among them valproic acid, levetiracetam and fosphenytoin are the ones who have passed RCT. Lower evidence level studies, mostly in adults, warrant the use of lacosamide and, secondary, brivaracetam. If EE is not controlled, another second-line ASM not previously administrated may be used, according to each patient's characteristics, either induction of pharmacological coma. However, the management of a status that lasts more than twenty-four hours remains unclear. In the case of new onset refractory status epilepticus (NORSE), patients can take advantage of early initiation of immunomodulatory therapy.

Conclusions: additional RCT are required for counting on the greatest amount of tested drugs, choosing the best therapeutic option according to each patient and guiding the management if the status fails to respond to conventional treatment.

2. Caso clínico

Presentamos un caso atípico de estatus epiléptico en un varón de dieciséis años. Se trata de un estudiante, sin antecedentes relevantes, que acude a Urgencias por descenso del nivel de consciencia. La familia lo va a buscar a la habitación tras acortarse a dormir la siesta porque no contestaba y lo encuentra sin respuesta a estímulos. Posteriormente en Urgencias hace un *cluster* de crisis tónico-clónica generalizada que requiere sedación por recurrencia.

En el estudio inicial se realiza TAC cerebral y Angio-TAC de troncos supraaórticos (TSA), sin alteraciones. En el análisis de sangre sólo destacaba una leve leucocitosis, $14500/mm^3$, y elevación de creatinquinasa (CK), 500 mU/ml. Se realiza asimismo una punción lumbar (PL) con resultados de 4 células, sin alteraciones en las proteínas ni en la glucosa. Posteriormente se repite la PL para solicitar anticuerpos, incluyendo onconeuronales, que salen negativos.

Se decide ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con sedación, midazolam y fentanilo, y se inicia medicación anticrisis (MAC) con fenitoína y levetiracetam. Se realiza una RM cerebral un día después del ingreso, sin alteraciones destacables. La evolución clínica es mala, persistiendo crisis al reducir la sedación, por lo que se aumenta la sedación y se van añadiendo nuevos MAC progresivamente: lacosamida, clonazepam, fenobarbital y perampanel. Tras siete días de mal control del estatus se decide iniciar tratamiento con pulsos de corticoides y se habla con centro de referencia en epilepsia para traslado.

Al llegar al centro de referencia la exploración del paciente no es valorable puesto que se encuentra sedado. El EEG inicial (imagen 1) evidencia abundante actividad epileptiforme constituida por puntas y complejos punta-onda a 2 Hz. Se realiza nueva RM donde se observa una hiperintensidad hipocampal y temporal izquierda (imágenes 2 y 3) compatible con edema ictal como primera posibilidad, y nueva PL donde se solicita una batería de anticuerpos ampliada, incluyendo anti-NMDA, AMPA, CASPR, GABA, LGI1, mGLUR1 y mGLUR5, siendo todos ellos negativos.

Se decide tratamiento con inmunoglobulinas y Rituximab ante el diagnóstico de NORSE y sospecha de origen autoinmune. La evolución del paciente es compleja, requiriendo múltiples cambios de MAC, consiguiendo el mejor control y mejoría clínica y de trazado electroencefalográfico con brivaracetam, cannabidiol, topiramato, lacosamida y fenobarbital. Se realiza nueva PL con medición de IL-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo esta elevada, y se inicia tratamiento con Tocilizumab con moderada mejoría del paciente a lo largo de las semanas. Asimismo, se inicia terapia electroconvulsiva. Se repite la RM cerebral durante el ingreso con escasos cambios, salvo leve atrofia generalizada significativa para la edad del paciente.

Después de más de dos meses en estatus se consigue control de crisis y recuperación del nivel de consciencia, aunque se mantiene con dosis supramáximas de MAC.

El diagnóstico final es estado epiléptico refractario de debut o de nueva aparición (NORSE: *New onset refractory status epilepticus*), de probable causa autoinmune, pero sin encontrar anticuerpo responsable. El paciente persiste con epilepsia farmacorresistente, teniendo una media de una crisis al mes, y presenta secuelas cognitivas a nivel de memoria a corto plazo y memoria de trabajo.

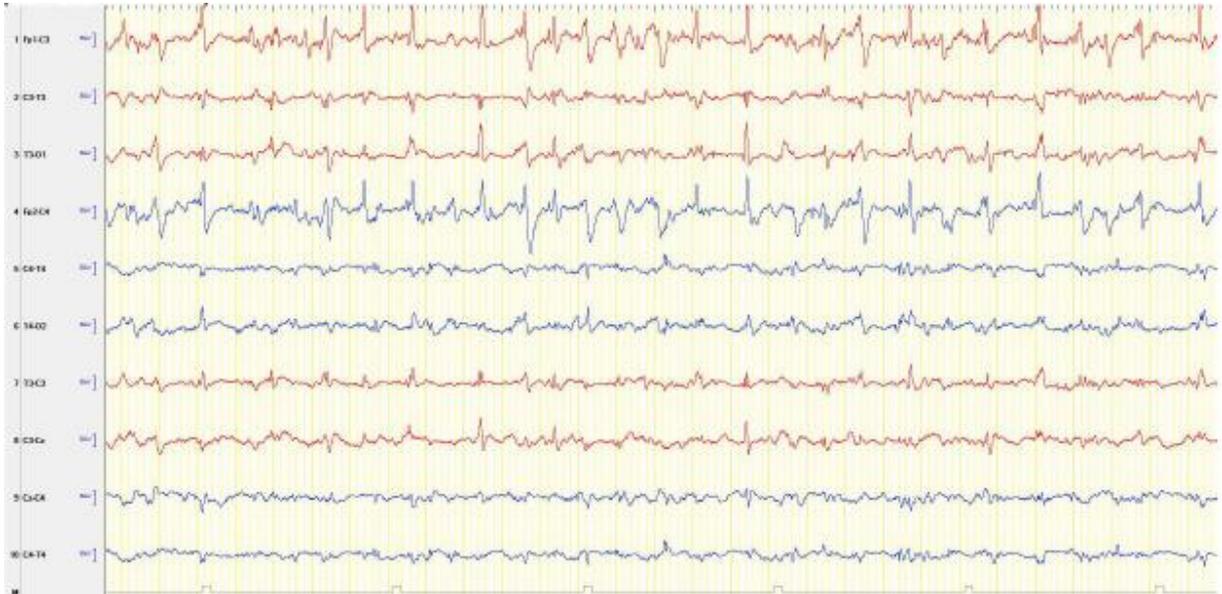
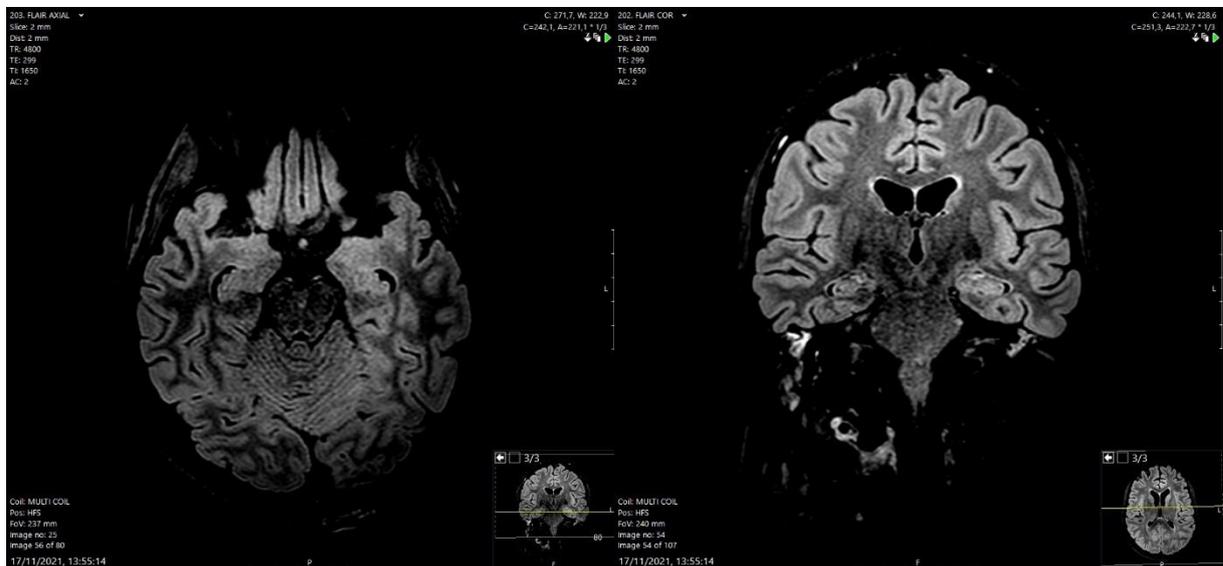


Figura 1



Figuras 2 y 3

3. Introducción

3.1. DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anormal excesiva o simultánea en el cerebro. Aquí el término transitorio se utiliza para delimitarla en el tiempo, con un claro inicio y final.(1)

De acuerdo con la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) de 2017, las crisis epilépticas se pueden agrupar en función de sus manifestaciones iniciales en: crisis de inicio focal, de inicio generalizado y de inicio desconocido(2). Las crisis focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Las generalizadas surgen o involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente. Mientras que en las crisis de inicio desconocido la evidencia para caracterizarlas como focales o generalizadas es insuficiente(3). A continuación, en la tabla número 1 se especifican los tipos de crisis.

Tabla 1. Clasificación de los tipos de crisis epilépticas, ILAE 2017

Inicio focal	Conciencia	Inicio generalizado	Inicio desconocido
Conciencia preservada	Conciencia alterada		
Inicio motor:		Motoras:	Motor
- Automatismos		- Tónico-clónica	- Tónico-clónica
- Atónica		- Clónica	- Otro motor
- Clónica		- Tónica	
- Espasmo epiléptico		- Mioclónica	
- Hipercinética		- Mioclónica-tónico-clónica	
- Mioclónica		- Mioclónica-atónica	
- Tónica		- Atónica	
		- Espasmos epilépticos	
Inicio no motor:		No motoras (ausencias):	No motor:
- Autonómica		- Típica	- Interrupción de actividad
- Interrupción de actividad		- Atípica	
- Cognitiva		- Mioclónica	
- Emocional		- Mioclonía palpebral	
- Sensorial			
Inicio focal a bilateral tónico-clónica			Inclasificable

La epilepsia se define como una alteración en el sistema nervioso central (SNC) con predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas. En la mayoría de los casos, hace referencia a un paciente que tiene una crisis epiléptica y un riesgo de recurrencia mayor del sesenta por ciento. Esto, según la ILAE, viene determinado habitualmente por un registro de actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG) o por la evidencia de una lesión potencialmente epileptogénica en un estudio de imagen cerebral. También podemos considerar a un paciente epiléptico ante dos crisis no provocadas con más de veinticuatro horas de separación.(4)

Clásicamente el estatus epiléptico (EE) se definió como una crisis epiléptica de una duración más prolongada de lo normal o como varias crisis entre las que no se recupera la

consciencia. Esta duración de tiempo se fijó en cinco minutos para el EE convulsivo y en quince-treinta minutos para el focal. No obstante, en 2015 se actualizó esta definición por una más precisa: EE es la condición resultante tanto del fallo en los mecanismos responsables del fin de una crisis epiléptica, como del inicio de mecanismos que conducen a crisis anormalmente prolongadas. Además, la ILAE en esta definición sugiere dos tiempos de actuación: T1, en el cual se debe iniciar tratamiento, y T2, a partir del cual si el tratamiento no se intensifica aparecerán consecuencias a largo plazo, incluyendo muerte neuronal, daño neuronal, alteración de las redes neuronales o déficits funcionales. Se proponen estos tiempos, tal y como figuran en la tabla número 2, basándose en modelos animales y ensayos clínicos, la mayoría de estatus convulsivos. Para otros tipos de estatus los tiempos son más especulativos, y no hay datos sólidos de T2 para el estatus de ausencia.(1)

Tabla 2. Definición del EE en función del tiempo

	T1 (minutos)	T2 (minutos)
EE convulsivo	5	30
EE focal	10	>60
Ausencia	10-15	No especificado

Inicialmente el curso del EE se estableció en cuatro estadios, aunque hoy en día no se siguen manteniendo. En 2018 la ILAE modifica esas definiciones y recomienda emplear el término EE refractario (EER) para referirse a un EE que persiste a pesar de la administración de dos medicamentos por vía parenteral elegidos y dosificados adecuadamente, incluyendo una benzodiacepina, y el de EE superrefractario (EESR) en aquel que persiste o recurre en al menos veinticuatro horas tras el inicio de un fármaco anestésico. Además, añade el término prolongado si el EE persiste al menos siete días a pesar del manejo adecuado, sea o no con anestésico.(5)

La clasificación del EE, adoptando las recomendaciones de la ILAE del 2015, se sustenta en cuatro pilares: semiología, etiología, EEG y edad. Siempre que sea posible se deben clasificar a los pacientes según las cuatro variables. Dado que tanto la semiología como el patrón de EEG pueden cambiar a lo largo del tiempo, se trata de una clasificación dinámica.(1)

En función de la semiología, que es el pilar fundamental, los EE se dividen en: EE con síntomas motores prominentes, en los que podemos destacar los tónico-clónicos, los mioclónicos y los focales motores; y las formas no convulsivas (EENC). Además, en ambos grupos se debe valorar si la conciencia está alterada. El segundo pilar diferencia entre etiología conocida o EE sintomático, que puede estar causado por un trastorno de tipo estructural, metabólico, inflamatorio, infeccioso, tóxico o genético, y etiología desconocida o EE criptogénico. En tercer lugar, es importante establecer una correlación entre el EE clínico y el EEG. En relación a ello, hay múltiples patrones del EEG que pueden dar el diagnóstico de EE. El cuarto pilar divide grupos de edad: neonatal de cero a treinta días, lactante de un mes a dos años, niñez si el paciente tiene entre dos y doce años, adolescencia y adultez si tiene entre doce y cincuenta y nueve años, y ancianidad desde sesenta años.

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Dado que esta revisión versa sobre el EE, este apartado se centrará en su epidemiología, sin entrar a comentar datos sobre la epilepsia ni las crisis epilépticas.

La incidencia del EE presenta una distribución bimodal, máxima en adultos mayores de cincuenta años (28,4/ 100000 pacientes por año) y en niños menores de diez años (14,3/ 100000 pacientes por año)(6). En la infancia, la incidencia global oscila entre 3 y 42 episodios por cada 100000 niños por año, siendo superior en los niños menores de un año, del 51/100000, y del 2/100000 a los diez-quince años(6)(7). Se estima que del 10 al 40% de los pacientes con EE pediátrico desarrollan EER y del 7 al 12,8% desarrollan EESR(7)(8). En adultos el EE se convierte en refractario en un 23% y sobre un 20% de los pacientes progresa a EESR(9).

El EE asocia en niños una mortalidad global del 3,6%(10). La mortalidad a corto plazo, intrahospitalaria o en los treinta primeros días tras el estatus, es de aproximadamente el 3%, y a largo plazo es del 11% a los ocho años. En los neonatos y lactantes menores de un año esta es mayor, del 16% a los diez años, frente al 3% en los niños de entre uno y diecinueve años(6). En base a estos datos, los niños de menor edad tienen índices de morbimortalidad más elevados, mientras que en niños mayores la etiología es un importante predictor de supervivencia y de riesgo de recurrencia(7). La mortalidad para el EER se estima del 16-43,5%, y para el EESR, del 11,7%(7)(8).

En comparación, en adultos la mortalidad global del EE es del 15,9%, por tanto, superior a la de la población infantil(10). Para el EER se estima del 48%, y para el EESR, del 30%. En el caso del estatus epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE) –el cual definiremos más adelante-, un 50% de los pacientes deriva en fallecimiento o estado vegetativo(9)(11). Dependiendo del tipo de EE, el convulsivo presenta una mortalidad intrahospitalaria del 9-12% y a los treinta días del 19-27%. En cambio, en el no convulsivo es del 18-52% y del 65%, respectivamente(12). Hay que tener en cuenta que estos datos no indican necesariamente que el EENC sea más grave, sino que probablemente tarda más en diagnosticarse y en tratarse. Según estudios recientes, no se evidencia que la supervivencia haya mejorado significativamente en las últimas décadas(10).

En cuanto a la morbilidad a largo plazo del EE pediátrico, las consecuencias desfavorables presentan una gran variabilidad en función de la población a estudio. La recurrencia de EE es de en torno al 20% a los cuatro años, ocurriendo la mayoría en el primer año tras el episodio inicial, y el riesgo de desarrollar epilepsia tras el EE oscila entre el 13 y el 74%.(7)

Se estima que los problemas conductuales tras el EE en la edad pediátrica ocurren en un 37% de los pacientes, y la discapacidad intelectual hasta en un 10,2%. El porcentaje de pronóstico funcional deficiente varía del 0 al 79%, dependiendo en cierta medida de si se considera un deterioro clínico o el resultado de la *Glasgow Outcome Scale* (GOS).(6)

La morbilidad en el EER y EESR también es más elevada. Estos pacientes presentan habitualmente secuelas neurológicas o cognitivas más graves, tienen mayor riesgo de desarrollar epilepsia y, por tanto, vuelven menos a su estado basal que los no refractarios. Además, asocian complicaciones sistémicas derivadas de su estancia prolongada en UCI y del uso de medicación anestésica. Entre ellas destacan: hipotensión, insuficiencia respiratoria prolongada y una mayor frecuencia de infecciones. A día de hoy no está claro si el peor pronóstico en estos pacientes se debe a la administración de fármacos sedantes en infusión continua y sus efectos adversos, a la progresión de los trastornos subyacentes causantes del EE, o a ambos.(8)

La etiología parece ser uno de los factores pronósticos más importantes. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia de crisis y estatus es mayor en las causas estructurales y metabólicas(7) y, en el caso del EER o EESR, aquellos de etiología aguda sintomática, sobre todo la anoxia, presentan un pronóstico pésimo(8)(12).

3.3. ETIOLOGÍA

Se pueden definir los tipos de EE en función de diversos criterios. Una de estas clasificaciones diferencia entre EE sintomático, que incluye causas agudas, remotas y progresivas, y EE criptogénico. La mayoría de los EE son secundarios a una lesión estructural o a una alteración tóxico-metabólica. Si dicha condición o problema estructural tiene un origen reciente, habitualmente establecido en una o dos semanas, se habla de EE agudo sintomático o “provocado”. Muchos estatus, no obstante, surgen de la combinación de una lesión previa y una condición de nueva imposición, como cambio de medicación, una infección o alguna alteración iónica. En la tabla número 3 se exponen la mayoría de causas del EE sintomático.(1)

Tabla 3. Etiología del EE sintomático

Agudo	Remoto	Progresivo
- Desequilibrios electrolíticos y de glucemia	- Secuela postraumática	- Tumores cerebrales
- Hipoxia	- Secuela postencefalítica	- Epilepsias mioclónicas progresivas (p. ej. enfermedad de Lafora)
- Infecciones del SNC	- Tras ACV	- Enfermedades neurodegenerativas
- Accidente cerebrovascular (ACV)		
- Traumatismos		
- Intoxicaciones		
- Encefalitis autoinmunes		

A su vez, el trastorno causal del EE puede ser estructural, metabólico, inflamatorio, infeccioso, tóxico o genético, como se detalla a continuación(1).

La etiología estructural hace referencia a cualquier lesión en el SNC que puede ocasionar un foco epileptogénico, por ejemplo, enfermedades cerebrovasculares como ictus o hemorragias, tumores intracraneales, displasias corticales y traumatismos craneales previos.

Las causas metabólicas son aquellas que provocan un desequilibrio sistémico que puede afectar al funcionamiento del SNC. Las más destacables en el niño son la hipoxia o anoxia cerebral, alteraciones metabólicas entre las que se incluyen desequilibrios electrolíticos o de glucemia, y enfermedades mucho menos frecuentes como las mitocondriales, por ejemplo, el síndrome MERRF o epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas, y las metabólicas, por ejemplo, la enfermedad de Wilson.

La etiología inflamatoria está aumentando en los últimos años. Esto puede ser debido al aumento de las enfermedades autoinmunes en la población o, quizás, a la mejora en los diagnósticos y el descubrimiento de nuevas encefalitis autoinmunes que pueden provocar EE. Por tanto, podemos distinguir entre enfermedades exclusivas del SNC, entre las que destacan las encefalitis anti-NMDAR, anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) y anti-AMPA (receptor del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolepropiónico), y enfermedades sistémicas como el lupus o la púrpura trombocitopénica trombótica que pueden, en ocasiones, afectar al SNC y causar EE. Como veremos más adelante, este tipo de estatus a veces son resistentes al tratamiento convencional, en comparación con otros tipos.

La etiología infecciosa, que hace referencia a una infección del SNC causante de EE, incluye desde meningitis bacterianas hasta encefalitis virales, donde destacan por importancia la encefalitis por virus herpes simple y por virus varicela-zoster. En otros medios, además, pueden aparecer infecciones menos comunes como la toxoplasmosis, neurocisticercosis o malaria.

El EE de causa tóxica puede ser debido a un trastorno relacionado con el alcohol, a una intoxicación por fármacos, neurotoxinas o metales pesados, o bien a la retirada o niveles bajos de fármacos antiepilépticos. Tampoco debemos olvidarnos de la interacción de algunos fármacos con el umbral epileptógeno o con otros medicamentos anticrisis, por ejemplo, las quinolonas disminuyen el umbral epileptógeno.

Las causas genéticas son aquellas enfermedades genéticas, sistémicas o no, que puedan causar EE, por ejemplo, el síndrome de Angelman, el síndrome de Wolf-Hirshhorn y otras anomalías cromosómicas.

Por tanto, el EE puede ser una complicación aguda de una enfermedad médica, pero también puede ocurrir en el contexto de una epilepsia subyacente, como su primera manifestación o precediendo al diagnóstico.

Recientemente se han introducido nuevos términos que complementan esta clasificación y tienen implicaciones en el manejo clínico de los pacientes con EER. Se tratan del estatus epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE) y el síndrome epiléptico relacionado con una infección febril (FIRES). Definimos NORSE como la aparición de un EER sin una epilepsia previa conocida o trastorno neurológico preexistente y en el que no se encuentra una causa evidente, ya sea estructural, tóxica o metabólica, en las primeras setenta y dos horas. Hablamos de FIRES cuando además de un NORSE el paciente ha tenido una infección febril previa que haya empezado entre dos semanas y veinticuatro horas antes de la aparición del estatus.(5)

El término NORSE se aplica a menos del 10% de los pacientes con EE, pero a una proporción más elevada de pacientes con EENC refractario. Para poder diagnosticar un NORSE hacen falta una prueba de imagen, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), un estudio toxicológico y otros análisis que permitan descartar causas conocidas de EE. Si estas pruebas no dan una etiología clara, el paciente presenta un NORSE. La causa se encuentra, a posteriori, en aproximadamente la mitad de los casos, siendo la mayoría de las veces una causa autoinmune o una encefalitis viral. También abarca pacientes con epilepsia lesional y epilepsia resuelta, es decir, que hayan estado libres de crisis durante diez años y sin medicación durante cinco años.

En niños las crisis febriles prolongadas son la causa más frecuente de EE pediátrico, seguidas por las infecciones del SNC y alteraciones metabólicas agudas. Por grupos de edad, el EE sintomático agudo es más frecuente en niños pequeños, sobretodo en menores de un año. La genética y las infecciones por herpesvirus humano tipo 6 y 7 se han propuesto como factores de riesgo de crisis febriles; la concordancia es mayor en gemelos monocigóticos, pero no se han identificado variantes genéticas que predispongan a EE.(7)

3.4. FISIOPATOLOGÍA

Un EE ocurre debido al fallo en los mecanismos normales que limitan la propagación o la recurrencia de crisis epilépticas aisladas. Este fallo ocurre por una excitación excesiva o cuando la inhibición no es efectiva, aunque posiblemente sucedan ambos a la vez.(13)

El principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro es el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Las alteraciones en su metabolismo en la sustancia nigra o antagonismos a su efecto pueden contribuir a generar un EE. En modelos animales se ha comprobado que la síntesis de GABA en la sustancia nigra desciende significativamente durante la inducción del EE. Otros mecanismos de inhibición incluyen el bloqueo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) por magnesio.

Por otro lado, el glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro. Se cree que las crisis prolongadas o incluso el EE de algunos pacientes pueden deberse a una activación excesiva de receptores excitatorios. Otros neurotransmisores excitatorios que pueden contribuir al EE son la acetilcolina y el aspartato.

Aunque en la mayoría de los casos el pronóstico del EE es favorable (en ausencia de una condición neurológica previa subyacente), en cada episodio se produce una pequeña pérdida neuronal, sobre todo si este es prolongado. Si el estatus se repite o se prolonga en el tiempo, puede suponer una importante pérdida de neuronas.

Se ha postulado que el daño neuronal puede ser secundario a los cambios en los receptores NMDA. Cuando las neuronas se despolarizan, entra calcio en las células a través de los receptores NMDA y puede producir daño o muerte neuronal. Otros posibles factores implicados son: la hipoxia, la liberación excesiva de aminoácidos excitatorios, el aumento de proteínas en el cerebro, alteraciones en los receptores neuronales, etc.(13)

En este sentido, la liberación de enolasa neuronal específica se relaciona con daño neuronal. La enolasa es una enzima que forma parte de la vía glucolítica para convertir glucosa en piruvato. Su isoforma gamma es exclusiva del cerebro y se denomina enolasa neuronal específica (ENE). Se libera al líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la sangre después de un daño neuronal, sobre todo tras un ictus o anoxia. La ENE se correlaciona con la extensión y duración de la isquemia en modelos animales de accidente cerebrovascular (ACV), y con el pronóstico funcional de pacientes con encefalopatías hipóxico-isquémicas, incluido los recién nacidos. Además, la ENE aumenta después de las crisis epilépticas, especialmente en los EE, aunque este incremento se ha estudiado sobre todo en LCR y no en suero. Como apunte, aunque el EE de ausencia se considera una patología relativamente benigna, se ha encontrado elevación de ENE sérica en niños con estatus de ausencia prolongados, que pueden incluso resultar en un deterioro cognitivo posterior en algunos casos.(13)

En niños la fisiopatología del EE incorpora algunas particularidades (7). Por un lado, el cerebro en la infancia presenta un metabolismo mayor que en adultos y más circuitos excitadores, de manera que los niños son más vulnerables al EE, pero también se recuperan potencialmente mejor. No obstante, existen unos periodos críticos dentro del desarrollo cerebral en los que la activación sináptica interrumpida o inadecuada que ocurre durante las crisis epilépticas puede derivar en un peor pronóstico.

Por otro lado, durante el EE en adultos los receptores GABA A se internalizan progresivamente, mientras que la expresión de receptores de glutamato va aumentando en la sinapsis, conduciendo a un descenso en la inhibición y una excitación aumentada. En cambio, el encéfalo inmaduro en estado basal tiende a infraexpresar los receptores de GABA A y sobreexpresar los receptores de glutamato en comparación con el encéfalo adulto. Además, se ha visto que la activación de receptores GABA A postsinápticos en modelos animales jóvenes puede producir despolarización celular, es decir, excitación, en vez de inhibición.

Los circuitos epilépticos también parecen ser edad-dependientes. De hecho, se ha demostrado que las crisis en neonatos y lactantes tienen tendencia a no generalizarse ni autoperpetuarse.

Otros aspectos relevantes se relacionan con la farmacoterapia. Se ha sugerido que las medicaciones anticrisis pueden contribuir al daño neuronal a través de un mecanismo denominado “apoptosis inducida por fármacos”, sobre todo en neonatos y lactantes. Una vez más esto puede ser debido al cerebro en pleno desarrollo que presentan estos pacientes.

Durante el EE se produce neuroinflamación, que está mediada por citoquinas y la COX-2, y empeora con el estrés oxidativo. A través de modelos animales, parece que la respuesta neuroinflamatoria se resuelve antes en cerebros inmaduros, y esto abre un campo de estudio al papel de la medicación antiinflamatoria y antioxidante en el tratamiento del EE pediátrico.

3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del EE es clínico, sobre todo en el EE convulsivo (EEC), que se establece cuando una crisis epiléptica tónico-clónica dura más de cinco minutos, o bien cuando se producen varias crisis sin recuperación de la consciencia entre ellas.

En estatus sin síntomas motores prominentes, denominados EE no convulsivo (EENC), la clínica puede no ser tan evidente y requerir de una exploración neurológica detallada para ver datos sutiles que puedan indicar una lesión estructural o crisis continuas, por ejemplo, automatismos o asimetrías en los movimientos. Además, en estos casos puede ser de gran ayuda la realización de un EEG. El EENC a menudo se presenta con deterioro del nivel de conciencia, que puede variar desde confusión leve hasta coma, y en estos pacientes se hace más necesario el diagnóstico a través de la monitorización con EEG continuo (cEEG). El EEG también es fundamental en el diagnóstico de otros tipos de EE, por ejemplo, para distinguir un mioclonos epiléptico de uno no epiléptico.

De manera general, la evaluación clínica inicial debe ir acompañada por la determinación de la glucemia capilar y electrolitos en suero, incluyendo calcio y magnesio, una prueba de neuroimagen, que puede omitirse en ocasiones en pacientes diagnosticados previamente de epilepsia, y la realización de un EEG, idealmente la monitorización con cEEG. Aunque es lo preferible, en la práctica clínica muchas veces no se tiene acceso al cEEG. En cuanto al resto de pruebas orientadas a identificar factores subyacentes potencialmente tratables, se recomienda su realización en función del perfil del paciente, por ejemplo, la punción lumbar si se sospecha infección.(7)

Hoy en día se recomienda la monitorización con cEEG para todos los pacientes, sobre todo cuando se sospechan crisis epilépticas persistentes y EE no convulsivo(6). Se debe iniciar lo antes posible, idealmente en la primera hora del inicio del EE, y debe durar al menos 48 horas, sobre todo si el paciente está en coma(12). Además, el cEEG es fundamental ante todo EER y EESR. En estos casos permite guiar el tratamiento, definiendo unos objetivos electrocardiográficos, controlando la inducción del coma farmacológico e identificando la recurrencia de las crisis(8).

Cuando el EE se presenta en el niño como un primer episodio, se debe realizar una neuroimagen, de preferencia la Resonancia Magnética (RM). Esto es aún más importante si el EE es focal o cuando la recuperación de un EE no es la esperada. La Tomografía Axial Computerizada (TAC), aunque se suele evitar en niños porque emite radiación, es necesaria en algunas ocasiones. En función de la sospecha clínica se recomienda realizar un TAC de manera urgente, por ejemplo, si previamente ha habido un traumatismo craneoencefálico. En caso de optar la RM, se llevará a cabo una vez el paciente se haya estabilizado, y debe incluir secuencia *Flair*, T2 y difusión. Mientras que, si se trata de un EER, especialmente ante la sospecha de un NORSE, está recomendada en las primeras 24h. Se prefiere la RM, además de porque no emite radiación, porque detecta mejor el daño cerebral o el edema secundario a crisis epilépticas.(6)

En los últimos años, además, se suele completar el diagnóstico con el estudio de autoanticuerpos, entre los que se incluyen los anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-AMPA y anti-GABA. Esto es de especial importancia, porque estas entidades se benefician de otro tipo de tratamiento en ocasiones.

3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del EE incluye principalmente las encefalopatías, los trastornos del movimiento en ocasiones y, en niños sobre todo, los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) y las crisis psicógenas.

Múltiples causas metabólicas pueden provocar encefalopatía y movimientos anormales, por ejemplo, los movimientos irregulares de los mioclonos no epilépticos, los clonus, los temblores o la asterixis. Estos movimientos pueden ser difíciles de distinguir de un EE no convulsivo e incluso de un EE convulsivo. Habitualmente, además de una exploración detallada, el EEG nos permite diferenciarlos puesto que presenta lentificación sin claras descargas epileptiformes. No obstante, a veces pueden presentar descargas periódicas que simulan descargas epileptiformes.

Los TPNE constituyen un grupo heterogéneo caracterizado por eventos clínicamente parecidos a las crisis epilépticas, pero que no son debidos a una actividad neuronal excesiva. En la mayoría de los casos, se pueden diferenciar del EE por las manifestaciones clínicas. Si no, la realización del EEG y, en especial, del vídeo-EEG, ayudará al diagnóstico. Dentro de este grupo se incluyen múltiples procesos, que se detallan en la tabla número 4.(14)

Tabla 4. Trastornos paroxísticos no epilépticos por grupos de edad

Neonatal	- Apnea - <i>Jitteriness</i> - Mioclonos neonatales benignos del sueño - Hiperplexia
----------	---

Tabla 4 (continuación)

Lactante	<ul style="list-style-type: none"> - Espasmos del llanto - Mioclonías benignas del lactante - Episodios de estremecimiento - Síndrome de Sandifer - Torticolis paroxística benigna del lactante - Movimientos oculares anormales
Niñez	<ul style="list-style-type: none"> - Migraña - Vértigo paroxístico benigno - Pseudoausencias - Síncopes - Tics y estereotipias, discinesia paroxística - Parasomnias (p. ej. sonambulismo, terrores nocturnos, despertar confuso), trastornos paroxísticos del movimiento relacionados con el sueño
Adolescencia	<ul style="list-style-type: none"> - Migraña - Síncopes - Tics y estereotipias, discinesia paroxística, espasmo hemifacial y blefaroespasma, síndrome de la persona rígida - Narcolepsia, síndrome de piernas inquietas - Crisis psicógenas no epilépticas, ataques de pánico, descontrol episódico - Alucinaciones

En concreto, las crisis psicógenas no epilépticas (CPNE) hacen referencia a un trastorno que asemeja a una crisis epiléptica, pero que tiene un origen psicógeno o funcional. Dicho origen en ocasiones hace muy difícil diferenciarlas de una crisis epiléptica. Las CPNE pueden tener algún elemento distintivo, entre los que destacan la resistencia a la apertura palpebral, actividad motora que aparece y desaparece, como movimientos pélvicos, rodar de lado a lado u opistótonos, vocalización con llantos y gemidos, y recuperación rápida sin confusión o somnolencia. En este caso, el diagnóstico por vídeo-EEG puede ser necesario para la identificación de estas crisis.

Por otro lado, el EENC hay que diferenciarlo de procesos que alteren el nivel de conciencia, como son el delirium, la encefalopatía tóxico-metabólica y las intoxicaciones o el abandono de drogas.

4. Justificación y objetivos

El EE pediátrico es una urgencia neurológica con importante repercusión en la morbimortalidad de los pacientes. Hoy en día se comprende según unas dimensiones temporales, que delimitan momentos de actuación. En paralelo, las diversas etiologías abren un amplio abanico diagnóstico, que se debe abordar desde el inicio con el fin de identificar causas potencialmente tratables.

La refractariedad en el estatus también asocia implicaciones pronósticas. En este punto aparecen nuevas entidades, como el NORSE y el FIRES, en un contexto fisiopatológico casi desconocido sobre el que se plantean preguntas que pueden cambiar el manejo y hacer progresar el tratamiento.

La evidencia en población pediátrica es escasa, de modo que muchas veces hace falta inferir datos de adultos. Además, en los últimos años se están descubriendo diferencias en el comportamiento del cerebro inmaduro frente al adulto, con posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas. El diagnóstico puede ser complejo, y también requiere de estudios con mayor nivel de evidencia. Por tanto, este marco motiva una revisión sobre el manejo y la terapéutica actualizada en esta población.

El objetivo de esta revisión sistemática ha sido, por ende, sintetizar la evidencia disponible en los últimos años acerca de la eficacia de los tratamientos del estatus epiléptico en los menores de dieciocho años.

5. Material y métodos

Realizamos una revisión sistemática de la literatura científica sobre el manejo y tratamiento del EE en la población pediátrica. La búsqueda bibliográfica se lleva a cabo en PubMed y MEDLINE, incluyendo artículos relevantes publicados en el periodo de tiempo entre 2013 y 2023. Se consideraron estudios potencialmente relevantes los que incluían los términos “estatus epiléptico”, “medicamentos anticrisis”, “medicamentos antiepilépticos”, “cuidados críticos” o “tiempo de tratamiento”, y que fuesen guías, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles. La búsqueda se limitó a la población de edad comprendida entre el nacimiento y los dieciocho años, y exclusivamente sujetos humanos, así como al idioma de publicación en inglés o español. El principal criterio de inclusión en cuanto al tipo de intervención fue el tratamiento farmacológico del estatus epiléptico.

Se excluyeron todos aquellos artículos que versasen sobre un tipo etiológico de epilepsia con tratamiento específico, síndromes epilépticos, la cirugía de la epilepsia, otras terapéuticas como la dieta cetogénica, plasmaféresis, neuroestimulación o terapia electroconvulsiva, y sobre aspectos diferentes al tratamiento. También se excluyeron aquellos cuya población a estudio no incluyese niños o adolescentes, los que estuviesen basados en modelos animales o informáticos, así como estudios interrumpidos prematuramente.

Se realizaron tres estrategias de búsqueda, todas ellas de documentos publicados en el periodo de tiempo entre el uno de enero de 2013 y el uno de enero de 2023, y se emplearon los siguientes términos:

En la primera búsqueda: *"Status Epilepticus"[Mesh] AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Critical Care"[Mesh] OR "Time-to-Treatment"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh])*, con los filtros: *Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, English, Spanish, Child: birth-18 years, from 2013/1/1 - 2023/1/1*.

En la segunda búsqueda: *(seizure clusters) NOT ("Status Epilepticus"[Mesh]) AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Critical Care"[Mesh] OR "Time-to-Treatment"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh])*, con los mismos filtros.

En la tercera búsqueda, sustituyendo el término *"Status Epilepticus"[Mesh]* por el de *"Epilepsia Partialis Continua"[Mesh]* no se encontró ningún resultado adicional.

No se incluyó ningún artículo que hubiese sido publicado solo como *abstract*, y se revisaron los artículos completos. Además, se revisó la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos, para identificar algún estudio relevante adicional.

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evalúa según criterio del investigador principal, teniendo en cuenta los siguientes apartados: diseño del estudio, tamaño muestral, método y ocultación de la asignación aleatoria, enmascaramiento, similitud de grupos, pérdidas

durante el seguimiento, análisis empleado, magnitud del efecto y su precisión, y otras fuentes potenciales de sesgos.

6. Resultados

Identificamos un total de ciento siete artículos potencialmente relevantes en las bases de datos, de los cuales se excluyeron cincuenta y cuatro tras eliminar los duplicados y examinar los títulos y *abstracts*. Se recuperaron y analizaron detalladamente cincuenta y tres artículos, y de estos se excluyeron treinta y cuatro por los siguientes motivos: tema a estudio distinto de la terapia farmacológica (n = 9), síndromes epilépticos (n = 5), población no menor de dieciocho años (n = 15), modelos no humanos (n = 3), e interrupción prematura del estudio (n = 2). Tal y como se representa en las figuras número 4 y 5, esta revisión incluye diecinueve publicaciones: dos guías de práctica clínica, ocho revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, seis ECA y tres estudios observacionales.

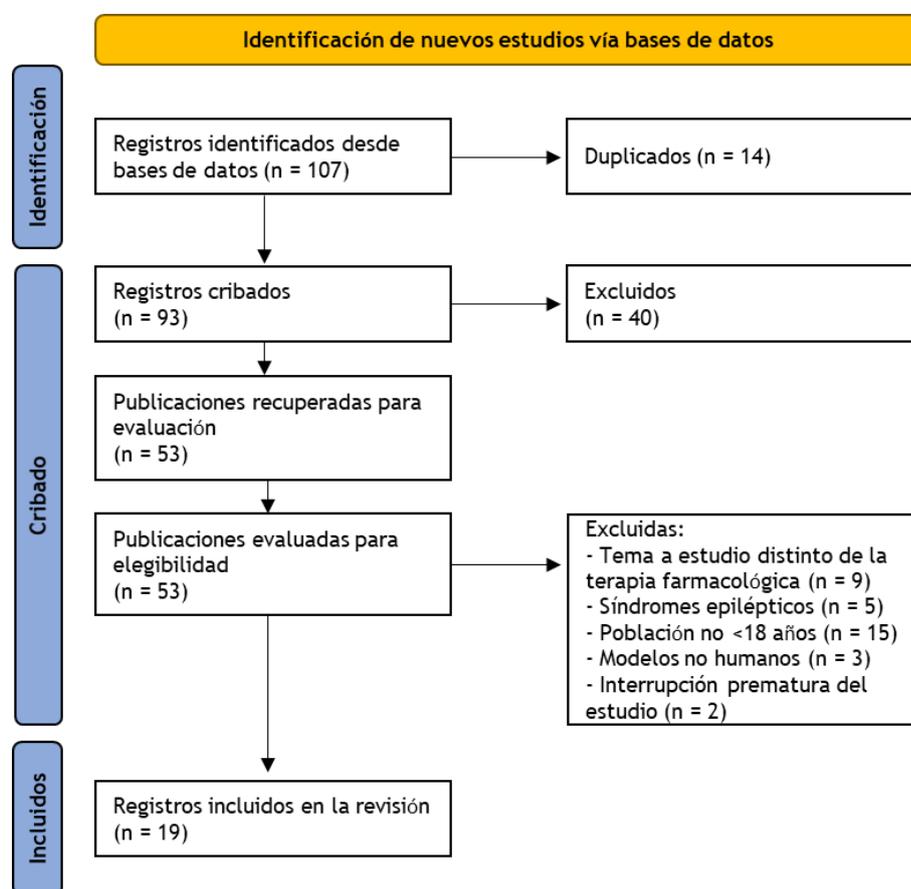


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA 2020

Las características principales de los estudios incluidos se exponen en la tabla número 5. La edad de los sujetos osciló entre un mes y noventa y nueve años; trece estudios incluyeron exclusivamente a niños o adolescentes, mientras que los seis restantes englobaron tanto a niños como a adultos, realizándose análisis por grupos de edad en la mayoría. El EE de tipo convulsivo se trató en todas las publicaciones, y siete de ellas también incluyeron otros tipos, principalmente el focal motor, tónico, mioclónico y formas no convulsivas.

Tabla 5. Estudios incluidos en la revisión

Autor, año	Diseño	Nº de sujetos	Rango de edad	Tipo de EE	Conclusiones
Welch et al., 2015	ECA	120	0-17 años	EEC	Midazolam IM puede ser una opción efectiva, segura y de rápida administración en la atención prehospitalaria del EE
Glauser et al., 2016	Guía	-	-	EEC	En niños lorazepam y diazepam IV tienen eficacia establecida en detención de crisis de más de 5 min; diazepam rectal y midazolam IM, IN y bucal son probablemente efectivos
Tasker et al., 2016	Cohortes	111	1 mes-21 años	EECR	Midazolam es el anestésico más usado en infusión continua para tratar el EER, seguido por pentobarbital tras fallar el primero
Strzelczyk et al., 2017	RS	522	1 mes-95 años	EEC, focal motor, EENC	Lacosamida asocia unas tasas de éxito prometedoras en la finalización del EE
Gáinza-Lein et al., 2018	Cohortes	218	1 mes-21 años	EEC	Los pacientes que reciben tarde la BZD de primera línea tienen mayor morbimortalidad intrahospitalaria
McTague et al., 2018	RS	2199	1 mes-16 años	EEC	No se encuentran diferencias significativas entre lorazepam y diazepam IV; si no se dispone de acceso IV, se aceptan midazolam bucal o diazepam rectal
Chamberlain et al., 2020	ECA	462	>2 años	EEC	La respuesta a levetiracetam, fosfenitoína y valproato es similar, siendo exitosa en la mitad de los pacientes pediátricos
Nalissetty et al., 2020	ECA	61	2 meses-18 años	EEC, focal, tónico, mioclónico	Levetiracetam puede ser una alternativa más efectiva que fosfenitoína
Srivastava et al., 2020	OP	51	1 mes-18 años	Convulsivo, focal	Fosfenitoína IV a dosis de carga elevada es eficaz y segura en el control del EE; sus niveles plasmáticos parecen independientes de la respuesta terapéutica
Vignesh et al., 2020	ECA	110	3 meses-12 años	EEC	Fenitoína, valproato y levetiracetam son igual de efectivos en el control del EEC
Vossler et al., 2020	Guía	-	-	EEC	Tras la BZD inicial, las dosis de carga de levetiracetam 60 mg/kg, valproato 40 mg/kg y fosfenitoína 20 mg PE/kg son igual de efectivas en detener el EE
Abbaskhaniana et al., 2021	ECA	70	3 meses-14 años	EEC, EENC, mioclónico	Valproato en infusión IV es una opción efectiva y segura en todos los tipos de EE, sobre todo en ausencia de UCI y ante problemas respiratorios puede superar a midazolam
Chhabra et al., 2021	RS y MA	-	1 mes-15 años	EEC, focal, tónico, mioclónico, otros	Midazolam IN es igual de efectivo que otras BZD IV o rectales, y asocia un rápido cese de crisis
Angurana et al., 2021	RS y MA	2293	1 mes-18 años	EEC	Levetiracetam tiene una eficacia similar a fenitoína, con menores recurrencias y necesidad de ventilación mecánica invasiva
Sathe et al., 2021	ECA	27	2-18 años	EEC	Es seguro administrar dosis de carga elevadas de levetiracetam, fosfenitoína y valproato en niños
Zhang et al., 2021	RS y MA	3397	1 mes-18 años	EEC	Midazolam puede ser la mejor opción terapéutica de primera línea; fenobarbital, levetiracetam y valproato de segunda línea
Perez et al., 2022	RS	368	11 meses-99 años	EEC, focal, mioclónico, EENC	Perampanel puede ser una opción terapéutica en cualquier tipo de EE
Hasan et al., 2022	MA	2263	<18 años	EEC, EENC	Midazolam IN debe ser el tratamiento de primera línea en EE pediátrico; en pacientes con vía IV establecida lorazepam IV muestra mejores resultados
Jain et al., 2022	RS y MA	-	>1 mes	EEC	Fenobarbital es el agente más efectivo en el cese de EE resistentes a BZD, seguido por levetiracetam a dosis altas, valproato a dosis altas y fosfenitoína

Abreviaturas: BZD, benzodiacepina; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EECR, estatus epiléptico convulsivo refractario; IM, intramuscular; IN, intranasal; IV, intravenoso; MA, metaanálisis; OP, observacional prospectivo; PE: equivalentes de fenitoína; RS, revisión sistemática; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos.

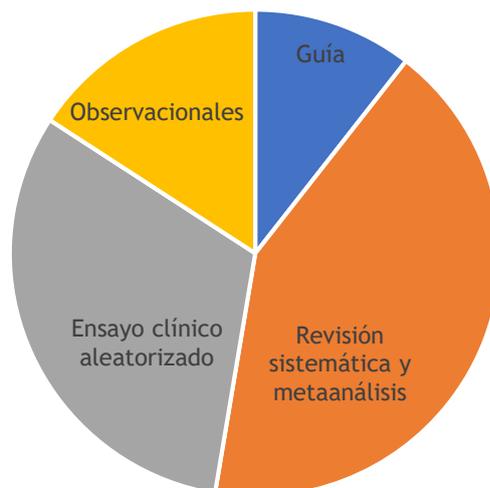


Figura 5. Tipos de estudios incluidos

6.1. CALIDAD METODOLÓGICA

Los ECA incluidos en esta revisión son doble ciego en su mayoría, uno simple ciego y otro abierto. El método y ocultación de la asignación aleatoria variaron en función del estudio entre: simple con ocultación central controlada por farmacia, en Welch et al.; respuesta-adaptativa, estratificada por grupos de edad y con ocultación central basada en la web, en Chamberlain et al.; en bloques, usando un generador de números aleatorios por ordenador, y mediante sobres cerrados o custodiados, opacos y numerados de forma secuencial, en Nalisetty et al. y Vignesh et al.; o simple, en bloques permutados y con ocultación no declarada, en Abbaskhaniana et al. Las características basales fueron comparables entre grupos para cada estudio individual, y durante el seguimiento no se declararon pérdidas, a excepción de dos fallecimientos en el ensayo de Chamberlain et al. entre los niños que recibieron levetiracetam y valproato, uno en cada grupo, y un fallecimiento en Vignesh et al. que fue tratado con valproato. Este último se interrumpió tras los análisis intermedios por futilidad. El análisis de los datos se realizó principalmente por intención de tratar, si bien tres no lo declaran.

Entre los estudios observacionales, Gaínza-Lein et al. analizaron la morbimortalidad intrahospitalaria en dos cohortes tratadas con una benzodiacepina (BZD) de primera línea; setenta y cuatro sujetos la recibieron en menos de diez minutos tras el inicio de la crisis, y ciento cuarenta y cuatro sujetos, en diez o más minutos. Entre los que fueron tratados más tarde se declararon siete pérdidas por fallecimiento antes del alta. No se compararon las características demográficas ni clínicas basales de las cohortes, pero se controlaron los potenciales factores de confusión mediante análisis multivariados.

Un estudio más pequeño de Srivastava et al. evaluó la eficacia y tolerabilidad de la fosfenitoína, administrada a cincuenta y un pacientes en dosis de carga de 20 mg/kg por vía intravenosa (IV). A los noventa-cien minutos se realizó una determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína (PHT), y se analizó la correlación de estos niveles con la dosis recibida y con el control de crisis. No se declararon pérdidas durante el seguimiento hasta el alta.

Tasker et al. analizaron prospectivamente el empleo de fármacos anestésicos en el control del estatus sobre una cohorte de cincuenta y un sujetos, en comparación con sujetos que no

recibieron esta terapia y que presentaron características basales similares. También evaluaron la eficacia y seguridad de los fármacos más usados.

6.2. RESULTADOS FARMACOLÓGICOS

6.2.1. Tratamiento de primera línea

Según la guía de la *American Epilepsy Society* (AES) del 2016, las benzodiazepinas se deben escoger como terapia de primera línea del EEC, y administrar ante una crisis que alcance cinco minutos de duración. Entre estos fármacos, el lorazepam IV tiene eficacia demostrada en niños, con nivel de evidencia A(15). En el ECA de Welch et al., la administración prehospitalaria de 2-4 mg de lorazepam IV alcanzó el cese de crisis antes de llegar al servicio de Urgencias en un 71,7%(16). Desde que se administra, la crisis tarda menos tiempo en ceder que con otras BZD, pero sin diferencias estadísticamente significativas, según el metaanálisis de Hasan et al.(17). En cuanto a la vía intranasal (IN) de este fármaco, en la revisión de McTague et al. mostró similares tasas de cese de crisis a la vía IV, con calidad de evidencia alta(18).

La eficacia del diazepam IV en el EE pediátrico también está demostrada, sin presentar diferencias significativas con el lorazepam, con nivel de evidencia A. Por vía rectal se considera probablemente efectivo, con evidencia de nivel B, y la guía recomienda su uso en atención prehospitalaria o cuando lorazepam IV, diazepam IV y midazolam intramuscular (IM) no están disponibles.(15)

A diferencia de las BZD de eficacia demostrada, el midazolam en administración no IV está considerado por la guía como probablemente efectivo, y probablemente más que el diazepam rectal, con nivel de evidencia B(15). En cambio, si observamos la revisión y metaanálisis de Zhang et al., los resultados mostraron que midazolam asociaba la mayor probabilidad de control de crisis y prevención de recurrencias en veinticuatro horas en comparación con lorazepam y diazepam, con los siguientes porcentajes: 49,44%, 13,96% y 31,34% (para el cese de crisis); 58,26%, 17,43% y 8,42% (para las recurrencias), respectivamente, aunque sin diferencias estadísticamente significativas(19).

En otros estudios el midazolam IM se ha equiparado en eficacia al diazepam IV, con baja evidencia(18). Y en el ECA de Welch et al. a nivel prehospitalario, la dosis de 5-10 mg alcanzó el cese de crisis en un porcentaje similar al lorazepam IV, del 68,3%. En este ensayo, en el grupo de midazolam IM hubo menos recurrencias y necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el tiempo desde la apertura de la caja con los fármacos hasta el cese de crisis fue menor y se tardó menos en iniciar el tratamiento activo que con lorazepam IV(16). Además, Hasan et al. lo han relacionado con el mayor número de crisis finalizadas con éxito, aunque sin diferencias estadísticamente significativas(17).

En cuanto al midazolam intranasal (IN), ha mostrado tasas de cese de crisis similares al diazepam IV en la revisión de McTague et al., con evidencia moderada(18). Chhabra et al. lo compararon en una revisión y metaanálisis con otras BZD IV o rectales, y evidenciaron una eficacia similar con un menor intervalo de tiempo entre la llegada al hospital y el cese de crisis(20). La vía bucal, por otro lado, ha asociado la menor tasa de recurrencias de crisis tras su administración, aunque sin diferencias estadísticamente significativas(17).

McTague et al. tampoco han encontrado diferencias significativas entre el midazolam IV y el diazepam y lorazepam IV, con calidad de evidencia moderada.(18)

A este nivel se podría situar el fenobarbital IV como otra alternativa terapéutica, aunque con insuficiente evidencia acerca de su eficacia en niños.(15)

Gáinza-Lein et al. analizaron en un estudio de cohortes los tiempos de tratamiento y su relación con la morbimortalidad, mostrando que los pacientes que recibían más tarde la BZD tuvieron mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria, mayor necesidad de fármacos en infusión continua y crisis convulsivas más prolongadas, con una fuerte asociación. Además, el retraso en la administración de la primera línea terapéutica se asociaba con un retraso de los tiempos de la segunda y tercera línea.(21)

6.2.2. Tratamiento de segunda línea

La guía de la AES actualizada en 2020 recomienda tratar el EEC con la administración de una dosis de carga de medicamento anticrisis (MAC) tras la BZD inicial. El ácido valproico IV a 40 mg/kg es uno de los MAC recomendados(22), con eficacia probable que varía ampliamente entre estudios según la definición que empleen para el cese de crisis. En el ensayo de Vignesh et al., el control del EE a los quince minutos de completar la infusión de 20 mg/kg de valproato se consiguió en un 83%(23). En cambio, Chamberlain et al. muestran que la ausencia de crisis sintomáticas con mejoría de la consciencia a los sesenta minutos de la infusión de 40 mg/kg y sin medicación adicional se alcanzó en un 52%(24). Posteriormente, recuperando a algunos pacientes de este último ensayo, se vio que administrar una elevada dosis de carga en niños era seguro, pero que no existía relación aparente entre la concentración plasmática del fármaco y la respuesta terapéutica(25). Por otro lado, según la revisión y metaanálisis de Zhang et al., valproato puede ser superior en prevenir recurrencias durante las primeras veinticuatro horas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas(19).

El levetiracetam IV a 60 mg/kg también se recomienda en esta línea terapéutica(22). La guía considera su eficacia probablemente similar a la de valproato, con nivel B, pero de nuevo los valores varían desde un 94% según la definición de Vignesh et al. con 20 mg/kg(23), a un 52% para Chamberlain et al. con la administración de 60 mg/kg(24).

El último fármaco recomendado por la guía a este nivel es la fosfenitoína IV a 20 mg de equivalentes de fenitoína (PE)/kg. De nuevo es probablemente igual de efectivo en el cese del EE que valproato y levetiracetam, con nivel de evidencia B(22). Según la definición de Chamberlain et al., 20 mg PE/kg alcanzaron el éxito terapéutico en un 49%, similar a los otros dos fármacos(24). En cambio, si tenemos en cuenta el uso de MAC adicionales, el ensayo de Nalisetty mostró que con 20 mg/kg de fosfenitoína se necesitaron más fármacos que con 40 mg/kg de levetiracetam, un 31% frente a un 7%(26). Al igual que con valproato y levetiracetam, se comprobó la seguridad de usar dosis de carga elevadas y la independencia entre los niveles plasmáticos del fármaco y la respuesta terapéutica(25)(27).

En cuanto a la fenitoína, varios estudios equiparan su eficacia a la de valproato y levetiracetam(28). Según Vignesh et al., el control del EE tras la infusión de 20 mg/kg de fenitoína se alcanzó en un 89%, con un mayor empleo de MAC adicionales y más traslados a

UCI, pero de estancia media inferior, estancia hospitalaria similar y semejante pronóstico neurológico a los tres meses, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas(23).

Como alternativa a los fármacos anteriormente mencionados la guía americana propone fenobarbital IV, dado que presenta una eficacia similar al ácido valproico pero peor tolerabilidad, con nivel de evidencia B(15). Para Jain et al., fenobarbital es superior a fenitoína en el cese de crisis, con baja evidencia(29); y según Zhang et al., también puede ser superior a los demás fármacos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas(19).

La lacosamida es otra opción terapéutica cuya evidencia en población pediátrica se encuentra limitada a estudios retrospectivos. La guía del 2020 la considera posiblemente efectiva en el cese del EE convulsivo refractario (EECR), con nivel de evidencia C, mientras que no hay estudios de su uso como segunda línea en niños(22). Strzelczyk et al. muestran en su revisión unas tasas de éxito en la finalización del EE del 45-78%; si se toman conjuntamente los datos en adultos, resultan comparables entre el EEC y EENC, y son muy superiores para el EE motor focal, del 92%(30).

En el caso del perampanel, los datos son todavía más escasos. Los estudios revisados por Perez et al., de muy baja evidencia, únicamente dos en población pediátrica y la mayoría de EER o EESR, consideraron respondedores al 36,6% de los sujetos, es decir, aquellos en los cuales cedieron las manifestaciones clínicas o la actividad epileptiforme en el EEG(31).

La guía no reporta evidencia sobre la eficacia del brivaracetam en el cese del EE, y sólo encontró un escaso número de estudios de muy baja evidencia en adultos, sobre todo con EER o EESR.(22)

6.2.3. Tratamiento de tercera línea

Cuando la administración de dos medicamentos por vía parenteral a dosis adecuadas, incluyendo una BZD, ha fallado en el control del estatus, este pasa a denominarse EER. En este punto, el tratamiento puede ir orientado a usar otro MAC de segunda línea que no se haya administrado previamente, o bien inducir el coma farmacológico con agentes anestésicos(15).

Entre los anestésicos más empleados destacan las benzodiazepinas en infusión continua, barbitúricos, propofol y ketamina, siendo para todos ellos necesaria la monitorización con cEEG. Según la guía clínica, la evidencia actual sobre su eficacia en el EECR es insuficiente.(22)

Basándonos en la cohorte de Tasker et al., midazolam puede ser una opción terapéutica efectiva. En este estudio, fue el anestésico de primera elección más usado, que se inició cuando las crisis llevaban en curso unas dos horas y media, y cuya velocidad de infusión dependió del objetivo terapéutico, siendo significativamente mayor para lograr el patrón de *burst suppression* en el EEG que para el cese de crisis clínico o electroencefalográfico. La infusión se mantuvo de media dos días en paciente respondedores y un día en los no respondedores antes de escalar la terapia(32). Por otro lado, según el ECA de Abbaskhaniana et al., el midazolam alcanzó el control clínico del estatus en el 85,7% de los pacientes a los treinta minutos de iniciar la dosis de carga y seguido por una infusión IV continua de 1 µg/kg/min (dosis máxima de 8 µg/kg/min). Si se compara con valproato a 20 mg/kg/día (hasta 30 mg/kg/día), la eficacia fue similar, pero

la duración de las crisis tras administrar el fármaco y la estancia en UCI fueron significativamente mayores(33).

Tras fallar el primero, Tasker et al. muestran que pentobarbital fue el segundo anestésico más usado. Tras dos ciclos de terapia las crisis cesaron en el 94% de los pacientes, y duraron de media seis y treinta horas con el primer y segundo ciclo, respectivamente.(32)

En cuanto a la ketamina, la guía menciona un estudio de muy baja evidencia en población mixta en el que el inicio de ketamina a los nueve días de media consiguió el control del EER probablemente en un 12% y posiblemente en un 20% adicional(22). Posteriormente, un ensayo llevado a cabo en niños con el objetivo de comparar su eficacia frente a los anestésicos convencionales se interrumpió precozmente dada la baja elegibilidad de los pacientes y fracaso del reclutamiento(34).

El propofol carece de estudios limitados a población pediátrica, y muchas guías no recomiendan su uso en los menores de dieciséis años.(22)

En los últimos años se están teniendo en cuenta nuevas entidades en relación con el EE que pueden responder a tratamientos inmunomoduladores. Este es el caso del NORSE y su subtipo FIRES, que a menudo progresan a EESR, no responden a los MAC convencionales, responden temporalmente a los anestésicos y suelen acabar tratándose empíricamente con corticoesteroides, inmunoglobulinas IV y otras terapias nuevas como el anticuerpo monoclonal Rituximab. La guía refiere que estas opciones terapéuticas apenas se han estudiado en el EEER; solamente existen pequeñas series e informes de casos sobre su uso en situaciones especiales, como encefalopatías epilépticas graves, síndromes epilépticos muy poco frecuentes o estatus de supuesta etiología inmune.(22)

La guía también contempla la administración de piridoxina, vitamina B6, ante la sospecha de epilepsias piridoxina-dependientes o respondedoras a piridoxina, es decir, en neonatos, lactantes y niños hasta los tres años de edad con crisis resistentes a MAC que progresan a EER y sin evidencia de lesión en neuroimagen u otra causa adquirida de crisis.(22)

A continuación, en las tablas número 6 y 7 se recogen las principales consideraciones sobre los distintos MAC y otros fármacos en el tratamiento del EE pediátrico. En el anexo número 1 se incluye el algoritmo terapéutico propuesto por la AES en 2016.

Tabla 6. Fármacos en el tratamiento del EE pediátrico

	Vía	Dosis	Máximo	Efectos secundarios	Observaciones
Ácido valproico	IV	20-40 mg/kg Posteriormente valorar perfusión 1-3 mg/kg/h	1500 mg	Hiperamoniemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, trombopenia, encefalopatía	Precaución en <2 años sin epilepsia previa y de causa desconocida
Alopregnanolona	IV	86-156 µg/kg/h		Fiebre, hipotensión, diarrea, edema, anemia, aumento de la urea	
Brivaracetam	IV	2-5 mg/kg	100-200 mg	Mareo, somnolencia	No hay dosis completamente establecida en niños
Fenitoína	IV	15-20 mg/kg	1000 mg	Hipotensión, arritmias, ataxia, reacciones locales graves	No administrar más dosis de 50 mg/min y más de 20 min. Necesario diluirla en soluciones alcalinas
Fenobarbital	IV	15-20 mg/kg	1000 mg	Sedación, hipotensión, depresión respiratoria	No administrar más de 1 mg/kg/min
Inmunoglobulinas inespecíficas	IV	2 g/kg durante 5 días (0,4 g/kg/día)	100 g (dosis total)	Reacción pseudogripal, reacción anafiláctica, hipotensión	No hay dosis máxima establecida
Lacosamida	IV	7-10 mg/kg	200-400 mg	Diplopia, mareo, ataxia. Alargamiento del PR (arritmias)	Posteriormente mantenimiento con 5-10 mg/kg/día
Levetiracetam	IV	30-60 mg/kg	3000-4500 mg	Somnolencia, irritabilidad	
Metilprednisolona	IV	20-30 mg/kg/día durante 3-5 días	1000 mg/día	Hipopotasemia, HTA, hiperglucemia, irritabilidad, disminución de la respuesta inmune, afectación gástrica	Se recomienda realizar Mantoux/Quantiferon antes del inicio. Debe administrarse junto con antiseptor
Perampanel	Oral, SNG	<20 kg: 2-4 mg 20-30 kg: 4-6 mg >30 kg: 4-8 mg	<20 kg: 6 mg 20-30 kg: 8 mg >30 kg: 12 mg	Mareo, somnolencia, hipertransaminasemia (especialmente si se asocia a fenitoína), colestasis	Administrar por SNG
Topiramato	Oral, SNG	5 mg/kg bolo, posteriormente 5-10 mg/kg/día cada 12 h	10-25 mg/kg/día	Parestesias, acidosis metabólica, glaucoma, oligohidrosis e hipertermia	Administrar por SNG. Se recomienda controlar la gasometría, el pH y HCO ₃

Tabla 7. Otros fármacos en el tratamiento del EE pediátrico

	Dosis inicial	Ajuste	Máximo	Observaciones
Ketamina	Bolo 1-3 mg/kg y posterior perfusión 0,5-1 mg/kg/h	Aumentos de 0,5 mg/kg/h cada 15-20 min	10 mg/kg/h	Se administra junto a BZD para evitar el síndrome disociativo. Evitar en neonatos
Lidocaína	1-2 mg/kg	Aumentos cada 6 h		Monitorización hemodinámica y electrocardiográfica
Midazolam	0,2 mg/kg (máx. 10 mg), seguido de perfusión 0,05-2 mg/kg/h	Aumentos de 0,2 mg/kg/h cada 15-20 min	100 mg/h	Depresión cardiorrespiratoria, hipotensión, tolerancia, rabdomiolisis, acidosis metabólica
Pentobarbital	5-10 mg/kg, seguido de perfusión 0,5-1 mg/kg/h	Aumentos de 0,5 mg/kg/h cada 15-20 min	10 mg/kg/h (15 mg/kg/h)	Marcada depresión cardiorrespiratoria, hipotensión e inmunosupresión. Monitorizar la toxicidad del propilenglicol (acidosis, osmolaridad)
Propofol	2-3 mg/kg, seguido de perfusión 1-2 mg/kg/h	Aumentos de 25 µg/kg/min cada 15-20 min	5 mg/kg/h	Depresión cardiorrespiratoria, arritmia e hipertrigliceridemia en el síndrome de infusión de propofol (precaución si dieta cetogénica y en <16 años), discinesias, pancreatitis

Abreviaturas: HTA, hipertensión arterial; SNG, sonda nasogástrica

7. Discusión

El tratamiento del EE es muy complejo, tanto por la dificultad de elegir el mejor fármaco según el perfil del paciente, como por el tiempo en el cual iniciar ese fármaco. En primer lugar, muchas de las crisis aparecen en el ámbito extrahospitalario, e incluso dentro del hospital es difícil aplicar los tiempos de actuación que recomiendan las guías. En la edad pediátrica es, si cabe, aún más complicado actuar sobre el estatus. Primero, por la dificultad de realizar ensayos clínicos en niños y, segundo, porque las secuelas pueden tener un impacto todavía mayor.

La presente revisión proporciona evidencia basada en el análisis sistemático de diecinueve publicaciones. Se evalúan los tratamientos farmacológicos de todas las líneas terapéuticas y se aporta el perfil de eficacia de cada MAC individual y de manera comparativa. Muchos de los estudios identificados en un primer momento tuvieron que ser descartados porque estaban limitados a población adulta, y otros, por un diseño de insuficiente calidad. Una gran parte de los resultados que encontramos en estos artículos, además, no evidencian diferencias estadísticamente significativas, lo cual probablemente se deba a la dificultad de realizar ensayos en una patología de elevada morbimortalidad y, como consecuencia, pequeño tamaño muestral, baja elegibilidad de los pacientes, pérdidas importantes, así como grupos heterogéneos en cuanto a edad, etiología y tipo de crisis.

También hay que tener en cuenta que los artículos están publicados en diferentes momentos y varios de los conceptos tratados han ido variando a lo largo de los años, por ejemplo, la definición de EE, el inicio del tratamiento o el cese de crisis. Esta discordancia en los conceptos puede explicar las diferencias encontradas entre autores en cuanto a resultados de eficacia.

Dado que el número de ensayos del EE en población pediátrica es reducido, en la práctica clínica las decisiones de elección del tratamiento suelen estar basadas en consensos de expertos o en estudios no controlados de pequeño tamaño muestral. Además, se infieren muchos datos de adultos a niños, aunque no se hayan llevado a cabo ensayos en estos últimos. Por otro lado, la mayoría de los fármacos no están autorizados en los menores de dieciséis años, y se usan fuera de ficha técnica o a dosis no completamente establecidas en niños con estatus.

Por tanto, basándonos en los artículos de esta revisión, la primera línea del EE debe ser una benzodiacepina. Dentro de las distintas BZD, el lorazepam y el diazepam en administración IV parecen igual de efectivos. En la mayoría de hospitales no se dispone de lorazepam IV, por lo tanto, solemos utilizar diazepam o midazolam IV. Como la vía IV no siempre está disponible, aunque no lo recogen las guías, pero sí otros artículos, ante un paciente que está teniendo una crisis tónico-clónica generalizada muchas veces se emplea midazolam IN por su fácil administración, que es aparentemente más eficaz que el diazepam rectal y permite optimizar el inicio del tratamiento activo.

Tras la BZD inicial, las guías recomiendan una segunda línea con valproato, levetiracetam o fosfenitoína. Estos tres fármacos son los que han superado ensayos clínicos aleatorizados y, por lo tanto, tienen el mayor nivel de evidencia para el EE pediátrico. Por otro lado, existe una

gran cantidad de estudios publicados tanto anterior como posteriormente, de menor calidad y rigor científico, acerca de la utilidad de otros MAC. Aunque muchos de ellos no fueron realizados o completados en población pediátrica, muchos centros infieren esa utilidad de los fármacos en adultos a los niños. En base a dichos estudios, también se emplea en segunda línea la lacosamida y, con un menor nivel de evidencia, el brivaracetam. La mayoría de los resultados observados les confieren a ambos un perfil de seguridad y eficacia al menos no inferior al levetiracetam y, según algunos estudios, parecen incluso más seguros.

No obstante, las decisiones de qué fármaco escoger no solo se apoyan en inferir datos de estudios en adultos. Frecuentemente en niños con epilepsias farmacorresistentes que no han respondido a los MAC convencionales se emplean fármacos aún no autorizados en edad pediátrica, de manera que cuando estos pacientes presentan un episodio de estatus se tiende a administrar esa misma medicación, pero por vía IV.

La tercera línea terapéutica suele consistir en otro fármaco de segunda línea no administrado previamente, adecuándolo a las características individuales del paciente. La presencia o no de enfermedad cardíaca, hepática o metabólica, así como la edad, son aspectos a tener en cuenta. A este nivel radica el principal problema del tratamiento del EE. Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de este trabajo, el EE es una patología con una elevada morbimortalidad, y esta aumenta cuanto más tiempo permanezca el paciente en estatus. Por este motivo, dado que el tratamiento debe ser rápido y debe contar con el posible fracaso de alguna de las opciones disponibles, es importante tener un amplio abanico de fármacos probados con eficacia y seguridad demostradas.

Posteriormente si el estatus no se controla con al menos dos MAC, o antes incluso si es de tipo convulsivo, se procede a inducir el coma farmacológico. Sin embargo, los objetivos terapéuticos, la duración y los parámetros de reducción de la sedación aún son motivo de controversia y requieren muchos más estudios y con más sujetos para llegar a un consenso.

Las guías clínicas establecen claramente cómo actuar en las primeras veinticuatro horas de EE, es decir, hasta un EESR, pero permanece incierto el manejo ante un estatus que no responde a estas líneas terapéuticas, como ocurre en el caso clínico presentado al inicio de este trabajo. En estos casos, resulta aún más notorio basarse en un consenso de expertos o en estudios de menor nivel de evidencia realizados sobre el reducido número de pacientes que alcanzan este nivel. Aunque sobre este aspecto no se pueden aportar recomendaciones en esta revisión sistemática, la intervención de la mayoría de expertos consiste en cambiar alguno de los MAC que está empleando por otro. De nuevo aquí es especialmente relevante contar con el mayor número posible de fármacos probados. Tampoco es el objetivo de esta revisión, pero en este punto se intenta emplear otro tipo de terapias no farmacológicas, como la neuroestimulación o la dieta cetogénica.

Por último, ante un paciente con un diagnóstico de NORSE el manejo difiere en que se introduce cuanto antes tratamiento inmunomodulador. Entre los inmunomoduladores destacan los corticoides, las inmunoglobulinas e incluso los anticuerpos monoclonales. Este tipo de estatus es diferente a los convencionales, pueden convertirse en sumamente refractarios, y esto acrecienta aún más si cabe la necesidad de conocerlos, identificarlos y tratarlos adecuadamente.

8. Conclusiones

La duración del EE es un importante predictor de morbimortalidad, sobre el que se puede intervenir reconociendo y tratando el estatus a tiempo.

Actualmente se recomienda llevar a cabo una estrategia secuencial, que consiste en administrar, tras la benzodiacepina inicial, una dosis de carga de un MAC.

A pesar de la gran variedad de MAC y de su uso habitual en EE, solo contamos con evidencia del mayor nivel en unos pocos de ellos, demostrando una vez más la dificultad de generar un alto nivel de evidencia en este tipo de patología. Por este motivo, muchos de los datos para tratar el EE en niños se infieren de estudios en adultos.

Existen pocos estudios que comparen directamente unos fármacos con otros, por lo que la elección del MAC suele hacerse en función del perfil del paciente, su edad y comorbilidades, incluyendo si cuenta o no con diagnóstico previo de epilepsia.

En los últimos años han emergido nuevos términos con importancia diagnóstica y terapéutica, entre los que destaca el NORSE. En este tipo de EE el uso precoz de terapia inmunomoduladora ha demostrado beneficio.

Hacen falta más ensayos clínicos aleatorizados y de suficiente tamaño muestral para contar con un amplio abanico de opciones terapéuticas probadas, determinar el mejor fármaco adecuado al paciente, etiología y tipo de crisis, así como para guiar el manejo de un estatus que no responde a las líneas habituales. Entender su fisiopatología gracias al desarrollo de modelos experimentales permitiría avanzar hacia nuevas dianas terapéuticas.

9. Bibliografía

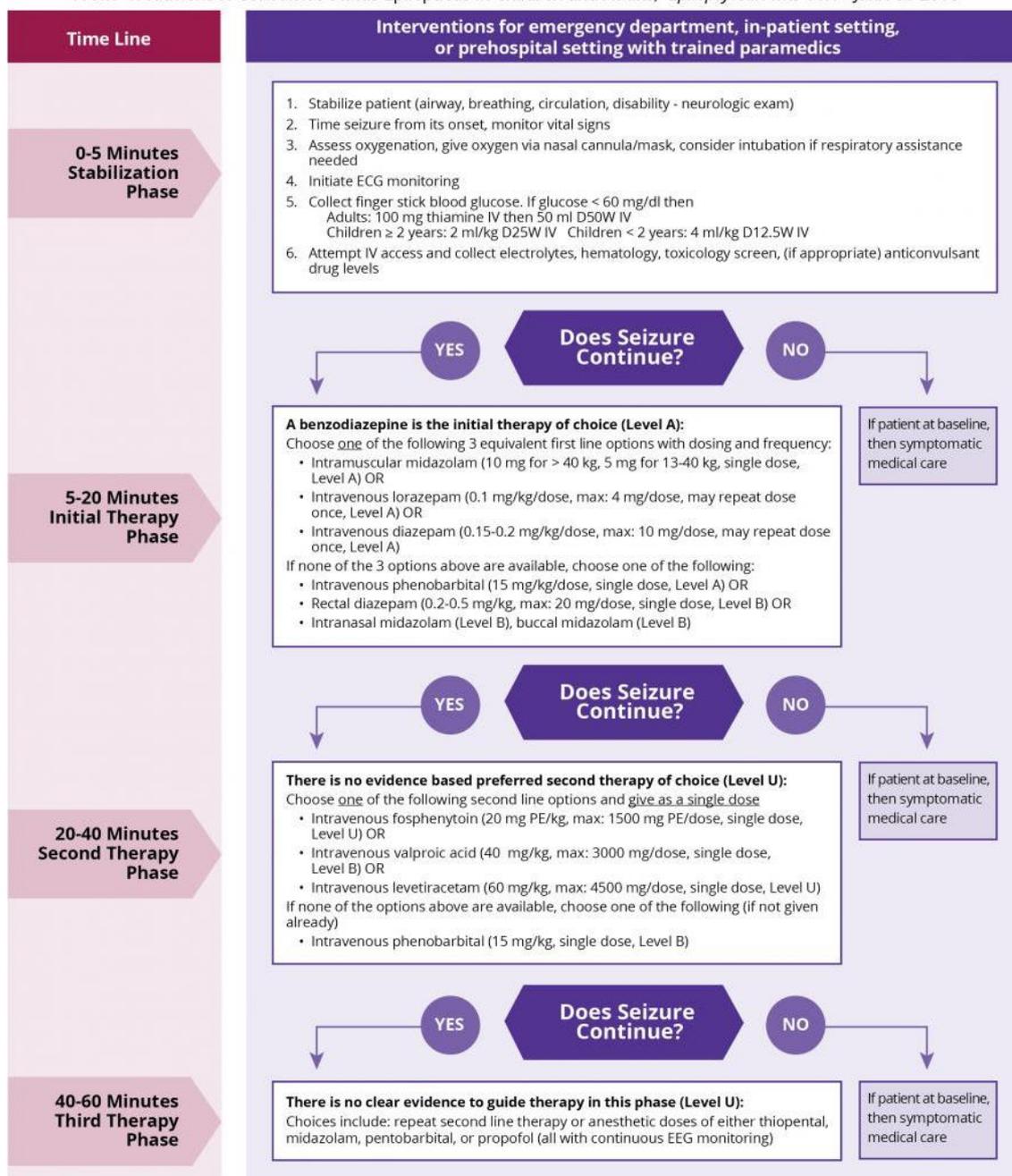
1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct 1;56(10):1515–23.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58(4):522–30.
3. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Helen Cross J, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 23];55(4):475–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12550>
5. 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 Apr 1;59(4):739–44.
6. Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Loddenkemper T. Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Jan 23];40(6):661–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33155182>
7. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol*. 2020 Sep 1;37(5):429–33.
8. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019 May 1;68:62–71.
9. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. 2018 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0640-5>
10. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Köhler S, Walker MC. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jan 23];76(8):897–905. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2734867>
11. Alvarez V, Drislane FW. Is Favorable Outcome Possible after Prolonged Refractory Status Epilepticus? *J Clin Neurophysiol*. 2016 Feb 1;33(1):32–41.
12. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus.
13. Clinical features and complications of status epilepticus in children - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: [https://www.uptodate-com.mergullador.sergas.es/contents/clinical-features-and-complications-of-status-epilepticus-in-children?search=clinical features and complications of status epilepticus in children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ra](https://www.uptodate-com.mergullador.sergas.es/contents/clinical-features-and-complications-of-status-epilepticus-in-children?search=clinical%20features%20and%20complications%20of%20status%20epilepticus%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ra)

- nk=1
14. Nonepileptic paroxysmal disorders in children - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: [https://www-uptodate-com.mergullador.sergas.es/contents/nonepileptic-paroxysmal-disorders-in-children?search=Nonepileptic paroxysmal disorders in children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.mergullador.sergas.es/contents/nonepileptic-paroxysmal-disorders-in-children?search=Nonepileptic+paroxysmal+disorders+in+children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 15. 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.
 16. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan P V., et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia.* 2015;56(2):254–62.
 17. Hasan SU, Pervez A, Bhatti S, Shamim S, Naeem A, Naseeb MW. Termination of seizures in the paediatric age group, best benzodiazepine and route of administration: A network meta-analysis. *Eur J Neurosci.* 2022;56(3):4234–45.
 18. Mctague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(1).
 19. Zhang Y, Liu Y, Liao Q, Liu Z. Preferential Antiseizure Medications in Pediatric Patients with Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2021;41(1):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00975-7>
 20. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Intranasal midazolam versus intravenous/rectal benzodiazepines for acute seizure control in children: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2021;125(2021):108390. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108390>
 21. Gaínza-Lein M, Fernández IS, Jackson M, Abend NS, Arya R, Nicholas Brenton J, et al. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):410–8.
 22. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr.* 2020;20(5):245–64.
 23. Vignesh V, Rameshkumar R, Mahadevan S. Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: *Indian Pediatr.* 2020;57(3):222–7.
 24. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti 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.* 2020;395(10231):1217–24.
 25. Sathe AG, Mishra U, Ivaturi V, Brundage RC, Cloyd JC, Elm JJ, et al. Early Exposure of Fosphenytoin, Levetiracetam, and Valproic Acid After High-Dose Intravenous Administration in Young Children With Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(6):763–8.
 26. Nalisetty S, Kandasamy S, Sridharan B, Vijayakumar V, Sangaralingam T, Krishnamoorthi N. Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin

- in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. 2020 [cited 2023 Apr 14]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03221-2>
27. Srivastava K, Bhartiya S, Gavli V, Patil R, Rajadhyaksha S. Efficacy, Tolerability and Serum Phenytoin Levels after Intravenous Fosphenytoin Loading Dose in Children with Status Epilepticus. *Indian Pediatr.* 2020;57(3):218–21.
 28. Angurana SK, Suthar R. Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenytoin as Second Line Antiseizure Medication for Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Trop Pediatr.* 2021;67(2):1–14.
 29. Jain P, Aneja S, Cunningham J, Arya R, Sharma S. Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and network meta-analyses. *Seizure.* 2022;102(July):74–82.
 30. 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.
 31. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. *Epilepsy Behav [Internet].* 2022;128(2022):108583. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108583>
 32. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, et al. Refractory Status Epilepticus in Children: Intention to Treat With Continuous Infusions of Midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med [Internet].* 2016 Oct 1 [cited 2023 Apr 14];17(10):968–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500721/>
 33. Abbaskhanian A, Sheidaee K, Charati JY. Comparison of the effect of continuous intravenous infusion of sodium valproate and midazolam on management of status epilepticus in children. *Arch Pediatr [Internet].* 2021;28(8):696–701. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.09.011>
 34. Rosati A, L'Erario M, Bianchi R, Olivotto S, Battaglia DI, Darra F, et al. KETASER01 protocol: What went right and what went wrong. *Epilepsia Open.* 2022;7(3):532–40.

Proposed Algorithm for Convulsive Status Epilepticus

From "Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults," *Epilepsy Currents* 16.1 - Jan/Feb 2016



Disclaimer: This clinical algorithm/guideline is designed to assist clinicians by providing an analytic framework for evaluating and treating patients with status epilepticus. It is not intended to establish a community standard of care, replace a clinician's medical judgment, or establish a protocol for all patients. The clinical conditions contemplated by this algorithm/guideline will not fit or work with all patients. Approaches not covered in this algorithm/guideline may be appropriate.

2016 © *Epilepsy Currents*

Anexo 1. Algoritmo terapéutico del EE de la American Epilepsy Society 2016