



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INCIDENCIA Y FACTORES
 ASOCIADOS AL ESTADO
 EPILÉPTICO REFRACTARIO Y
 SÚPER-REFRACTARIO EN EL
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN :

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

ELIZABETH GÓMEZ UREÑA

TUTOR:

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. Objetivo 7

2. Introducción 8

3. Marco Teórico 9

3.1. Justificación 21

4. Pregunta de Investigación 21

5. Objetivos 22

5.1 Objetivo General de la Investigación 22

5.2 Objetivo Especifico de la Investigación 22

6. Metodología 22

6.1 Diseño del estudio 22

6.2 Diseño de la investigación 22

6.3 Criterios 22

6.3.1 Criterios de Inclusión 22

6.3.2 Criterios de Exclusión 22

6.4 Marco Muestra 23

6.4.1 Tamaño de muestra 23

6.5 Definición 23

6.6 Variables 23

6.7 Recursos 25

6.7.1 Recursos Humanos 25

6.7.2 Recursos Materiales 25

6.7.3 Recursos Financieros 25

7. Aspectos Éticos 26

8. Análisis Estadístico 27

9. Resultados 27

10. Discusión 38

11. Conclusiones 40

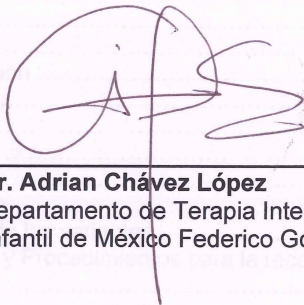
12. Cronograma de Actividades 41

13. Limitaciones del Estudio 42

14. Referencia Bibliográfica 43

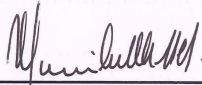
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa.

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Adrian Chávez López

Jefe del Departamento de Terapia Intensiva
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Maribelle Hernández Hernández

Asesor de Tesis

Adscrito del Departamento de Medicina Crítica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

1. Glosario.....	5
2. Introducción.....	6
3. Marco Teórico.....	21
3.1. Justificación de la investigación.....	21
4. Pregunta de Investigación.....	21
5. Objetivos.....	22
5.1 Objetivo General de la Investigación.....	22
5.2 Objetivo Específico de la Investigación.....	22
6. Metodología.....	22
6.1 Diseño del estudio.....	22
6.2 Diseño de la Investigación	22
6.3 Criterios	22
6.3.1 Criterios de Inclusión	22
6.3.2 Criterios de Exclusión	22
6.4 Marco Muestral.....	23
6.4.1 Tamaño de la Muestra	23
6.5 Definición operacional de las variables	23
6.6 Técnicas, Instrumentos y Procedimientos para la recolección de datos	25
6.7 Recursos	25
6.7.1 Recursos Humanos	25
6.7.2 Recursos Materiales	25
6.7.3 Recursos Financieros	25
7. Aspectos Éticos.....	26
8. Análisis Estadístico.....	27
9. Resultados.....	27
10. Discusión.....	38
11. Conclusión	40
12. Cronograma de Actividades	41
13. Limitaciones del Estudio	42
14. Referencia Bibliográfica.....	43

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

A José Ramón por estar ahí siempre, de manera incondicional, motivandome.

A mis maestros quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la Dra. Maribelle Hernández Hernández, principal colaboradora durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

Dedico este trabajo a todos los niños que han cursado con alguna enfermedad grave y que por su valentía salieron adelante y a aquellos a los que Dios los tiene junto a él.

1. GLOSARIO

Abreviatura	Referencia
EE	Estado epiléptico
EER	Estado epiléptico refractario
EESR	Estado epiléptico súper-refractario
ENCN	Estado epiléptico no convulsivo
NORSE	Estado epiléptico refractario de nueva aparición
NMDA	N-metil-D-aspartato
GABA	Ácido γ -aminobutírico
BHE	Barrera hematoencefálica
FAE	Fármacos anticonvulsivos
EEG	Electroencefalograma
HIC	Hipertensión intracraneal
SAH	Hemorragia subaracnoidea
TBI	Lesión traumática
TC	Tomografía computarizada
RM	Resonancia magnética
DWI	Imágenes ponderadas por difusión
ADC	Coefficiente de difusión aparente
AES	Sociedad americana de epilepsia
ILAE	Liga internacional contra la epilepsia

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la directriz de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos la actividad convulsiva continua se puede subdividir en estado epiléptico temprano (5 a 30 min), estado epiléptico establecido (> 30 min) y estado epiléptico refractario (estado epiléptico continuo a pesar de la administración de 2-3 medicamentos anticonvulsivos en dosis adecuadas).¹

El estado epiléptico refractario (EER) es el que no cede tras las primeras dosis de benzodiazepinas y una medicación anticonvulsiva adicional de segunda línea. Si las convulsiones no se pueden terminar con el uso de un anestésico intravenoso además de las benzodiazepinas y los anticonvulsivos estándar, la condición se denomina estado epiléptico superrefractario (EESR), relativamente infrecuente, hasta el 15% de los casos de EER se vuelven EESR, lo que representa el 4% de las altas hospitalarias relacionadas con las convulsiones. Como el EER y EESR se tratan comúnmente con coma terapéutico, los signos de convulsión se vuelven clínicamente ausentes. Cuando las convulsiones electrográficas no van acompañadas de los correspondientes movimientos motores, o de signos motores sutiles, se utiliza el término estado epiléptico no convulsivo (ENCN). Además esta el estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE) describe el estado epiléptico refractario en individuos previamente sanos donde ninguna causa de estado epiléptico es inmediatamente evidente.¹

INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA.

En una revisión clínica del estado epiléptico (EE) y una actualización de las estrategias de manejo actuales en el EESR del departamento de Neurología de la escuela de medicina Keck de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU publicado en mayo 2017, se observó que el EE es la segunda emergencia neurológica más común. Hasta el 40% de los casos son EER y el 10% son EESR.²

En la revisión del Departamento de Neurología de Detroit Medical Center y Wayne State University, Detroit, EE. UU, reportaron que el EER ocurre en el 29-43% de los casos de EE, y el EESR se observa en un 12-26% de los casos de EE y 13-42% de los casos de EER.³

De acuerdo a las Guías de la Sociedad Neurocrítica del 2016 la sospecha del EER debería ser mayor en los niños críticamente enfermos, donde las convulsiones complican la estancia en la UCI del 8-10% de los pacientes. En la Neuro-UCI, la incidencia del estado epiléptico puede superar el 30% y el estado epiléptico no convulsivo refractario (EENC) se presenta hasta en un 13%. El 8% de los que están en coma sin actividad convulsiva obvia tienen EENC en el electroencefalograma.¹

En otro estudio sobre el manejo del estado epiléptico en niños del departamento de Neurología pediátrica de la Escuela de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania del 2016, se describe que el EER se presenta aproximadamente en el 10-40% de los niños con EE, lo cual coincide con la revisión previamente descrita. Los estudios en niños han indicado que el EER duró más de una hora en el 26-45% de los pacientes, más de dos horas en el 17-25% de los pacientes y más de cuatro horas en el 10% de los pacientes, siendo en este caso súper refractario.⁴

En el análisis previo se observó una tasa relativamente más alta de recurrencia del EER, por causas infecciosas, o sintomáticas remotas más frecuentes y una ocurrencia más probable en niños sin un diagnóstico de epilepsia.⁴

A pesar de la mayor incidencia de EE en niños que en adultos, la mortalidad global del EER es menor en la edad pediátrica. En diferentes cohortes, la edad es el único factor en el análisis multivariado para predecir un mejor resultado, la medición prospectiva en niños se aproxima al 3%.

Es difícil distinguir la mortalidad y la morbilidad directamente del EER de la causa subyacente del EE.⁴

De acuerdo a la Academia Americana de Neurología, en un estudio de EER en niños con y sin antecedente de epilepsia o estado epiléptico previo, quienes tuvieron una duración más prolongada del EE (150 [83.3-285] frente a 124.5 [57.5-360] minutos, P 0.0005) son más susceptibles a presentar un EER y progresar a EESR, independientemente de la etiología subyacente, esto demuestra que las convulsiones prolongadas se asocian con peores resultados.⁴

FISIOPATOLOGÍA.

1. Fase Bioquímica del EER.

En el EER se observa una disminución de las corrientes sinápticas de GABA y un aumento de las corrientes tónicas extrasinápticas. La internalización de los receptores postsinápticos GABA puede explicar la disminución de la amplitud sináptica. Estos cambios en las sinapsis GABAérgicas pueden representar eventos importantes en la transición de convulsiones únicas a estado epiléptico autosostenible. Dado que los receptores internalizados no están disponibles para funcionar en las sinapsis, esta internalización puede reducir la respuesta de las sinapsis inhibitoras a convulsiones adicionales y puede explicar en parte el fracaso de los mecanismos inhibidores GABAérgicos que caracterizan la fase de inicio de EESR. Los receptores internalizados pueden reciclarse en la membrana sináptica a través del aparato de Golgi o pueden destruirse en los lisosomas. El número reducido de receptores sinápticos puede explicar la disminución del efecto de las benzodiazepinas y otros fármacos GABAérgicos a medida que avanza el EE. Se podría intentar prevenir o revertir la internalización de los receptores GABA con agentes osmóticos como el manitol o dirigiéndose a las vías de señal intracelular para el receptor GABA.⁵

En la revisión del estado epiléptico de la división de neurociencias y cuidados críticos del Hospital Universitario de Basilea, Suiza se observó que la fase de mantenimiento del EER se caracteriza por la internalización sináptica de los receptores GABA y la expresión de los receptores excitadores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, lo que da como resultado convulsiones autosostenibles refractarias a los fármacos antiepilépticos convencionales.⁵

2. Lesión neuronal y muerte

La muerte celular ocurre incluso en ausencia de hipoxia, acidosis, hipoglucemia y esta mediada por "necrosis programada" y apoptosis. En la investigación previa se demostró que la enolasa sérica específica de neuronas, (un biomarcador de lesión neural), está elevada en el EER, mientras que los estudios de autopsia demuestran una disminución de la densidad neural del hipocampo post mortem.⁵

3. Fases fisiológicas del EER.

De acuerdo a una actualización del EE y de las estrategias de manejo en el EESR del Departamento de Neurología de la Escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, en mayo del 2017 se observaron diferentes etapas fisiológicas del EE hasta llegar al EESR. En la fase inicial compensada, las convulsiones van acompañadas de una activación simpática significativa. Durante esta etapa, se observa hipertensión, aumento del gasto cardíaco, aumento del flujo sanguíneo cerebral y los marcadores séricos de hipermetabolismo, como el ácido láctico y la glucosa, estarán elevados. Después de una actividad convulsiva prolongada (> 30 minutos), lo que ocurre en un EER se produce una descompensación fisiopatológica que se

caracteriza por desautorregulación cerebral, disfunción cardiovascular y signos de crisis metabólica sistémica: hipoxia, hipoglucemia y acidosis.¹

Influencia de la inflamación cerebral y sistémica en el EER.

En el estudio de Inmunidad e inflamación en el EE y sus secuelas, posibilidades de aplicación terapéutica del Departamento de Neurociencia del Instituto Mario Negri de Investigación Farmacológica, Milán, Italia demostró que existen pruebas de un control antiinflamatorio endógeno ineficaz de la inflamación cerebral, durante las convulsiones crónicas recurrentes como en el EER. Las consecuencias fisiopatológicas de la inflamación cerebral desencadenada por el EER dentro de los primeros 30-60 minutos se encuentran niveles elevados de IL-1 β , TNF- α , IL-6, sistema de complemento en el hipocampo y prosencéfalo, con un aumento en la proteína COX-2 neuronal. Estos cambios son seguidos de interacción entre neuronas, la activación de la microglia, gliosis, astrocitos reactivos, células endoteliales vasculares, finalmente infiltración de neutrófilos y monocitos de la sangre.⁷ También hay evidencia de extravasación de albúmina de los vasos sanguíneos cercanos que denota daño de la barrera hematoencefálica, la presencia de numerosos macrófagos CD68+ y algunos linfocitos T CD3+. La HMGB1 es una proteína nuclear extendida que se transloca rápidamente al citoplasma y se libera al espacio intersticial tras una lesión neuronal o durante las convulsiones, contribuyendo luego a generar la cascada inflamatoria.⁶

Fisiopatología del EESR.

En el contexto de EESR todos los mecanismos de autoterminación han fallado y han demostrado ser insuficientes. Además del fallo de los mecanismos implicados en la terminación de las convulsiones, existen varios procesos fisiopatológicos que van desde cambios en la configuración del receptor hasta la expresión de genes que se han considerado responsables de la perpetuación del EE. A nivel celular, uno de los hallazgos más importantes ha sido el reconocimiento de "tráfico de receptores", un concepto introducido por primera vez por Arancibia y Kittler en 2009. Posteriormente, Smith y Kittler describieron el estado altamente dinámico de la presencia del receptor en la superficie de los axones y explicaron cómo los receptores se mueven hacia externalización, lejos de la internalización y a lo largo de la membrana axonal. Este "tráfico de receptores" se intensifica durante el EE, y el efecto general se convierte en una reducción en el número de receptores funcionales del ácido γ -aminobutírico (GABA) en las células afectadas por la descarga de la convulsión. Como el GABA es el principal transmisor inhibitorio, esta reducción de la actividad GABAérgica puede ser una razón importante para que las convulsiones se vuelvan persistentes. Además, el número de receptores glutaminérgicos en la superficie celular aumenta y la reducción de la densidad de los receptores GABA se desencadena en sí misma por la activación de los receptores glutaminérgicos. La razón de este cambio a nivel celular sigue siendo desconocida. Aunque la variabilidad en la expresión genética puede explicarlo, el desencadenante exacto todavía es un tema de investigación. Esta pérdida de la densidad del receptor GABAérgico es también la razón probable de la creciente ineficacia de los fármacos GABAérgicos (como las benzodiazepinas o los barbitúricos) para controlar las convulsiones a medida que el EE se vuelve más prolongado además, se ha propuesto que los cambios en la configuración del receptor GABA-alfa a nivel del hipocampo no solo juegan un papel en la perpetuación de la actividad epileptiforme y el desarrollo posterior de EESR, sino que también es una explicación razonable de la pérdida progresiva de efectividad de las benzodiazepinas en el tratamiento de EESR.⁷

Otro factor que contribuye es el entorno iónico extracelular, que puede cambiar en EE, por ejemplo; las corrientes normalmente inhibitorias mediadas por GABA pueden volverse excitadoras con cambios en las concentraciones extracelulares de cloruro.⁷

Este desequilibrio entre los circuitos inhibitorios y excitadores también es importante para los efectos a largo plazo. El daño cerebral de EE incluye necrosis de células neuronales, gliosis y reorganización de la red. La excitotoxicidad es el factor principal de la muerte celular y está siendo

impulsada por una hiperactividad masiva del receptor glutaminérgico. Esto provocaría un influjo de calcio en las células que provocaría necrosis y apoptosis. La secuencia de eventos que conducen a estos resultados puede iniciarse después de unas pocas horas de actividad convulsiva continua. Por lo tanto, se recomienda la rápida instauración de la terapia con anestésicos en el contexto de EE porque la excitotoxicidad podría potencialmente prevenirse mediante la supresión de toda la actividad electrográfica y logrando la supresión en el EEG. Las estrategias terapéuticas adicionales para EESR basadas en la hipótesis de excitotoxicidad incluyen, pero no se limitan a: hipotermia, barbitúricos, esteroides y ketamina. El papel de estas intervenciones en los resultados clínicos es todavía un tema de debate y requiere más investigación.⁷

También se ha propuesto la insuficiencia mitocondrial como un mecanismo fisiopatológico alternativo para el EESR. En 2002, Cock et al. postularon que la insuficiencia mitocondrial conduciría a la necrosis celular y la apoptosis, lo que conduciría a una respuesta desadaptativa y EE. Los procesos inflamatorios en la fisiopatología del EESR también han ganado reconocimiento. En el estudio de 181 causas poco frecuentes de EE identificadas en 588 artículos, los trastornos autoinmunitarios y la inflamación fueron factores etiológicos importantes de EE. En este contexto, la apertura de la barrera hematoencefálica (BHE) juega un papel importante en la perpetuación de las convulsiones. El mecanismo subyacente es una respuesta desadaptativa de los astrocitos al daño de la BHE, que conduce a la activación del sistema inmunitario innato y a la alteración de la homeostasis del potasio y glutamato extracelular. El papel de la inflamación en la etiología del EE también podría estar respaldado por el beneficio observado de la inmunoterapia o la inmunomodulación en el tratamiento del estado. Recientemente se han publicado más informes de EER o EESR en el contexto de encefalitis autoinmune o paraneoplásica. Una amplia y creciente gama de autoanticuerpos contra dianas neuronales intracelulares y de superficie o sinápticas que conducen a una variabilidad fenotípica en el espectro de encefalitis límbica con o sin EER se ha descrito en el contexto o no de malignidad y se suma a la literatura previa sobre encefalitis de Rasmussen, encefalopatía de Hashimoto. Los autoanticuerpos más comunes asociados con convulsiones y EER incluyen anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2 / CRMP5, anti-Ri, ANNA3, anti-N-metil-D-aspartato (NMDA)r.⁷

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA.

En la evaluación diagnóstica del niño con estado epiléptico del Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de Neurología y el Comité de Práctica de la Sociedad de Neurología Infantil clasifica el EE por tipo de crisis y etiología. El tipo de crisis está determinado por el origen de la descarga epiléptica (es decir, focal o generalizada) o si no hay suficiente información disponible, indeterminada o inclasificable.⁸

En una revisión de 2093 niños de 20 estudios de clase III, el EE se atribuyó a una causa sintomática aguda en el 26%, una causa sintomática remota en el 33%, sintomático remoto con precipitante agudo en el 1%, una encefalopatía progresiva en el 3%, estado epiléptico febril en 22% y criptogénico en 15%.⁸

Los trastornos infecciosos o inflamatorios pueden causar convulsiones por afectación directa del SNC, como son meningitis o encefalitis, o por afectación sistémica (es decir, EE sintomático agudo). Las enfermedades sistémicas pueden agravar la epilepsia preexistente al reducir el umbral convulsivo. El Departamento de Neurología Pediátrica de la escuela de medicina de Perelman de la Universidad de Pensilvania refiere que hay mayor tasa de recurrencia del estado epiléptico refractario por causas infecciosas.⁸

La Academia Americana de Neurología describe que si un niño con epilepsia tratado con fármacos anticonvulsivos (FAE) desarrolla un estado epiléptico, es posible que los niveles de FAE sean infraterapéuticos, ya sea porque hubo una respuesta terapéutica a ese nivel o debido a una dosificación inadecuada, incumplimiento o retirada del FAE.⁸

De acuerdo a la Academia Americana de Neurología en un estudio retrospectivo del EER sin etiología identificable dentro de las 48hrs posteriores al ingreso, desarrollado en 13 centros médicos académicos en el 2013, describen las causas más comunes de EER, entre ellas se encuentran encefalitis autoinmune y/o paraneoplásica en un 37%, mientras que las infecciones fueron poco comunes en un 8%, por lo que las causas inmunitarias podrían considerarse como un factor para desarrollar un EESR.²

En un análisis comparativo EER de ciento cincuenta y cuatro niños del Hospital de Niños de Phoenix, la causa sintomática aguda fue significativamente más prevalente en niños con EER. La mayor frecuencia de episodios de EE fue en niños menores de un año (16,8%). El grupo de niños menores de un año incluyó a cinco recién nacidos (3,2%), cuatro niños (2,6%) entre 1 y 3 meses de edad y 17 niños (11,0%) entre 3 meses y 1 año de edad. Una etiología febril predominó en los niños menores de 2 años tanto en el grupo ASE como en el EESR ($p = 0,002$). En los niños mayores de 2 años hubo una frecuencia significativamente mayor de etiologías no provocadas (sintomáticas remotas, sintomáticas progresivas o idiopáticas) ($p = 0,01$). Para la muestra total, las etiologías específicas más comunes dentro del grupo de etiología sintomática aguda fueron alteraciones metabólicas agudas en 13 niños (32,5%) y encefalitis en 10 niños (25%). Otras causas relativamente frecuentes en el grupo sintomático agudo incluyeron traumatismo cerebral (12,5%), accidente cerebrovascular (12,5%) y encefalopatía hipóxica isquémica (10%). El incumplimiento del fármaco representó el 9% de las etiologías sintomáticas agudas. El grupo de etiología sintomática remota incluyó a 21 niños (44,2%) con encefalopatía estática y / o parálisis cerebral y / o retraso grave del desarrollo. Nueve niños (12,8%) tenían una malformación congénita, seis (10,9%) tenían antecedentes de hemorragia intracraneal o accidente cerebrovascular y tres (5,5%) tenían antecedentes de traumatismo cerebral. Los 16 niños restantes en el grupo sintomático remoto tenían antecedente patología neurológica por ejemplo: sinostosis craneal, hidrocefalia, síndrome de Crozon, y síndrome de Cockayne. El grupo de etiología sintomática progresiva incluyó a cuatro niños (30,7%) con un tumor cerebral y tres niños (23,1%) con lipofuscinosis cerioide neuronal. Otras causas sintomáticas progresivas incluyeron enfermedades desmielinizante, el síndrome de Sturge Weber, el síndrome de Rett y la enfermedad de Sandhoff. El grupo idiopático incluyó a 11 niños (36,7%) con crisis de nueva aparición, es decir, presentaban EE como primera manifestación de epilepsia criptogénica. Los otros 19 niños del grupo idiopático tenían un diagnóstico de epilepsia criptogénica, el EE se desarrolló en el transcurso de esto y no se encontró ningún otro desencadenante (los niños con epilepsia y un desencadenante sintomático agudo; como el incumplimiento del fármaco o la patología neurológica subyacente, se colocaron en el grupo sintomático agudo o sintomático remoto, respectivamente).⁹

ABORDAJE DIAGNÓSTICO.

De acuerdo a la evaluación y el tratamiento del estado epiléptico de la Sociedad de Atención Eurocrítica, la presentación clínica del estado epiléptico es la parte primordial, la cual consiste en la presencia o ausencia de síntomas motores, el grado de deterioro del estado de conciencia. Aquellas formas con síntomas motores prominentes y deterioro de la conciencia pueden resumirse como estado epiléptico convulsivo en contraposición a las formas no convulsivas. (EENC).⁴

El parámetro de práctica de la Academia Estadounidense de Neurología aborda la evaluación diagnóstica de un niño con EE informó que los resultados anormales entre los niños que se sometieron a pruebas incluyeron niveles bajos de FAE (32%), anomalías en neuroimagen (8%), desequilibrio hidroelectrolítico (6%), errores innatos del metabolismo (4%), ingestión de sustancias (4%), infecciones del sistema nervioso central (3%) y hemocultivos positivos (3%).⁴

La guía de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos recomienda glucosa capilar en los primeros 2 minutos iniciales, así como glucosa sérica, biometría hemática, gasometría arterial, niveles de electrolitos séricos y niveles de FAE en los primeros 5 minutos.⁹ Las causas rápidamente corregibles del estado epiléptico deben identificarse y tratarse lo antes posible, incluidas hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia. Algunos pacientes pueden requerir pruebas de diagnóstico adicionales que incluyen punción lumbar y otros análisis como (pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, detección de drogas en suero u orina, detección de errores innatos del metabolismo; que se recomienda realizar en la primera hora). En algunos pacientes, se puede considerar realizar anticuerpos específicos o PCR para encefalitis virales o pruebas metabólicas.⁴

La directriz de Neurocritical Care Society estipula que la monitorización del EEG se debe realizar en los primeros 15-60 min después del inicio de la convulsión para evaluar el ENCN, en pacientes que no regresan al nivel basal dentro de los 10 min del cese de las convulsiones o dentro de los 60 min para pacientes en los que se sospecha de convulsiones en curso.⁹ Los primeros hallazgos del EEG pueden predecir el diagnóstico final ya que la mayoría de las convulsiones ocurren en los primeros 30 minutos de registro. En este período de tiempo, la desaceleración generalizada es poco predictiva de convulsiones, mientras que las descargas periódicas lateralizadas tienen una asociación más fuerte. En ausencia de descargas epileptiformes dentro de las primeras 4 horas del EEG, es marcador de resolución del estado epiléptico.¹

Tabla 1. Indicaciones de monitoreo de EEG según el consenso de la Sociedad Estadounidense de Neurofisiología Clínica.⁷

Indicaciones para EEG en el EER y EESR.		
Indicación	Razón fundamental	Nivel de Evidencia
Crisis clínica reciente o EE sin retorno al valor basal > 10 min.	Estado no convulsivo continuo a pesar del cese de la actividad motora 18-50%	Clase I, nivel B
Coma, incluido después de un paro cardíaco.	Convulsiones frecuentes no convulsivas, 20 a 60%	Clase I, nivel B
Actividad epileptiforme o descargas periódicas en el EEG inicial de 30 minutos.	Riesgo de convulsiones no convulsivas, 40 a 60%	Clase I, nivel B
Hemorragia intracraneal que incluye TBI, SAH, ICH.	Convulsiones frecuentes no convulsivas, 20 a 35%	Clase I, nivel B
Sospecha de convulsiones no convulsivas en pacientes con alteración del estado mental.	Convulsiones frecuentes no convulsivas, 10 a 30%	Clase I, nivel B

Electroencefalograma EEG; Hipertensión intracraneal ICH; Hemorragia subaracnoidea de SAH; TBI lesión traumática.⁶

Tabla 2. Criterios de valoración del tratamiento continuo con EEG según el consenso de la Sociedad Estadounidense de Neurofisiología Clínica.⁷

Criterios de valoración del tratamiento continuo con EEG		
Criterio de valoración definido por EEG	Razón fundamental	Nivel de Evidencia
Cese de las convulsiones no convulsivas.	Las convulsiones no convulsivas recurrentes dan como resultado una lesión cerebral continua y empeoran la mortalidad	Clase I, nivel B
Actividad beta difusa	Verifica el efecto de los agentes anestésicos.	Clase IIb, nivel C
Supresión de ráfagas en intervalos de 8 a 20 s	Interrupción de la transmisión sináptica de la actividad eléctrica.	Clase IIb, nivel C
Supresión completa de EEG	Interrupción de la transmisión sináptica	Clase IIb, nivel C

La declaración de consenso de la Sociedad Estadounidense de Neurofisiología Clínica recomienda la monitorización con EEG durante 24 horas, durante toda la duración de la inducción del coma farmacológico para el tratamiento de las convulsiones y 24 horas después del retiro de los fármacos del coma farmacológico.⁴

En una cohorte multicéntrica de niños críticamente enfermos, el 33% de 98 niños que presentaban estado epiléptico refractario tenían convulsiones electrográficas identificadas. La carga general de convulsiones fue alta, con un estado epiléptico electrográfico que se presentó en el 47% de los pacientes con convulsiones identificadas con la monitorización EEG. Además, el 34% de los niños con convulsiones tenían convulsiones exclusivamente con EEG que no se habrían identificado sin la monitorización con EEG.⁴

De acuerdo a la evaluación diagnóstica del niño con estado epiléptico de la Academia Americana de Neurología y el Comité de Práctica de la Sociedad de Neurología Infantil, los estudios de neuroimagen debe realizarse solo después de que el niño esté estable y este controlado el EER o EESR. La TC y la RM pueden detectar cambios focales que pueden ser transitorios o secundarios a una convulsión focal, siendo la RM más sensible. También se han informado cambios en las imágenes ponderadas por difusión (DWI) y en el coeficiente de difusión aparente (ADC) después del EER y EESR en niños sugerentes de edema citotóxico y vasogénico. Además de detectar cambios progresivos como atrofia/esclerosis del hipocampo o atrofia global.⁸

En casos de EE la neuroimagen puede identificar una causa estructural, especialmente para excluir la necesidad de una intervención neuroquirúrgica en niños con EER y NORSE sin antecedentes de epilepsia o en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia continuando en EE.⁸

TRATAMIENTO.

En el estudio de uso fármacos anestésicos en el EE del Departamento de Anestesiología, Medicina de Cuidados Críticos y Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore; se observó que la farmacoresistencia dependiente del tiempo es un problema terapéutico importante en el EER y ESR. La potencia anticonvulsivante de las benzodiazepinas puede disminuir 20 veces en 30 min de convulsiones. La fenitoína y los barbitúricos también pierden potencia, pero más lentamente. Por el contrario, los bloqueadores del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) siguen siendo potentes, incluso en el EER.⁵

Algunos de los agentes más eficaces durante el EER son los bloqueadores de la sinapsis de NMDA o los inhibidores presinápticos de la liberación de glutamato. El tratamiento óptimo para revertir los resultados del tráfico de receptores inducido por convulsiones incluiría al menos dos fármacos: un agonista del receptor GABA (por ejemplo, una benzodiazepina) y un antagonista de NMDAR.⁵

Si el tratamiento se retrasa, es posible que se necesite una terapia triple, la internalización del receptor GABA aumenta con el tiempo (a medida que evoluciona hacia el EESR) de modo que, si se retrasa el tratamiento, un alto porcentaje de receptores GABA sinápticos pueden internalizarse en los endosomas e inactivarse. Como resultado, incluso la estimulación máxima con benzodiazepinas puede no ser capaz de restaurar completamente la inhibición GABAérgica. Además del midazolam y la ketamina, se necesita un tercer fármaco (p. Ej., Un fármaco anticonvulsivo) para potenciar la inhibición en un sitio no benzodiazepínico.⁵

En otro estudio de la fisiopatología del EE de la División de epilepsia y neurofisiología clínica del Departamento de Neurología del Hospital Infantil de Boston de la Facultad de Medicina de Harvard. En una serie de 157 niños con EER un retraso de más de 30 minutos hasta el primer fármaco antiepiléptico se asoció de forma independiente con una peor respuesta al tratamiento, evolucionando a un EESR. En una serie de 182 niños con EE, el uso de varias dosis de benzodicepinas se asoció con un episodio de EER.¹⁰

En el estudio de evaluación diagnóstica del niño con EE de la Academia Americana de Neurología y el Comité de Práctica de la Sociedad de Neurología Infantil, el tratamiento del EE se produce en etapas. Tradicionalmente, estas etapas se han denominado 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea. El control definitivo del EE debe establecerse dentro de los primeros 60 minutos. Todos los pacientes que se presentan con EE necesitan una terapia inicial de emergencia (es decir, 1ª línea) y una terapia de control urgente (es decir, 2ª línea) además de la terapia de mantenimiento, incluso si el EE se controla de inmediato. Por definición, la terapia del EER (es decir, tercera y cuarta línea) está reservada para aquellos que fallan en los primeros 2 FAES administrados.¹¹

Terminación de la incautación del EER.

Tratamiento en Estadio I: Benzodicepinas.

Las directrices basadas en la evidencia tanto del NCCS como de la American Epilepsy Society (AES) recomiendan las benzodicepinas como terapia inicial de elección.¹¹

En el estudio de evaluación diagnóstica del niño con EE de la Academia Americana de Neurología y el Comité de Práctica de la Sociedad de Neurología Infantil, el lorazepam finaliza el EER en un 65% de los casos. En comparación con el diazepam, el lorazepam intravenoso se prefiere farmacológicamente porque es menos soluble en lípidos y sufre una distribución periférica más lenta.¹¹

La AES concluye que el lorazepam y el diazepam intravenosos son eficaces para detener las convulsiones con una duración al menos de cinco minutos (nivel A de evidencia) y que el diazepam rectal, el midazolam intramuscular, el midazolam intranasal y el midazolam bucal son probablemente eficaces para terminar las convulsiones que duran al menos cinco minutos (nivel B de evidencia). Se concluye que hay tres opciones equivalentes de primera línea que incluyen lorazepam intravenoso (0,1 mg/kg/dosis; repetir una vez si es necesario), diazepam intravenoso (0.15-0.2 mg/kg/dosis; repetir una vez si es necesario) y midazolam intramuscular (10 mg para > 40 kg; 5 mg para 13-40 kg; dosis única) (evidencia de nivel A).⁴

Las guías declaran que el cese del EE durante los primeros 10 minutos sin recurrencia en los próximos 30 minutos ocurre en el 72% de los casos en el grupo de diazepam y el 73% del grupo de lorazepam. Se requirió ventilación asistida en el 16% del grupo de diazepam y el 18% del grupo de lorazepam. La única diferencia en los resultados secundarios fue en los pacientes del grupo de lorazepam quienes tienen más probabilidades de ser sedados en comparación con el grupo de diazepam (67% frente a 50%).⁴

La AES menciona que la depresión respiratoria fue el evento adverso más común asociado con el tratamiento anticonvulsivante (nivel A de evidencia) y que no hubo diferencias en la depresión respiratoria entre midazolam, lorazepam y diazepam por cualquier vía de administración (nivel B de evidencia). Un gran ensayo clínico aleatorizado de EE informó que se requiere ventilación asistida en el 16% del grupo de diazepam y el 18% del grupo de lorazepam. Si la convulsión no cesa en los primeros 5-10 min después de la administración inicial de las benzodicepinas, entonces se debe administrar una segunda dosis de benzodicepinas.⁴

En la revisión de la fisiopatología del EE de la división de epilepsia y neurofisiología clínica del Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, publicado en mayo 2019 se analizó que la administración del tratamiento de primera línea más allá de los primeros 10 minutos se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad, mayor uso de infusiones continuas, mayores episodios de EER y EESR, mayores casos de hipotensión. A pesar de este hecho, con frecuencia se producen retrasos importantes en el tiempo de administración. En un estudio retrospectivo de 889 pacientes (625 adultos y 264 niños) con EER aproximadamente el 60% de los pacientes recibieron su primer FAE después de 30 minutos del inicio de las convulsiones y aproximadamente el 25% después de 60 minutos. En una serie de 161 niños con EER de tipo febril la mayoría de los niños experimentaron un retraso significativo en el inicio del tratamiento con una mediana de tiempo desde el inicio de las convulsiones hasta el primer FAE de 30 minutos. En una serie de 81 niños con EER el tiempo medio (p25-p75) transcurrido desde el inicio de la convulsión hasta la administración de FAE fue de 28 (6-67) minutos para el primer FAE, 40 (20-85) minutos para el segundo y 59 (30-120) minutos para el tercer FAE. Estos retrasos son provocados principalmente por pacientes con inicio del EE extra hospitalario, y más del 50% de estos pacientes no reciben ningún FAE hasta su llegada al hospital. El retraso del tratamiento se produce incluso en pacientes con diagnóstico ya conocido de epilepsia quienes deberían tener un pan de rescate.¹⁰

Así mismo el Hospital Pediátrico de Philadelphia describe como factor de riesgo para desarrollar EER y EESR la demora del tratamiento de primera línea, descrito en un estudio de 358 niños; encontrando que la eficacia del midazolam fue significativamente menor cuando el tratamiento se inició 3 horas posterior del inicio de la convulsión y hubo una tendencia menor incluso en una hora. Estos hallazgos pueden explicarse por los datos que indican que el EER conduce a la internalización de los receptores de GABA, lo que hace que las benzodiazepinas sean menos efectivas. Desafortunadamente, la variabilidad en el manejo y los retrasos en el tratamiento son comunes, lo que puede contribuir a peores resultados.¹²

Tratamiento en Estadio II: FAE convencionales de primera línea

La ILAE concluye que las benzodiazepinas pierden efectividad en el EE y son subóptimas para el manejo anticonvulsivo a largo plazo; por lo tanto, los FAE de próxima línea deben solicitarse y administrarse temprano, dentro de los primeros 10 minutos del inicio de las convulsiones. Por lo tanto, la guía de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos recomienda que después de la administración de benzodiazepinas, se debe administrar otro "medicamento de control urgente".¹³

La ILA menciona que el uso simultáneo de un inductor e inhibidor enzimático puede resultar problemático. Esto ocurre con mayor frecuencia cuando se utiliza fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (inductores) junto con ácido valproico (un inhibidor), lo que conduce a niveles de inductores supratrapéuticos y reducciones de las concentraciones del valproato de hasta un 50-75%.¹³

La AES refiere en un metaanálisis el uso de fármacos administrados para el EER a las benzodiazepinas encontrando que la fenitoína tiene menor eficacia del 50% en comparación con el levetiracetam (69%), el fenobarbital (74%) y el valproato (76%).⁴

La fenitoína y la fosfenitoína, (un profármaco que se convierte rápidamente en fenitoína), inhiben los canales de sodio dependientes de voltaje y por lo tanto, reducen la excitabilidad. Es eficaz para la epilepsia focal, pero puede ser ineficaz y empeorar las convulsiones en algunos pacientes con epilepsia generalizada.⁴

La guía del Neurocritical Care Society clasifica la fenitoína y la fosfenitoína como tratamientos apropiados para el estado epiléptico emergente, urgente o refractario con una dosis de carga intravenosa de 20 mg / kg.⁴

La guía de la Sociedad Estadounidense de Epilepsia concluye que no hubo datos suficientes para comparar la eficacia de la fenitoína y la fosfenitoína (nivel U de evidencia), pero que la fosfenitoína se tolera mejor que la fenitoína (nivel B de evidencia) y que, por lo tanto, se prefiere la fosfenitoína en función de la tolerabilidad (aunque la fenitoína es aceptable) (evidencia B de evidencia). Se pueden observar arritmias cardíacas y una reacción cutánea local grave secundaria a la fenitoína, y son menos frecuentes con la fosfenitoína. La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas y puede reducir los niveles de otros fármacos.⁴

El **ácido valproico** es un anticonvulsivo de amplio espectro y se ha informado que es seguro y altamente efectivo para terminar con el EER y EESR.¹³ Modula los canales de sodio, los canales de calcio y el metabolismo del GABA. Es eficaz en el tratamiento de la epilepsia tanto generalizada como focal y puede ser más eficaz en el tratamiento del EE en niños que en adultos. En dos metanálisis recientes, se encontró que el ácido valproico tiene mayor eficacia relativa entre los medicamentos anticonvulsivos típicos de segunda línea. Por ejemplo, un metaanálisis de fármacos administrados para el EER a las benzodiacepinas encontró que el valproato tenía mayor eficacia (78%) que la fenitoína, el fenobarbital y el levetiracetam. El valproato se puede administrar rápidamente por vía intravenosa y se clasifica como "emergente", "urgente" o medicación "refractaria" para el EE según la directriz de la Neurocritical Care Society a una dosis de carga intravenosa de 20-40 mg / kg. La directriz de la American Epilepsy Society recomienda una dosis de ácido valproico de 40 mg / kg. Los eventos adversos son poco frecuentes con la administración intravenosa, pero incluyen hipotensión, trombocitopenia, pancitopenia, disfunción plaquetaria, reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis e hiperamonemia. También hay una advertencia de recuadro negro de la Administración Federal de Drogas para hepatotoxicidad, que es más alta en niños menores de dos años, que reciben polifarmacia anticonvulsivante y/o se sospecha que padecen trastornos mitocondriales o metabólicos. El valproato es un potente inhibidor de las enzimas hepáticas y puede elevar los niveles de otros fármacos.⁴

El **fenobarbital** es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA y está indicado por las guías de la Neurocritical Care Society como un medicamento para el estado epiléptico "emergente", "urgente" o "refractario". La dosis de carga intravenosa típica es de 20 mg / kg, con 5 a 10 mg / kg adicionales si es necesario. Un metaanálisis reciente de fármacos administrados para el EER a las benzodiacepinas encontró que el fenobarbital es eficaz en el 74% de los pacientes. El fenobarbital es sedante y puede provocar depresión respiratoria o hipotensión; si no hay una vía aérea artificial. El fenobarbital es un potente inductor de las enzimas hepáticas y puede reducir los niveles de otros fármacos. Tiene una vida media de hasta 72 h y puede ser más prolongada en pacientes con disfunción hepática.⁴

El **levetiracetam**, no es metabolizado por el citocromo p450 en el hígado y por lo tanto, está libre de interacciones medicamentosas con otros FAE. Su farmacocinética no se ve influenciada por el uso concomitante de otros FAE, ni influye en las concentraciones séricas de otros FAE, por lo que es una opción adecuada para los pacientes que ya reciben un FAE.¹⁴

En una revisión clínica del EE y una actualización de las estrategias de manejo actuales en el EESR del departamento de neurología, escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU. En mayo del 2017. El levetiracetam demostró la misma eficacia para yugular el EER en comparación con lorazepam; en un metaanálisis reciente demostró una actividad similar en el EER a las benzodiacepinas (68,5% de efectividad relativa) en comparación con fenitoína (50,2%), fenobarbital (73,6%) y ácido valproico (75,7%).¹

El mecanismo de acción se une a una glicoproteína de la vesícula presináptica y reduce la liberación de neurotransmisores. Estudios retrospectivos y observacionales limitados han informado el cese de las convulsiones en algunos pacientes con levetiracetam en dosis de carga intravenosa de 20-60 mg/kg, con una dosis de carga de 60 mg/kg recomendada por la AES. Un metaanálisis de fármacos administrados para el estado epiléptico convulsivo refractario a las benzodiacepinas encontró que el levetiracetam es eficaz en el 69% de los pacientes.⁴

La Universidad Johns Hopkins describe a las nuevas generaciones de FAE de amplio espectro con menos efectos adversos como alternativas prometedoras que pueden reducir el uso de anestésicos (por ejemplo, topiramato o lacosamida). En un estudio de EER, las convulsiones terminaron en el 71% de los pacientes dentro de las 72 horas y en el 9% dentro de las 24 horas posteriores a la administración de topiramato.⁵

Tratamiento en Estadio III: cese de las convulsiones para el EER y EESR.

La guía de la Neurocritical Care Society indica que las opciones apropiadas para el manejo del EER incluye administrar un bolo de un medicamento de control "urgente" no utilizado y luego proceder a la inducción del coma farmacológico si las convulsiones persisten, o pasar directamente a la inducción del coma farmacológico.⁴

La dosificación de **midazolam** suele implicar una dosis de carga inicial de 0,2 mg/kg seguida de una infusión de 0.05 a 2 mg/kg/hora titulada según sea necesario para lograr la supresión clínica o electrográfica de las convulsiones o la supresión en el EEG, la velocidad de infusión sin una dosificación de bolo adicional dará lugar a un aumento muy lento de los niveles séricos, lo que no es coherente con el objetivo de una rápida terminación de las convulsiones.⁴

En una revisión clínica del EE y una actualización de las estrategias de manejo actuales en el EESR, se prefirió el uso de **propofol**, un agonista de GABA y antagonista del receptor de NMDA, debido a sus propiedades altamente lipofílicas, generando gran volumen de distribución, permitiendo un desplazamiento rápido para facilitar el examen neurológico. En pacientes con hipotensión con o sin propofol, el midazolam es una alternativa; sin embargo, en sí mismo se asocia con hipotensión en el 40% de los pacientes y puede presentar taquifilaxia o acumulación de fármaco que da lugar a una sedación prolongada. La supresión adecuada en el EEG puede ser difícil de lograr con un solo agente anestésico.¹¹

En ese mismo estudio refieren reservar al **pentobarbital** típicamente para casos de EER y a la combinación del propofol con midazolam para el EESR. La infusión de pentobarbital puede producir hipotensión profunda, depresión cardiorrespiratoria, acidosis metabólica e inmunosupresión, que pueden superar cualquier beneficio potencial del fármaco. En una revisión sistemática de los resultados en EER y EESR, la infusión de barbitúricos logró el control de las convulsiones en el 64%, pero se asoció con una ventilación mecánica prolongada y un aumento de la mortalidad. No está claro si los peores resultados se deben a la terapia y sus complicaciones, o si el EESR se asocia con una enfermedad más grave.¹¹

El uso de FAE en infusión continua frecuentemente requiere ventilación asistida y monitorización cardiovascular avanzado. Es posible que se requieran agentes vasoactivos debido a la hipotensión diastólica y a la depresión cardiopulmonar relacionadas con estos agentes.¹¹

Terapias alternativas para el EER y EESR.

Ketamina

El uso de la ketamina sobre el control del EER y EESR del Departamento de Neurología y Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Virginia, Charlottesville, la ketamina es un anestésico intravenoso para la terminación definitiva de las convulsiones en EESR, modula los receptores GABA y actúa como un antagonista del receptor NMDA. Existen varios informes de casos que sugieren una tasa de éxito global de hasta el 56% en el EER. En estos estudios, se utilizó una mediana de cinco FAE antes de la infusión de ketamina. La ausencia de depresión cardiovascular

con ketamina es atractiva en pacientes que reciben politerapia; sin embargo, puede asociarse con hipertensión en la mayoría de los casos.¹ La ketamina es más eficaz en el tratamiento del EER, en comparación con el EE temprano, puede permitir la reducción de otros agentes anestésicos y evitar episodios hipotensivos graves.¹⁵

Anestésicos inhalados

El isoflurano y el desflurano son anestésicos halogenados inhalados con uso informado en el EE de acuerdo a la ILAE. La capacidad para terminar rápidamente la actividad convulsiva y lograr la supresión del EEG mediante la titulación del fármaco sin complicaciones se sugiere en series de casos anteriores; sin embargo, su uso generalizado es limitado. Los efectos secundarios son frecuentes y potencialmente mortales, como hipotensión grave, íleo paralítico y la maquinaria necesaria para administrar el fármaco no es práctica en la mayoría de las UCI. Un informe de casos reciente sugiere la eficacia del isoflurano en combinación con hipotermia leve para el EESR; sin embargo, la seguridad de los anestésicos inhalados requiere ensayos más grandes.¹³

Fármacos Antiepilépticos Nuevos y en Fase de Investigación en el EER y EESR.

Brivaracetam

El brivaracetam ha recibido la aprobación en 2016 en los Estados Unidos y Europa como terapia adyuvante para las convulsiones parciales con posible aplicación al tratamiento del EE. Es un nuevo ligando de la proteína de vesícula sináptica 2A (SV2A) que tiene una afinidad de 10 a 20 veces mayor en comparación con el levetiracetam, con una entrada y un inicio de actividad más rápidos en el SNC. Ha demostrado potentes propiedades anticonvulsivas, actuando sinérgicamente con ketamina y benzodiazepinas en el EER.¹³

Alopregnanolona

La alopregnanolona es un neurosteroido que modula los receptores GABAA tanto en sitios sinápticos como extrasinápticos, aumentando la inhibición neuronal tónica. Su eficacia en el tratamiento del EESR se ha demostrado en estudios de casos en humanos, lo que permite eliminar con éxito los anestésicos tanto en adultos como en niños.¹³

Tratamientos adicionales para el EESR de acuerdo a la ILAE.

a. Tratamientos no quirúrgicos

Inmunoterapia

La inmunoterapia en el EESR, incluso en ausencia de cualquier enfermedad inmunológica identificable, puede ser razonable en casos seleccionados. De interés continuo en la investigación, la inflamación cerebral es un proceso patológico importante en el EER que exacerba el daño neuronal y contribuye a la epileptogénesis. A pesar de que muchos casos de NORSE y EESR siguen siendo criptogénicos, la inmunoterapia puede ofrecerse empíricamente para el tratamiento de encefalitis paraneoplásica o autoinmunitaria oculta u otros trastornos inflamatorios.¹³

Si se administra, el tratamiento generalmente se comienza con dosis altas de esteroides (1gr de metilprednisolona IV durante 3-7 días). Si no hay respuesta a los corticosteroides, se puede emplear plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas durante 3-5 sesiones o dosis. En un paciente con alta sospecha de enfermedad inflamatoria subyacente, con una respuesta parcial a la inmunoterapia, se sugiere continuar con dosis de mantenimiento de prednisona o inmunomoduladores como rituximab o ciclofosfamida.¹³

Dieta cetogénica

Una dieta cetogénica (proporción 4:1 de grasas, carbohidratos y proteínas) tiene efectos tanto anticonvulsivos como antiinflamatorios, lo que la convierte en un complemento atractivo de los FAE. En una serie de 10 pacientes con EESR tratados con dieta cetogénica, nueve pacientes lograron cetosis y yugular el EESR en una mediana de 3 días. Un metaanálisis reciente de 12 estudios en los que participaron 270 pacientes con epilepsia de difícil control demostró una eficacia combinada del 42%; sin embargo, el cumplimiento fue bajo. La cetosis adecuada se evalúa midiendo las cetonas en orina y sangre.¹³

Hipotermia

La hipotermia terapéutica ha sido durante mucho tiempo un tratamiento atractivo para la lesión cerebral, debido a un amplio espectro de actividad que incluye una reducción de la inflamación, la tasa metabólica cerebral, el estrés oxidativo y el edema cerebral. Los primeros modelos del EER demostraron propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras. Desde entonces, se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que compara la hipotermia (objetivo, 32-34°C durante 24 horas) con el tratamiento médico estándar. En el estudio de 270 pacientes, la tasa de progresión a EESR confirmada por EEG en el primer día fue menor en el grupo de terapia de hipotermia. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en los resultados a los 90 días. Algunos neurointensivistas creen que el efecto de la hipotermia es de corta duración y deben usarse con precaución a la luz de los numerosos efectos adversos asociados con el enfriamiento sistémico y la eficacia poco clara.¹³

Terapia Electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva rara vez se usa en el manejo de EESR. Esto es el resultado de la falta de datos que respalden su uso, la disponibilidad limitada en la UCI y la inexperiencia general de la mayoría de los neurointensivistas. Una revisión sistémica reciente de la terapia electroconvulsiva para EER se identificó 14 estudios retrospectivos que incluyeron un total de 19 pacientes. La revisión encontró una reducción de las convulsiones en un 57.9%, pero destacó la baja calidad de la evidencia en la literatura actual.¹³

b. Papel de la evaluación y el tratamiento quirúrgico en el EESR.

Cuando los FAE no controlan el EESR, se debe considerar la evaluación quirúrgica. En pacientes con una lesión estructural etiológica conocida, se recomienda una consulta neuroquirúrgica temprana; sin embargo, en ausencia de tales lesiones, el tratamiento quirúrgico es un desafío. Se desconoce el momento óptimo para la cirugía, pero algunos autores han sugerido que la evaluación es apropiada después de 2 semanas de tratamiento médico fallido.¹³

La determinación de la focalidad epileptogénica en el EEG suele ser el primer paso diagnóstico. Las descargas o convulsiones epileptiformes laterales y focales sugieren un objetivo cortical, mientras que las anomalías regionalizadas y generalizadas más grandes sugieren un foco convulsivo más profundo o una lesión difusa o multifocal. Se recomienda la resonancia magnética

de alta resolución con y sin contraste en todos los pacientes con EESR, cuando sea posible. Los hallazgos comunes incluyen edema perictal e hiperintensidades ponderadas en T2. Las lesiones por imágenes ponderadas por difusión pueden revertirse, mientras que los cambios persistentes significan daño neuronal irreversible y gliosis. Si los estudios de diagnóstico no invasivos sugieren una lesión quirúrgica, es necesaria la colocación de una rejilla de EEG subdural para definir aún más el objetivo y mapear las regiones cerebrales elocuentes.¹³

a. Terapias de estimulación eléctrica

La colocación de un estimulador del nervio vago se ha descrito en el tratamiento del EESR tanto en niños como en adultos. Es atractivo por su efecto tónico y generalizado, al tiempo que evita la instrumentación intracraneal. Una revisión sistemática reciente identificó 17 estudios que describían a 28 pacientes y encontró que el estimulador del nervio vago es potencialmente eficaz en el EESR, pero con una respuesta pobre. La estimulación cerebral profunda y la neuroestimulación sensible pueden ser temas de interés futuro, pero actualmente no se puede dar ninguna recomendación para su uso.¹³

b. Resección focal y transección subpial

En los adultos, se puede considerar la resección focal y las transecciones subpiales múltiples, si se identifica un objetivo cortical separado de las regiones cerebrales elocuentes. Es el tema de varios informes de casos, pero se desconoce la prevalencia exacta de estas cirugías.¹³

OBJETIVOS DE LA SUPRESIÓN DEL EEG EN EL ESTADO EER y EESR.

En una revisión clínica del EE y una actualización de las estrategias de manejo en el EESR del Departamento de Neurología, Escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU. Define que en presencia de convulsiones persistentes o descargas epileptiformes continuas, es razonable considerar la supresión a una ráfaga de actividad de EEG (<2 segundos de duración) cada 10 a 20 segundos y continuar esa profundidad durante 12 a 48 horas antes de iniciar una destete anestésico.¹

De acuerdo a los lineamientos para la evaluación, manejo del EE y de las guías sobre el EE de la Sociedad de Atención Eurocrítica. La duración de la monitorización del EEG debe ser de al menos 48 horas después de la lesión cerebral aguda en pacientes comatosos y 24 horas después del cese de las crisis electrográficas o durante los ensayos de destete del FAE.⁷

Así mismo menciona que después de la terminación de la convulsión, los anestésicos generales no garantizan la ausencia de recaídas. Hasta el 15% de los casos del EE se convierten en EESR, típicamente diagnosticados con recurrencia de la actividad ictal cuando se titulan los fármacos anestésicos.² Se recomienda que los hallazgos de EEG, más no los niveles séricos del fármaco, guíen la terapia.⁷

SEGUIMIENTO Y MANEJO DE COMPLICACIONES

Los efectos adversos indirectos de la sedación prolongada son causa de morbilidad y mortalidad significativas en el EER y EESR, de acuerdo a lo demostrado en el artículo previo.¹

En el estudio del algoritmo terapéutico del EE de la Unidad de Cuidados Intensivos de Australia del 2015 declara que lo más preocupante para los Neurointensivistas es que la inmunosupresión de la terapia anestésica aumenta el riesgo de infección nosocomial tres veces más, como infecciones del tracto respiratorio.³ La inmovilidad prolongada aumenta además el riesgo de tromboembolia venosa, íleo paralítico y la formación de úlceras por decúbito.²

Las complicaciones del EER de acuerdo a la Academia Americana de Neurología se encuentra la Neumonía asociada a la ventilación mecánica (P 0.18), disfunción respiratoria (P 0.121), necesidad de vasopresores (P 0.033), acidosis severa (P 0.035), falla renal (P 0.999), falla hepática (P. 0.558), disfunción miocárdica (P 0.260), tromboembolia pulmonar (P 0.205), infecciones de vías urinarias (P 0.165), trombocitopenia menor de 100 000 (P 0.098), hipernatremia mayor de 150mmol/L (P0.312), hiponatremia menor de 130mmol/L (P0.216).²

En la revisión de la fisiopatología del EE convulsivo de la división de epilepsia y neurofisiología clínica del Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, publicado en mayo 2019 menciona que el tratamiento del EER y EESR sigue siendo un desafío terapéutico que conlleva una mortalidad del 27% y una alta morbilidad. A pesar del tratamiento, muchos pacientes terminan con daño cerebral permanente, especialmente en el sistema límbico, lo que resulta en pérdida de memoria, disfunción cognitiva.² Además de la esclerosis hipocámpal que consiste en una pérdida de neuronas en el núcleo dentado y la capa piramidal del hipocampo con gliosis variable.¹⁰

En un estudio del manejo del EER del Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Pediátrico de Philadelphia de la escuela de medicina de la Universidad de Pensilvania se analiza que la morbilidad y la mortalidad están relacionadas en gran medida con la etiología del EER. Los niños con EE febril o EE relacionado con la epilepsia tienen una mortalidad de 0-2%, mientras que los niños con EER sintomático agudo tienen una mortalidad de 12-16%. La mortalidad también puede ser mayor en los niños más pequeños, aunque esto puede estar relacionado con la alta incidencia de infecciones del SNC que causan estado EER en este grupo. En un estudio prospectivo de niños con EER, se encontró que el 9% de los sobrevivientes tienen nuevos déficits neurológicos y casi todos ocurrieron en niños con lesiones neurológicas agudas o progresivas. Además, los niños más pequeños tenían más probabilidades de tener nuevos déficits neurológicos (29% menores de un año y 6% mayores de tres años), aunque esto se relacionó con la mayor incidencia de etiologías sintomáticas agudas en niños más pequeños. De los niños sin epilepsia previa, el 30% tuvo convulsiones posteriores. El resultado puede depender, al menos en parte, de la duración del EE, siendo este EER o EESR.¹⁰

En el estudio de definición y clasificación del estado epiléptico del Departamento de Neurología, de Austria, se concluye que el EER y EESR se asocia con una mayor mortalidad y morbilidad (tanto nuevos déficits neurológicos como epilepsia posterior) en comparación con los episodios de estado epiléptico abortados por los dos anticonvulsivos iniciales. La recurrencia del EER es del 3-67% de los niños y es rara con etiologías febriles o idiopáticas, pero es común con etiologías sintomáticas agudas o progresivas. Dado que la mayoría de los episodios del EE comienzan fuera del hospital, es importante que los niños con epilepsia que han tenido un episodio de EER o EESR tengan planes de manejo fuera del hospital y medicamentos de rescate disponibles para evitar la progresión del EE.¹³

3. MARCO TEÓRICO

3.1 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se realiza este estudio a fin de comparar los datos demográficos, las características clínicas, etiología, hallazgos de electroencefalograma del EER, EESR y con ello describir la respuesta al tratamiento para poder determinar los factores asociados al EER y EESR, además con ello determinar los predictores de resultados a corto plazo en la terapia intensiva y a largo plazo, así como su pronóstico, permitiendo a su vez menor tasa de reingresos y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes. Hay pocos estudios al respecto sin embargo en una revisión de 26 episodios de EER (identificado a partir de una muestra consecutiva de 83 episodios de EER en 74 pacientes atendidos en la Universidad de Columbia), Mayer et al. encontraron que los factores de riesgo significativos para desarrollar un EER y EESR es el ENCN y las convulsiones motoras focales al inicio, consideradas de mayor gravedad.¹⁶

Esta serie cuenta con el antecedente del análisis del Hospital de Niños de Phoenix donde se enfoca a subrayar la importancia de los determinantes demográficos y clínicos del resultado, es decir, la edad al ingreso, la duración de la convulsión, la etiología y el tipo de convulsión. Debido a que se encontró que la edad al ingreso varía con la etiología y la etiología está asociada con la duración de la convulsión, además del tipo de convulsión (es decir, NCSE), sigue siendo difícil determinar cuál es el principal determinante del resultado. De hecho, existe una gran cantidad de datos contradictorios sobre qué factores de riesgo juegan el papel más prominente en el resultado (Logroscino et al., 1997; Sahin et al., 2001; Koul et al., 2002; Logroscino et al., 2002; Mayer et al., 2002; Kwong et al., 2004; Logroscino et al., 2005; Maegaki et al., 2005; Rossetti Maegaki et al., 2005; Holtkamp et al., 2005). Un estudio reciente concluyó que la gravedad del estado y la duración reflejan más el daño subyacente y no necesariamente se deben a la demora en el tratamiento (Chin et al., 2004). Nuestros hallazgos apoyan el concepto de que la etiología es un determinante importante del resultado. Además, existe la sugerencia de que un régimen de tratamiento más agresivo puede influir en el resultado. Se requiere un ensayo de tratamiento aleatorizado en niños, que analice el tiempo de la administración del primer FAE y diferentes paradigmas de tiempo de tratamiento, para determinar a claramente esto como factor de riesgo.¹⁷

En un análisis comparativo de EER de ciento cincuenta y cuatro niños del Hospital de Niños de Phoenix, 94 pacientes ósea el 61% tenían EER y 60 (39.0%) tenían EESR. Los antecedentes familiares de convulsiones, da una mayor puntuación de frecuencia de convulsiones, mayor número de FAE, el ENCN y convulsiones focales o electrográficas de manera inicial se asociaron con más eventos de EER, mayor riesgo de progresión hacia el EESR mediante análisis univariado.⁹

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia y factores asociados en el estado epiléptico refractario y superrefractario en pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

Determinar la incidencia y factores asociados en el estado epileptico refractario y súper refractario en el área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 2015 a mayo de 2021.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN

1. Describir el panorama epidemiológico.
2. Describir el tratamiento inicial y el abordaje diagnóstico.
3. Investigar las complicaciones asociadas al tratamiento.
4. Determinar los días de ventilación mecánica, el tiempo de estancia en UTIP y el tiempo de estancia hospitalaria.
5. Evaluar la sobrevida e identificar secuelas en la población de estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, ambispectivo, retrocolectivo y unicéntrico, que tomara como base a los pacientes con estado epiléptico refractario y super refractario en el área de de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero de 2015 a mayo de 2021.

6.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se incluirán a pacientes con diagnóstico de estado epiléptico refractario y super refractario en el área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez con una edad de 1 mes a 18 años de edad en el periodo comprendido de enero de 2015 a mayo del 2021.

6.3 CRITERIOS

6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes entre el rango de edad de 1 mes a 18 años de edad con diagnóstico de estado epiléptico refractario y súper refractario en el área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que no cuente con expediente clínico completo.
- Paciente con alta voluntaria sin poder completar tratamiento.

6.4 MARCO MUESTRAL

Se selecciono a todos los pacientes con diagnóstico de estado epiléptico refractario y super refractario en el área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo descrito, que comprende 5 años.

6.4.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se obtendrá por conveniencia por el periodo establecido de los pacientes que se encuentren registrados con diagnóstico de estado epiléptico refractario y super refractario en el área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN TIPO VARIABLE
Estado Epiléptico Refractario y Súper refractario.	El Estado Epiléptico Refractario se describe en las primeras dosis de benzodiazepinas y una medicación anticonvulsiva adicional de primera línea. Si las convulsiones no se pueden terminar con el uso de un anestésico intravenoso además de las benzodiazepinas y los anticonvulsivos estándar, la condición se denomina estado epiléptico súper-refractario.	Se buscó en el expediente clínico el tiempo de duración del estado epiléptico, el tiempo de administración, línea de tratamiento establecida, dosificación el empleo de fármacos anticonvulsivantes.	Nominal
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Corroborar en el expediente clínico la edad del paciente por medio de su acta de nacimiento o CURP.	Numérica continua
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Corroborar en el expediente clínico el sexo del paciente por medio de su acta de nacimiento o CURP.	Nominal
Factor desencadenante	Situación específica que pone en marcha un proceso o que causa un resultado particular.	Se buscó en el expediente clínico la causa de las crisis convulsivas.	Nominal
Condición médica previa	Estado de salud preexistente.	Se buscó en el expediente clínico el estado de salud previo.	Nominal
Estado Nutricional	El resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria y otros nutrientes esenciales, y	Se buscó en el expediente clínico el estado de nutricional previo.	Nominal

	secundariamente, el resultado de una gran cantidad de determinantes en un espacio dado representado por factores físicos, genéticos, biológicos, culturales, psico-socio-económicos y ambientales.		
Días de estancia intrahospitalaria	Promedio de días de estancia intrahospitalaria.	Se busco en el expediente el número de días de hospitalización.	Numérica continua
Tratamiento de 1ra, 2da, 3ra y 4ta línea	Escalafón de tratamiento de acuerdo a la ILAE.	Se buscó en el expediente el escalafón de tratamiento.	Numérica discreta
Etiología	Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de las enfermedades.	Se buscó en el expediente el origen del estado epiléptico.	Nominal
Complicaciones del tratamiento	Resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento.	Se buscó en el expediente las consecuencias asociadas a la propia enfermedad o tratamiento.	Nominal
Estudios de imagen como Tomografía cerebral o Resonancia magnética cerebral	TAC. Equipo de diagnóstico clínico que, por una técnica basada en rayos X, permite la reconstrucción de imágenes de cortes transversales (perpendiculares al eje más largo) del cuerpo de un paciente en un plano determinado. RMN. Técnica que consiste en la obtención de imágenes detalladas de órganos y tejidos internos a través de la utilización de campos magnéticos utilizando grandes imanes, ondas de radio-frecuencia y una computadora para la producción de las imágenes.	Se busco en el expediente reporte oficial de tomografía y resonancia magnética de cráneo.	Nominal
Electroencefalograma	Registro y evaluación de los potenciales eléctricos generados por el cerebro y obtenidos por medio de electrodos situados sobre la superficie del cuero cabelludo.	Se busco en el expediente reporte oficial de electroencefalograma.	Nominal
Condición de egreso hospitalario	Implica siempre la conclusión del período de hospitalización y la desocupación de una cama de hospital, ya sea por alta o fallecimiento.	Se buscó en el expediente condición de alta hospitalaria, en hoja de egreso por mejoría, o certificado de defunción.	Nominal

6.6 TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se elaboro un protocolo de investigación y una hoja de recolección de datos que contiene las variables de interés.
- Se identificó a los pacientes con diagnóstico de estado epiléptico refractario y super refractario, en el censo del área de bioestadística y el libreta de ingresos del servicio de Utip.
- Se solicitaron los expedientes al archivo clínico.
- Revisión de expedientes clínicos.
- Registro de variables y tabulación en el programa Microsoft Excel.
- Se utilizara para la evaluación el análisis y realización de los grñaficos el programa SPSS.

6.7 RECURSOS

6.7.1 RECURSOS HUMANOS

- Responsable: Elizabeth Gómez Ureña, Medico Residente de 2do año de Medicina Crítica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Asesor de Tesis: Dra. Maribelle Hernández Hernández. Médico Adscrito de Medicina Crítica Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6.7.2 RECURSOS MATERIALES

- Expediente clínico, hoja de recolección de datos, computadora con paquete de office y programa SPSS, hoja blancas, bolígrafos, conexión a internet, reportes de Electroencefalograma, Tomografía computarizada y Resonancia magnética cerebral.

6.7.3. RECURSOS FINANCIEROS

- Financiado en su totalidad por el responsable de tesis quien se hará cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo a lo estipulado por la Ley General de Salud (Título quinto. Investigación para la Salud. Capítulo Único), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y por los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Acorde al Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este tipo de estudio se clasificacomo “Investigación Sin Riesgo “. Debido a que se trata de un estudio descriptivo y la unica intervención es revisión de expedienteas clínicos, sin riesgo para el paciente. Este estudio no requiere de firma de Consentimiento Informado por parte de los sujetos participantes.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y dependiendo de su normalidad, corroborada por la **prueba de Shapiro-Wilk**, se describieron con media y desviación estándar, en caso de ser paramétricas, o con mediana y rangos intercuantilares, en caso de ser no paramétricas.

De igual manera, tomando en cuenta la normalidad, se hizo un análisis bivariado para las variables cuantitativas por medio de **t de Student o U de Mann-Whitney**, según correspondiera.

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes, mientras que para su análisis bivariado se utilizó la **prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher**, dependiendo del número de eventos recopilados.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el **método actuarial de Kaplan-Meier** y las diferencias fueron calculadas con la **prueba de Log-rank**.

El análisis de los factores de riesgo se realizaron por medio de modelos de **regresión de Cox para la predicción de mortalidad**. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 124 episodios de estado epiléptico, de los cuales, el 19.3% EESR, mientras que el 80.7% fueron EER.

En cuanto a las características demográficas se pudo observar que la mediana de edad fue de 4 años y que el género masculino tuvo mayor frecuencia de aparición con 65.3%; en el análisis bivariado no se encontraron diferencias en estas variables al comparar entre los que tuvieron estado EER y EESR. Los signos vitales se encuentran descritos en la tabla 3 y de igual manera, no se encontraron diferencias entre ellos, a excepción de la tensión arterial diastólica, la cual fue menor en los pacientes con EESR (48 mmHg vs 60 mmHg; $p=0.03$). De igual manera, se describió y comparó el estado nutricional, en donde se encontró que el 36.3% perteneció al grupo nutricional normal, mientras, que el 22.6% tuvo desnutrición leve, el 8.1% desnutrición moderada, el 14.5% desnutrición grave y el 18.5% tuvo obesidad. Al comparar entre grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La mediana de días de hospitalización fue de 10 días, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos, pero con una tendencia a tener estancias mayores en el grupo de estado epiléptico superrefractario ($p=0.09$). La mediana de días en terapia intensiva fue 10 días, sin encontrarse diferencias entre los grupos. Por último. La mortalidad global fue de 6.4%, siendo significativamente mayor en el grupo de EESR (16.7% vs 4%; $p=0.04$). El resto de los detalles de la descripción demográfica se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de características basales en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Edad (años) Mediana (RIC)	4(1-10)	3.5(2-10)	4(1-10)	0.99
Femenino n(%)	43 (34.7)	8(33.3)	35(35)	0.87
Masculino n(%)	81 (65.3)	16(66.7)	65(65)	
Frecuencia cardiaca (lpm) Mediana (RIC)	120(100-139)	126(100-147)	120(100-136)	0.51
Frecuencia respiratoria (rpm) Mediana (RIC)	25(22-32)	25(21-31)	25(22-32)	0.60
Tensión arterial sistólica (mmHg) Mediana (RIC)	95(85-106)	91(80-99)	95(88-108)	0.16
Tensión arterial diastólica (mmHg) Mediana (RIC)	60(44-67)	48(41-62)	60(46-69)	0.03
Temperatura (°C) Mediana (RIC)	37(36.5-38)	37(36.1-38)	37(36.5-38)	0.34
Saturación de O ₂ (%) Mediana (RIC)	98(91-99)	96(92-99)	98(91-99)	0.82
Estado nutricional normal n(%)	45(36.3)	8(33.3)	37(37)	0.73
Desnutrición leve n(%)	28(22.6)	6(25)	22(22)	0.75
Desnutrición moderada n(%)	10(8.1)	2(8.3)	8(8)	1
Desnutrición grave n(%)	18(14.5)	3(12.5)	15(15)	1
Obesidad n(%)	23(18.5)	5(20.8)	18(18)	0.74
Días de hospitalización Mediana (RIC)	10 (5-20)	14 (6-30)	10(4-19)	0.09
Días en terapia intensiva Mediana (RIC)	10 (4-19)	10 (5-22)	10 (4-16)	0.44
Muerte n(%)	8 (6.4)	4(16.7)	4(4)	0.04

Del total de la población, solo el 15.3% no tuvo alguna condición médica previa y dentro de las enfermedades más comunes se encontraron: epilepsia focal (27.4%), epilepsia parcial (17.7%), síndrome de West (9.7%), encefalitis viral (8.1%) y leucemia linfoblástica aguda (3.2%). Al realizar el análisis bivariado, no se encontraron diferencias entre los pacientes con estado epiléptico refractario y superrefractario. El resto de los detalles se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de condiciones médicas previas en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Previamente sano n(%)	19(15.3)	5(20.8)	14(14)	0.40
Cardiopatía previa n(%)	3(2.4)	0	3(3)	1
Leucemia linfoblástica aguda n(%)	4(3.2)	1(4.2)	3(3)	0.58
Retinoblastoma n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome hemofagocítico n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Ependimoma n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Linfoma n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Craneofaringioma n(%)	5(4)	1(4.2)	4(4)	1
Rabdomiosarcoma n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Epilepsia focal n(%)	34(27.4)	6(25)	28(28)	0.76
Displasia cortical n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Parálisis del III nervio craneal n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Epilepsia parcial n(%)	22(17.7)	3(12.5)	19(19)	0.56
Atrofia cortical n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Síndrome de West n(%)	12(9.7)	2(8.3)	10(10)	1
SIAHD n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Epilepsia criptogénica n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Enfermedad de Huntington n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome de Waardenberg n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Astrocitoma n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Encefalopatía hipóxica n(%)	4(3.2)	0	4(4)	1
Epilepsia refractaria n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Hidrocefalia n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Síndrome de Lennox-Gastaut n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Evento vascular cerebral n(%)	6(4.8)	1(4.2)	5(5)	1
Síndrome de Down n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Encefalitis viral n(%)	10(8.1)	1(4.2)	9(9)	0.68
Invaginación intestinal n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome piramidal n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome de encefalopatía posterior reversible n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome de Sturge-Weber n(%)	4(3.2)	1(4.2)	3(3)	0.58
Esclerosis tuberosa n(%)	3(2.4)	0	3(3)	1
Hamartoma n(%)	3(2.4)	0	3(3)	1
Rabdomioma n(%)	3(2.4)	0	3(3)	1
Síndrome de Bartter n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome de Rasmussen n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Lisencefalia n(%)	3(2.4)	1(4.2)	2(2)	0.47
Enfermedad renal crónica n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Lupus eritematoso n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Síndrome de Miller-Dicker n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19

La mayoría de los pacientes tuvieron alguna secuela (62.1%), y dentro de las más comunes encontramos: retraso en el neurodesarrollo (20.2%), traqueostomía (15.3%), discapacidad intelectual moderada (15.3%), gastrostomía (11.3%) y discapacidad intelectual severa (9.7%). En el análisis bivariado no se encontraron diferencias significativas en cuanto a alguna de las secuelas en el estado epiléptico refractario y superrefractario, tal y como se detalla en la tabla 5.

Tabla 5. Descripción de secuelas en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Presencia de secuelas n(%)	77(62.1)	17(70.8)	60(60)	0.32
Estado vegetativo persistente n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Traqueostomía n(%)	19(15.3)	5(20.8)	14(14)	0.40
Alteraciones de la deglución n(%)	7(5.6)	2(8.3)	5(5)	0.62
Gastrostomía n(%)	14(11.3)	5(20.8)	9(9)	0.10
Retraso en el neurodesarrollo n(%)	25(20.2)	4(16.7)	21(21)	0.78
Discapacidad intelectual moderada n(%)	19(15.3)	5(20.8)	14(14)	0.40
Discapacidad intelectual severa n(%)	12(9.7)	0	12(12)	0.12
Secuelas neurológicas motrices n(%)	7(5.6)	2(8.3)	5(5)	0.62
Infarto cerebral n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Parálisis cerebral infantil n(%)	8(6.4)	1(4.2)	7(7)	1
Enfermedad por reflujo gastroesofágico n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Síndrome de apnea obstructiva del sueño n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Hidrocefalia n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Hipoacusia n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Parálisis de Todd n(%)	4(3.2)	0	4(4)	1
Estenosis subglótica n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Encefalopatía epiléptica n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Trastorno de la conducta n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Desprendimiento de retina n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Lesión renal n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Encefalitis n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Trastorno del lenguaje n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.5
Disfagia n(%)	6(4.8)	1(4.2)	5(5)	1
Ataxia extrapiramidal n(%)	6(4.8)	1(4.2)	5(5)	1

El 30.3% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad durante su hospitalización, siendo las más frecuentes: sepsis (12.9%), neumonía asociada a cuidados de la salud (12.9%), síndrome de supresión (1.6%), infección de vías urinarias (1.6%), neumonía por broncoaspiración (1.6%) y neuroinfección (1.6%). En el análisis bivariado, se encontraron diferencias significativas en la sepsis, la cual fue más frecuente en los pacientes con EESR (29.2% vs 9%; p=0.00), y la neumonía asociada a cuidados de la salud, la cual igual fue más común en el EESR (25% vs 10%; p=0.04). Los detalles sobre las comorbilidades durante la hospitalización se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Comorbilidades asociadas durante la hospitalización en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Pacientes con comorbilidades durante la hospitalización n(%)	37(30.3)	10(41.7)	27(27.5)	0.17
Sepsis n(%)	16(12.9)	7(29.2)	9(9)	0.00
Deficiencia de vitamina D n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Síndrome de supresión n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Neumonía asociada a cuidados de la salud n(%)	16(12.9)	6(25)	10(10)	0.04
Infección de vías urinarias n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Derrame pleural n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Hepatopatía medicamentosa n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Neumonía por broncoaspiración n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Infarto cerebral n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Infección por citomegalovirus n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Atelectasia n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Infección por clostridioides n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Neumotórax n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Intoxicación por tiopental n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
SIAHD n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Paro cardiorespiratorio n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0	0.19
Intoxicación por levetiracetam n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Isquemia intestinal n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Eritema pigmentoso n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Celulitis n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Edema agudo pulmonar n(%)	1(0.8)	0	1(1)	1
Neuroinfección n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1

Las crisis convulsivas fueron diagnosticadas de manera más frecuente en el departamento de urgencias (91.1%), seguido con igual frecuencia en el domicilio del paciente, la unidad de terapia intensiva y la unidad de cuidados intensivos neonatales (2.4%), sin encontrarse diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a la duración de los episodios convulsivos, se encontró una mediana de 20 minutos, con diferencias significativas ya que los pacientes con EESR tuvieron mayor duración (78 min vs 20 min; $p=0.00$). Por último, en cuando al tipo de crisis, la mayoría fueron tónico-clónico generalizadas (76.6%) y tónicas (16.9%), sin encontrarse diferencias entre los grupos estudiados. Los detalles completos de este análisis se encuentran en la tabla 7.

Tabla 7. Características de las crisis convulsivas en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable		Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Lugar de diagnóstico	Domicilio	3(2.4)	2(8.3)	1(1)	0.13
	Urgencias	113(91.1)	21(87.5)	92(92)	
	Cirugía	1(0.8)	1(4.2)	0	
	UTIP	3(2.4)	0	3(3)	
	UCIN	3(2.4)	0	3(3)	
	Hospital de referencia	1(0.8)	0	1(1)	
Tiempo del episodio convulsivo (min) Mediana (RIC)		20(10-42)	78(55-174)	20(10-30)	0.00
Tipo de crisis	Tónico-clónico generalizadas	95(76.6)	23(95.8)	72(72)	0.21
	Tónicas	21(16.9)	1(4.2)	20(20)	
	Clónicas	5(4)	0	5(5)	
	Focales secundariamente generalizadas	2(1.6)	0	2(2)	
	Mioclónías	1(0.8)	0	1(1)	

En lo concerniente al tratamiento administrado, se encontró que la benzodiacepina más frecuentemente utilizada de manera inicial, fue el midazolam (83.1%), la cual fue utilizada hasta en 3 dosis para mitigar las crisis. Se utilizaron otros medicamentos como ácido valproico, difenilhidantoína, levetiracetam, lidocaína, ketamina y tiopental. En la tabla 6 se detallan las dosis y tiempo de uso de los medicamentos y solo se debe resaltar que hubo diferencias significativas en el tiempo de infusión de ácido valproico, tiempo de infusión de difenilhidantoína, tiempo de infusión de levetiracetam, la dosis de mantenimiento de midazolam y el tiempo de la infusión de mantenimiento de midazolam, siendo todos ellos mayores en los pacientes con estado epiléptico superrefractario.

Tabla 8. Descripción del tratamiento en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Midazolam n(%)	103(83.1)	22(91.7)	81(81)	0.36
Diazepam n(%)	21(16.9)	2(8.3)	19(19)	
Primer dosis de midazolam (mg/kg) Mediana (RIC)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	1
Primera dosis de diazepam (mg) Mediana (RIC)	5(1-5)	3(3-4)	5(4-5)	0.40
Segunda dosis de midazolam (mg/kg) Mediana (RIC)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	0.70
Tercera dosis de midazolam (mg/kg) Mediana (RIC)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	0.3(0.3-0.3)	0.85
Ácido valproico (mg/kg) Mediana (RIC)	40(40-40)	40(40-40)	40(40-40)	0.78
Tiempo ácido valproico (min) Mediana (RIC)	10(5-15)	12(10-25)	5(5-15)	0.02
Difenilhidantoína (mg/kg) Mediana (RIC)	20(15-20)	15(7-20)	20(15-20)	0.06
Tiempo difenilhidantoína (min) Mediana (RIC)	10(5-15)	20(15-30)	8(5-10)	0.00
Levetiracetam (mg/kg) Mediana (RIC)	60(40-60)	60(60-60)	60(40-60)	0.08
Tiempo levetiracetam (min) Mediana (RIC)	10(5-15)	17(5-37)	10(5-15)	0.01
Infusión de midazolam (mcg/kg/min) Mediana (RIC)	4(2-18)	24(14-24)	4(2-7.2)	0.00
Tiempo de infusión de midazolam (horas) Mediana (RIC)	48(24-168)	168(60-252)	48(24-96)	0.01
Lidocaína (mg/kg/h) Mediana (RIC)	3.5(2-4.5)	3.5(2-4.5)	-	-
Tiempo de lidocaína (horas) Mediana (RIC)	140(96-272)	140(96-272)	-	-
Ketamina (mg/kg/h) Mediana (RIC)	2(2-6)	3.5(2-7)	2(2-2)	0.25
Tiempo de ketamina (horas) Mediana (RIC)	66(48-120)	84(60-144)	36(24-48)	0.06
Tiopental (mg/kg/h)	2.5(2-6)	3(2-6)	2(2-5)	0.33

Mediana (RIC)				
Tiempo de tiopental (horas) Mediana (RIC)	72(48-108)	48(24-96)	96(48-120)	0.27

El manejo de la oxigenación en estos pacientes se logró principalmente por medio de ventilación mecánica en el 67.7% y bolsa con mascarilla reservorio (29%). El 68.5% requirió intubación, donde se encontraron diferencias significativas ya que la mayoría de los pacientes con EESR requirió este procedimiento (91.7% vs 63%; $p=0.00$). Por último, la mediana de tiempo de intubación fue de 168 horas, con diferencias significativas, siendo significativamente mayor en los pacientes con EESR (288 horas vs 120 horas; $p=0.03$). El resto de la descripción se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Descripción de la oxigenación en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable		Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Dispositivo de administración de oxígeno	Ventilación mecánica n(%)	84(67.7)	22(91.7)	62(62)	0.01
	Bolsa mascarilla con reservorio n(%)	36(29)	2(8.3)	34(34)	
	BIPAP/CPAP n(%)	4(3.2)	0	4(4)	
Vía aérea permeable	Intubación n(%)	85(68.5)	22(91.7)	63(63)	0.00
	Sostenida n(%)	39(31.4)	2(8.3)	37(37)	
Tiempo de intubación (horas) Mediana (RIC)		168(72-360)	288(72-480)	120(72-264)	0.03

Se realizó un análisis de uso de aminas en la tabla 10. La mediana del score aminérgico fue de 0, sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados, ya que los pacientes con EESR tuvieron un mayor puntaje (15 vs 0; $p=0.00$). Las aminas utilizadas fueron norepinefrina, vasopresina, milrinona y dobutamina, dentro de las cuales no se encontraron diferencias entre los grupos, al igual que no se encontraron diferencias en el tiempo de uso de las mismas.

Tabla 10. Descripción del uso de aminas en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Score aminérgico Mediana (RIC)	0(0-15)	15(10-30)	0(0-10)	0.00
Norepinefrina (mcg/kg/min) Mediana (RIC)	0.2(0.1-0.3)	0.2(0.1-0.3)	0.2(0.1-0.3)	0.90
Vasopresina (U) Mediana (RIC)	0.0006(0.0003- 0.0006)	0.0003(0.0003- 0.0003)	0.0006(0.0006- 0.0006)	0.15
Milrinona (mcg/kg/min) Mediana (RIC)	0.4(0.3-0.5)	0.5(0.5-0.5)	0.3(0.3-0.3)	0.31
Dobutamina (mcg/kg/min) Mediana (RIC)	5(5-5)	-	5(5-5)	-
Tiempo de uso de aminas (horas) Mediana (RIC)	72(48-168)	72(48-168)	72(48-120)	0.98

En cuanto a la etiología de la descompensación de las crisis epilépticas, se encontró que lo más comúnmente encontrado fue la etiología infecciosa (62.1%), la cual estuvo compuesta principalmente por neumonía (24.2%), infección de vías respiratorias superiores (8.9%) y otitis media aguda (6.4%). El resto de las causas de descompensación se describen en la tabla 11.

Tabla 11. Descripción de la etiología de la descompensación en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=124	Estado epiléptico superrefractario n=24	Estado epiléptico refractario n=100	p
Etiología infecciosa n(%)	77(62.1)	12(50)	65(65)	0.24
Etiología metabólica n(%)	5(4)	0	5(5)	0.58
Estado febril n(%)	2(1.6)	0	2(2)	1
Postparo n(%)	7(5.6)	3(12.5)	4(4)	0.13
Traumatismo craneoencefálico n(%)	2(1.6)	1(4.2)	1(1)	0.35
Autoinmune n(%)	4(3.2)	1(4.2)	3(3)	0.58
Criptogénica n(%)	14(11.3)	4(16.7)	10(10)	0.47
Omisión de FAE n(%)	5(4)	0	5(5)	0.58
Otra causa n(%)	12(9.7)	3(12.5)	9(9)	0.70
Neumonía n(%)	30(24.2)	6(25)	24(24)	0.77
Otitis media aguda n(%)	8(6.4)	0	8(8)	

Infección de vías respiratorias superiores n(%)	11(8.9)	3(12.5)	8(8)
Infección de vías urinarias n(%)	4(3.2)	0	4(4)
Neoplasia n(%)	5(4)	2(8.3)	3(3)
Enfermedad tipo influenza n(%)	2(1.6)	0	2(2)
Desequilibrio hidroelectrolítico n(%)	5(4)	0	5(5)
Encefalitis por anticuerpos antiNMDA n(%)	3(2.4)	1(4.2)	2(2)
Hemorragia intracraneal n(%)	2(1.6)	0	2(2)
Fiebre y neutropenia n(%)	2(1.6)	0	2(2)
Ingesta de cuerpo extraño n(%)	1(0.8)	1(4.2)	0
Ahogamiento n(%)	1(0.8)	0	1(1)
Poliarteritis nodosa n(%)	1(0.8)	0	1(1)
Choque séptico n(%)	3(2.4)	0	3(3)
Administración de vincristina n(%)	1(0.8)	0	1(1)
Síndrome de encefalopatía posterior reversible n(%)	1(0.8)	0	1(1)
Bomba de circulación extracorpórea prolongada n(%)	1(0.8)	0	1(1)

Del total de la población, 10 pacientes tuvieron episodios recurrentes, con una mediana de 2 episodios y siendo más frecuente en los pacientes con estado epiléptico refractario (7 episodios vs 3 episodios). El desencadenante más común fue el choque séptico, sin que se encontraran diferencias significativas entre los grupos estudiados. Los detalles se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Descripción de los episodios recurrentes y sus desencadenantes en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	Total n=10	Estado epiléptico superrefractario n=3	Estado epiléptico refractario n=7	P
Número de episodios recurrentes Mediana (RIC)	2(2-4)	2(1-4)	2(2-6)	0.55
Desencadenantes n(%)	Choque séptico	4(57.1)	3(100)	0.25
	Infección de vías respiratorias bajas	2(28.6)	0	
	HBMF	1(14.3)	0	

Se realizó un análisis de sobrevida en donde se encontró una mediana de sobrevida en días de 156 días y en el análisis de Kaplan-Meier no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, se observa que en los primeros días existe cierta tendencia para mayor mortalidad en los pacientes con EESR, tal y como se muestra en la figura 1.

Por último, se realizó un modelo de regresión de Cox para valorar si la presencia de alguno de los estados epilépticos se encontraba asociado a la presencia de mayor mortalidad. No se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se pudo observar que la presencia de EESR tuvo una tendencia en cuanto a la magnitud de la Hazard ratio. Los detalles de este modelo ajustado por edad y género se encuentran en la tabla 11.

Figura 1. Curva de sobrevida hospitalaria por tipo de estado epiléptico en pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, 2015-2021.

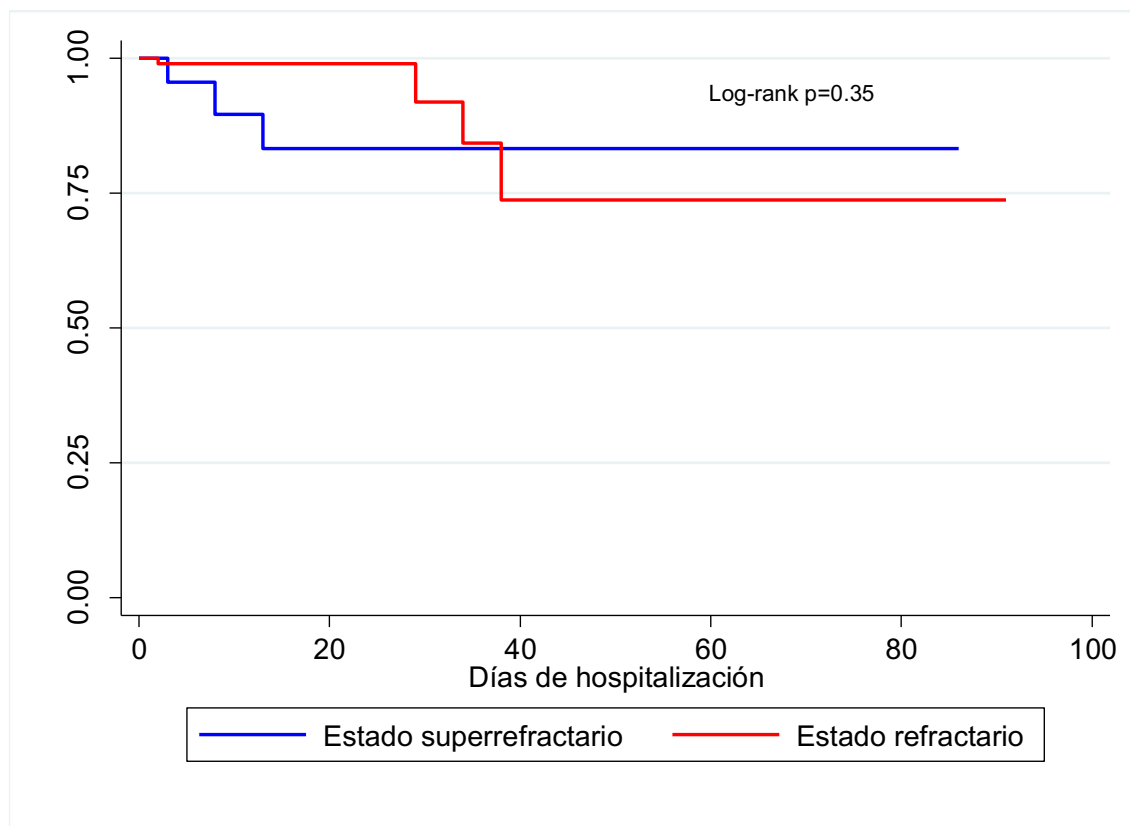


Tabla 13. Modelo de regresión de Cox para la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

Variable	HR	p	IC 95%
Edad	1.02	0.70	0.89-1.17
Género	0.08	0.02	0.00-0.72
Estado refractario	0.29	0.12	0.06-1.39
Estado superrefractario	3.41	0.12	0.71-16.23

Tabla 14. Descripción de la mortalidad en pacientes con estado epiléptico en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez, 2015-2021.

	Estado epiléptico superrefractario	Estado epiléptico refractario	Total
Sobrevida	20 (83.3)	96 (96)	116 (93.5)
Muerte	4 (16.7)	4(4)	8 (6.5)
Total	24 (100)	100 (100)	124 (100)

Prueba exacta de Fisher= 0.045

10. DISCUSIÓN

En este estudio se pudo observar que en el modelo de regresión de Cox la mortalidad es significativamente mayor en el género masculino, unos de los factores de riesgo a considerar más importantes para presentar un EER y EESR con una edad promedio de 4 años y menor sobrevida en el EESR, en comparación con los niños mayores de 5 años quienes tienen mejor pronóstico según lo reportado por el Hospital de Niños de Phoenix.⁹

En cuanto al estado de salud previo se puede observar mayor incidencia de presentar EER y progresar a EESR en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia, síndrome de West, encefalitis viral, lo cual también coincide con la literatura, donde se reportan mayores casos de EER en situaciones de epilepsia de difícil control; no es sorprendente que exista este riesgo, ya que esta demostrado que los cambios en el receptor GABA después de convulsiones prolongadas y la regulación a la baja de las subunidades del receptor GABA desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de EER (Wu et al., 2006).¹⁸

De acuerdo al estado nutricional no hubo diferencia significativa. En nuestro hospital se observó mayor días de hospitalización en el EESR con una mortalidad menor a la descrita en la literatura del 6.4% siendo significativamente mayor en el grupo del EESR (16.7% vs 4%; $p=0.04$). En contraste con el Hospital Infantil de Boston de la Facultad de Medicina de Harvard, reportaron en mayo 2019 una mortalidad en el EESR del 27%. En otra revisión del Departamento de Neurología, Detroit Medical Center y Wayne State University, Detroit, EE. UU, se reporta una mortalidad del 35%.

En el análisis de sobrevida para comparar si existieron diferencias entre el EER y EESR se usó una prueba de log-rank según la cual no hubo diferencia, pero a simple vista la primera parte de la curva si muestra como los pacientes con EESR mueren más en los primeros días de hospitalización pero después de emparejan, lo cual coincide con un estudio de actualización del EER de de la universidad de San Francisco, California, donde se reporta la mediana de tiempo en la unidad de cuidados intensivos neurológicos y de estancia intrahospitalaria que en general fue significativamente mayor en el EESR, con una mortalidad del 23% en los casos de EESR frente al 14% en los casos de EER (aunque esto no fue estadísticamente significativo).¹⁸

Si bien la tasa de mortalidad es menor en comparación a otras series de estudios, se observa mayor número de secuelas entre las más importantes el retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, traqueostomía, gastrostomía, e incluso estado vegetativo persistente, siendo esto a considerar que la sobrevida de estos pacientes incrementa los costos intrahospitalarios y del familiar, requiriendo mayor demanda de atención, sin poder lograr ser 100% funcionales para la sociedad, por lo que se deberá optimizar el manejo neurocrítico y el apego al algoritmo terapéutico de las guías del 2016. Esto coincide con los estudios observacionales de Engel et al, donde observaron cambios neurocognitivos posterior al EER y en el estudio de actualizaciones en el EER de Detroit EE. UU, donde se reportó que el 30% tenía déficits neurológicos variables; desde esa revisión, se han publicado múltiples estudios de EER y EESR (convulsivos y no convulsivos) con casos de al menos de 100, con un resultado similar a largo plazo; con recuperación al valor inicial en el 36%, déficit neurológico en el 23% y muerte en el 41%.^{3,19}

En un análisis comparativo de ciento cincuenta y cuatro niños con EER del Hospital de Niños de Phoenix, la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el EER (13,3%) con respecto al EE (2,1%). A largo plazo, los supervivientes con EER desarrollaron nuevos déficits neurológicos ($p < 0,001$) y recurrencia de EER ($p < 0,004$) que los niños con EER abortado. Los niños tratados de forma más agresiva parecieron tener mejores respuestas al tratamiento ($p < 0,001$) y mejores resultados ($p = 0,03$). Los predictores de un resultado desfavorable fueron la duración prolongada de las convulsiones ($p < 0,001$), la etiología sintomática aguda ($p = 0,04$), estado epiléptico no convulsiva (NCSE) ($p = 0,01$) y la edad al ingreso < 5 años ($p = 0,05$).²⁰

Otro factor de riesgo para progresar el EE hasta EESR es el mal apego del algoritmo terapéutico de acuerdo a las últimas guías de la ILAE del 2016, observando en nuestro hospital la administración hasta 3 dosis de benzodiacepinas, el uso de 3 fármacos anticonvulsivantes a la vez, mezclando inhibidores con inductores, lo que dificulta yugular el EER, con la necesidad de mantener mayor tiempo la infusión de benzodiacepinas, siendo todos ellos mayores en los pacientes con EESR, dando con ello mayor días de ventilación mecánica, mayor riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica, sepsis, síndrome de supresión, mayor incremento de días de estancia en terapia intensiva y de estancia intrahospitalaria; lo cual también se documenta en una revisión clínica del EE y una actualización de las estrategias de manejo en el EESR del Departamento de Neurología, Escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU donde menciona que los efectos adversos de la sedación prolongada son causa de morbilidad y mortalidad significativas en el EER y EESR. En el estudio del algoritmo terapéutico del EE de la Unidad de Cuidados Intensivos de Australia del 2015 declara que lo más preocupante para los Neurointensivistas es que la inmunosupresión de la terapia anestésica aumenta el riesgo de infección nosocomial tres veces más, como infecciones del tracto respiratorio, sepsis nosocomial.

En cuanto al score aminérgico no hubo diferencia significativa, sin embargo si hubo diferencia significativa en el EESR en cuanto a menores cifras de tensiones arteriales diastólicas, lo cual también esta descrito en 26 episodios de EER (identificado a partir de una muestra consecutiva de 83 episodios de EER en 74 pacientes atendidos en la Universidad de Columbia), Mayer et al. encontraron hipotensión arterial en un 65%.

Entre la etiología de descompensación y de episodios recurrentes se observó mayor incidencia por procesos infecciosos, lo cual coincide con lo descrito en la literatura publicado por la Universidad de Pensilvania del 2016, donde reporta mayor tasa de recurrencia del EER por causas infecciosas, siendo en nuestra institución la neumonía adquirida en la comunidad.

Entre los tratamientos adicionales para el EER y EESR de acuerdo a la ILAE, se encontró en nuestro hospital el uso de lacosamida en 13 pacientes, pulsos de metilprednisolona en 10 pacientes, perdnisona en 4 pacientes, rituximab en 3 pacientes, gamaglobulina humana en 4 pacientes, topiramato en 9 pacientes brivaracetam en 3 pacientes, vigabatrina en 3 pacientes, primidina en 4 pacientes, dieta cetogénica en 1 paciente y una resección subpial en una paciente.

Entre los reportes de EEG más frecuentes se encuentra: puntas de ondas agudas, actividad paroxística, brotes de ondas, actividad multifocal, paroxismos, brote supresión, hipsarritmias. Lo cual coincide con un análisis comparativo de ciento cincuenta y cuatro niños con EER del Hospital de Niños de Phoenix, donde se reportan EEG con descargas focales, generalizadas, ralentización focal, ralentización difusa, picos interictales y ondas agudas, convulsiones electrográficas.

En los reportes de tomografía se encontraron mayores casos de atrofia cortical, atrofia hipocampal, edema cerebral moderado a severo, hemorragia intreventricular, parenquimatosa, zonas de isquemia, disminución del volumen encefalico, ventriculomegalia. En la RMN se encontro adelgazamiento del cuerpo calloso, atrofia hipocampal, perdida del volumen encefalico, lo cual coincide con la literatura previamente descrita.

11. CONCLUSIÓN

En cuidados neuro críticos el EE es una condición que puede resultar devastadora para el paciente ya que está bien demostrado que las convulsiones prolongadas se asocian a peores resultados, las condiciones de mayor refractariedad al tratamiento son el EER y el EESR, en nuestra serie de casos, a pesar de ser un Hospital de concentración del Tercer nivel de atención; la incidencia de estas condiciones fue de 4.5% del total de ingreso a terapia intensiva (2716) en el período de estudio, lo cual es menor a lo reportado en la literatura, y puede ser explicado por un adecuado control de los pacientes con epilepsia en el servicio de consulta externa. Sin embargo, es necesario un reporte nacional de casos para conocer la incidencia en México de esta situación la cual suponemos es mucho mayor.

En este estudio se encontró una incidencia de 80.7% de EER y del 19.7% EESR. Se observó mayor mortalidad e infecciones en los pacientes con EESR. En cuanto al tratamiento médico, no hubo diferencias en cuanto al uso de medicamentos para tratar las convulsiones y solo hubo algunas diferencias en los tiempos de duración de las infusiones, sin embargo no existieron diferencias en el score aminérgico y cabe resaltar que los pacientes con EESR tuvieron mayor frecuencia de intubación y tiempo de ventilación mecánica. Es importante que los niños con epilepsia que han tenido un episodio de estado epiléptico ya sea refractario o no, tengan planes de manejo fuera del hospital y medicamentos de rescate disponibles para evitar la progresión del EER y EESR siendo este una oportunidad de prevención.

En resumen, este estudio confirma que el EE frecuentemente se vuelve refractario en los niños, incluso llegando a ser superrefractario. Varias características, es decir, antecedentes familiares de convulsiones, mayor frecuencia de convulsiones, número de FAE de mantenimiento, estados epilépticos no convulsivos y convulsiones focales o electrográficas en el EEG inicial, están asociadas con la aparición del EER con altas probabilidades de progresión. Si estos factores de riesgo se confirman mediante estudios prospectivos, es posible identificar a aquellos niños en los que puede ser necesario un tratamiento adicional además de una benzodiacepina inicial y una terapia de segunda línea para detener las convulsiones. El objetivo es disminuir la morbimortalidad a corto y largo plazo asociada al EE en niños. El resultado se predice por varias características, incluida la etiología. Además, la administración temprana de medicamentos, en particular en aquellos niños con riesgo de desarrollar EER, podría contribuir a mejores resultados. Se necesitan ensayos prospectivos y aleatorizados que evalúen diferentes protocolos de tratamiento en niños con EER y/o EESR para determinar la secuencia y el momento óptimo de la medicación.

Este estudio servirá para ampliar el panorama epidemiológico sobre la incidencia, enfermedades concomitantes, descripción clínica, secuelas y tratamiento de los pacientes con EER, lo cual es sumamente importante para poder generar evidencia y así brindar un mejor diagnóstico y terapéutica a estos pacientes que pueden tener un pronóstico muy malo a corto y largo plazo debido a las consecuencias frecuentemente fatales de la enfermedad.

Una revisión reciente concluye que la mejor esperanza para lidiar con el EER o EESR es prevenir el desarrollo del mismo (Lowenstein, 2006). Por lo tanto, la identificación de esos factores es un paso importante para ayudar a los médicos a anticipar el EER y evitar su evolución al EESR. La anticipación hace posible la administración temprana de medicamentos adicionales, mejor apego a las guías del estado epiléptico del 2016 y podría contribuir a mejores resultados.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Septiembre 2021	Octubre 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021
Elaboración de protocolo	X						
Desarrollo del marco teórico		X					
Recolección de datos			X				
Procesamiento de datos				X			
Análisis e interpretación de resultados					X		
Informe final						X	
Entrega de Informe							X

13.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio cuenta con algunas limitaciones entre las que se encuentran la falta de información recogida en los expedientes clínicos y la dificultad para contar con los expedientes para el análisis retrospectivo.

14. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Roy Poblete and Gene Sung. Status Epilepticus and Beyond: A Clinical Review of Status Epilepticus and an Update on Current Management Strategies in Super-refractory Status Epilepticus. Department of Neurology, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. 2017 May 32(2):89-105.
- 2.-New-onset refractory status epilepticus. Etiology, clinical features, and outcome. From the Yale University School of Medicine (N.G., L.J.H.), Department of Neurology, Division of Epilepsy and Clinical Neurophysiology and Comprehensive Epilepsy Center, New Haven, Nicolas Gaspard, MD, PhD. *Neurology*® 2015;85:1604–1613.
- 3.- Actualizaciones en el estado epiléptico refractario, Rohit Marawar, Maysaa Basha, Advait Mahulikar, Aaron Desai, Kushak Suchdev y Aashit Shah, Departamento de Neurología, Detroit Medical Center y Wayne State University, Detroit, MI 48201, EE. UU. <https://doi.org/10.1155/2018/9768949>.
- 4- Management of Status Epilepticus in Children. Douglas M. Smith, Emily L. McGinnis, Diana J. Walleigh and Nicholas S. Abend * Departments of Neurology and Pediatrics, The Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania. *J. Clin. Med.* 2016, 5, 47; doi:10.3390/jcm5040047.
- 5.- Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue. Raoul Sutter, MD. Clinic for Intensive Care Medicine (R.S., S.M.) and the Division of Clinical Neurophysiology, Department of Neurology (R.S., P.F., S.R.), University Hospital Basel, Switzerland; the Division of Neurosciences Critical Care (R.S.), Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; and the Department of Neurology (R.S., P.W.K.), Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, MD. *Neurology* 2014;82:656–664.
- 6.- Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application. Annamaria Vezzania, Raymond Dingledine, and Andrea Rossetti: Department of Neuroscience, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milano, Italy Department of Pharmacology, Emory University, Atlanta, GA, USA Department of clinical neurosciences, CHUV and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland. *Expert Rev Neurother.* 2015 ; 15(9): 1081–1092. doi:10.1586/14737175.2015.1079130.
- 7.-Super-Refractory Status Epilepticus. Mauricio Ruiz Cuero & Panayiotis N. Varelas.
- 8.- Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. J.J. Riviello, Jr., MD; S. Ashwal, MD; D. Hirtz, MD; T. Glauser, MD; K. Ballaban-Gil, MD; K. Kelley, MD; L.D. Morton, MD; S. Phillips, MD; E. Sloan, MD; and S. Shinnar, MD, PhD. October 2016. *NEUROLOGY* 2006;67:1542–1550.
- 9.- Aborted and refractory status epilepticus in children: A comparative analysis. Phoenix Children's Hospital, 1919 E. Thomas Road, Phoenix, AZ, 85016.
- 10.- Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Iván Sánchez Fernández, MD, MPH· Howard P. Goodkin, MD, PhD, and Rod C. Scott, MD, PhD· Division of epilepsy and clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA. Published in final edited form as: *Seizure*. 2019 May ; 68: 16–21. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.002.
- 11.- Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Gretchen M. Brophy, Rodney Bell, Jan Claassen, Brian Alldredge, Thomas P. Bleck, Tracy Glauser, Suzette M. LaRoche, James J. Riviello Jr, Lori Shutter, Michael R. Sperling, David M. Treiman, Paul M. Vespa, eurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Published online: 24 April 2012. *Neurocrit Care* (2012) 17:3–23. DOI 10.1007/s12028-012-9695-z.
- 12.-Pediatric Status Epilepticus Management. Nicholas S Abend, MD and Departments of Neurology and Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia and the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania (Philadelphia, PA). Published in final edited form as: *Curr Opin Pediatr.* 2014 December ; 26(6): 668–674. doi:10.1097/MOP.0000000000000154.
- 13.-EugeneTrinka. A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria. *Epilepsia*, 56(10):1515–1523, 2015 doi: 10.1111/epi.13121.

- 14.-Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective. C. L. Jones and J. Koios. Intensive Care Unit, and Clinical Pharmacist, Saint John of God Subiaco Hospital, Perth, Western Australia, Australia. accepted 24 November 2015. doi:10.1111/imj.12997.
- 15.- Ketamine controls prolonged status epilepticus. Douglas J. Borris, Edward H. Bertram, and Jaideep Kapur. Department of Neurology, Box 800394, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA229089, USA. *Epilepsy Res.* 2000 December ; 42(2-3): 117–122.
- 16.-Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Tracy Glauser, MD, Shlomo Shinnar, MD, PhD, David Gloss, MD, Brian Alldredge, PharmD, Ravindra Arya, MD, DM, Jacquelyn Bainbridge, PharmD, Mary Bare, MSPH, RN, Thomas Bleck, MD, W. Edwin Dodson, MD, Lisa Garrity, PharmD, Andy Jagoda, MD, Daniel Lowenstein, MD, John Pellock, MD, James Riviello, MD, Edward Sloan, MD, MPH, David M. Treiman, MD Division of Neurology, Comprehensive Epilepsy Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH. *Epilepsy Currents*, Vol. 16, No. 1 (January/February) 2016 pp. 48–61.
- 17.-Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. Iván Sánchez Fernández, MD, Michele C. Jackson, BA* Nicholas S. Abend, MD Ravindra Arya, MD, DM James N. Brenton, MD Jessica L. Carpenter, MD Kevin E. Chapman, MD William D. Gaillard, MD Marina Gainza-Lein Tracy A. Glauser, MD Joshua L. Goldstein, MD Howard P. Goodkin, MD, PhD Ashley Helseth, MD, PhD Kush Kapur, PhD Tiffani L. McDonough, MD Mohamad A. Mikati, MD Katrina Peariso, MD, PhD James Riviello, Jr., MD Robert C. Tasker, MBBS Alexis A. Topjian, MD, MSCE Mark S. Wainwright, MD, PhD Angus Wilfong, MD Korwyn Williams, MD.
- 18.- Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology.* 2002;58:1070–1076.
- 19.- Glauser TA. Designing practical evidence-based treatment plans for children with prolonged seizures and status epilepticus. *J Child Neurol.* 2007;22(suppl 5):38S–46S.
- 20.- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA.* 1993;270:854–859.
- 21.- Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. . Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006;368:222–229.
- 22.- Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care* 2014;20:476–483
- 23.- Lodenkemper T, Syed TU, Ramgopal S, et al. . Risk factors associated with death in in-hospital pediatric convulsive status epilepticus. *PLoS One* 2012;7:e47474
- 24.- Maegaki Y, Kurozawa Y, Tamasaki A, et al. . Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain Dev* 2015;37:478–486.
25. Riviello JJ Jr., Claassen J, LaRoche SM, et al. . Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care* 2013;18:193–200.