



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Estado Epiléptico Refractario y Suprarrefractario: Revisión de la
Literatura y Perfil clínico, Epidemiológico y Terapéutico de la
Población Atendida en el INP de Julio de 2015 a Junio de 2017.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. EVERARDO RAMOS ZAVALA

Tutor de Tesis:
DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ



Ciudad de México, 2019.



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.

**Estado Epiléptico Refractario y Suprarrefractario:
Revisión de la Literatura y Perfil clínico, Epidemiológico y
Terapéutico de la Población Atendida en el INP de Julio de
2015 a Junio de 2017.**



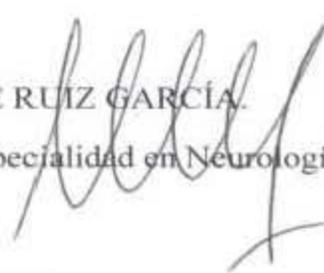
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.

Director de Enseñanza.



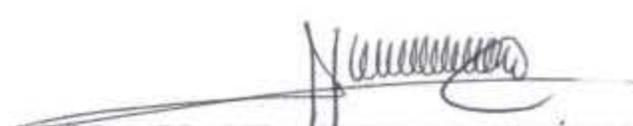
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA.

Profesor Titular del Curso de la Especialidad en Neurología Pediátrica.



DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ.

Tutor de Tesis.

Índice.

1. Marco teórico.....	4
2. Planteamiento del problema.....	14
3. Justificación de la investigación.....	14
4. Pregunta de investigación.....	15
5. Objetivo.....	15
6. Diseño del estudio.....	15
7. Población de estudio.....	16
8. Criterios de selección.....	16
9. Definición operacional de variables.....	16
10. Recursos materiales y humanos.....	18
11. Metodología.....	18
12. Análisis estadístico.....	19
13. Métodos.....	19
14. Resultados.....	19
15. Discusión.....	21
16. Conclusiones.....	23
17. Bibliografía.....	25
18. Anexos.....	30

1. Marco teórico.

El estado epiléptico es la segunda urgencia neurológica pediátrica más común. Representa el estado más severo y extremo de una crisis epiléptica. ¹

La mayor incidencia se encuentra en los menores de 10 años y mayores de 50 con una tasa de 14.3 y 28.4 por cada 100.000 respectivamente. Mientras que la mortalidad en estos grupos de edad fue de 7.2 y 20% en cada uno ¹.

Generalmente al referirnos al estado epiléptico lo hacemos a una condición de crisis epiléptica continua o de repetición, sin recobrar el estado de alerta por más de 5 minutos ². Actualmente se habla de un estado epiléptico no convulsivo refiriéndose a la reducción o alteración de la consciencia y del comportamiento, así como anormalidades vegetativas, o simplemente síntomas subjetivos como auras, pero sin movimientos convulsivos mayores ².

Durante el estado epiléptico la consciencia puede estar preservada, alterada o completamente perdida con la ausencia de síntomas motores ³. Por lo que se puede clasificar de acuerdo a las características de la crisis en de inicio focal o generalizada, convulsivo o no convulsivo.

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) lo define como la condición resultante de la falla del mecanismo responsable de terminar la convulsión o del mecanismo de reinicio, lo que lleva a una crisis anormalmente larga (t1). Es una condición en la que puede haber consecuencias a largo plazo (t2) incluyendo:

- 1.- Muerte neuronal.
- 2.- Lesión neuronal.
- 3.- Alteración en la red neuronal ^{1, 2, 4}.

La ILAE fija dos límites de tiempo para cumplir con el diagnóstico de estado epiléptico. El primero llamado “t1” se encuentra a los 5 minutos en un estado convulsivo y a los 10 minutos para el no convulsivo, mientras “t2” es de 30 minutos para el primer tipo y 60 minutos para el segundo ¹.

Estos tiempos se basan en que el daño neuronal se inicia entre los 40 y 45 minutos de duración de la crisis epiléptica y no a los 60 minutos como inicialmente se había propuesto por Gastaut en

1983, con un límite de seguridad de 30 minutos. Aun así la mayoría de las guías y ensayos clínicos consideraron adecuado el inicio de tratamiento alrededor de los 5 minutos de iniciada la crisis convulsiva para minimizar la posibilidad de alcanzar los 30 minutos de duración y los efectos adversos relacionados a la intervención innecesaria de crisis auto-limitadas^{3,5}.

Las causas del estado epiléptico son muy variadas, se pueden dividir ampliamente en desconocida o criptogénica, sintomático remoto y sintomático agudo.

El sintomático remoto engloba las causas de daño previo como evento vascular o trauma craneoencefálico mientras que la forma aguda son procesos que afectan en el mismo momento de la crisis al sistema nervioso central del paciente como EVC en evolución, trauma craneoencefálico o infección, también se consideran las enfermedades sistémicas como alteraciones hidroelectrolíticas o hipoxia³.

Un cuarto grupo es conformado por el estado epiléptico febril que por lo general se agrupa dentro de las formas sintomáticas agudas pero suele separarse debido a sus características clínicas y pronóstico³.

En la población pediátrica, la causa más común es la desconocida y los eventos remotos. En aquellos casos en que se encuentran causas agudas suelen ser fiebre e infecciones concomitantes³.

El estado epiléptico febril representa aproximadamente el 25% en la edad pediátrica, siendo más de dos tercios en el segundo año de vida. Se define como un episodio de estado epiléptico que cumple con los criterios de convulsión febril y ausencia de infección de sistema nervioso central, trauma o alteración del estado hidroelectrolítico siempre y cuando no haya antecedente de crisis convulsiva no febril (consensus.nih.gov). Este evento se ha asociado a esclerosis hipocampal y epilepsia de lóbulo temporal³.

La presencia de predisposición genética a convulsiones prolongadas se ha sustentado en estudios previos por Shinnar et al en 2001 y Corey et al en 2004³.

La etiología del estado epiléptico tiene gran relevancia junto con la edad al ser estos dos, los factores predictivos de pronóstico mejor descritos¹.

La larga duración del estado epiléptico ha demostrado dejar daño en sistema nervioso central a corto y largo plazo, al igual que presencia de miocardiopatía, rabdomiolisis, falla renal, edema

pulmonar y aumento de la presión intracraneana ¹; por lo que también es un parámetro relevante para el pronóstico del paciente ⁵.

El diagnóstico es eminentemente clínico, la dificultad se encuentra primeramente en definir el tiempo estimado de duración de la crisis y en aquellos casos en que sólo se presenta pérdida del estado de alerta, el diagnóstico es confirmado por electroencefalograma o monitoreo de actividad eléctrica en cama del paciente.

El tratamiento del estado epiléptico se realiza en 3 estadios los cuales se definen por la respuesta del paciente a medicamentos bien definidos en los primeros niveles pero conforme la respuesta es pobre la información sobre cómo proseguir el tratamiento y qué medicamentos estarían indicados.

La meta principal del tratamiento del estado epiléptico es el control de las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas ⁵, tomándose estos parámetros para valorar el paso de un estadio a otro y también cuando hay que des-escalar el tratamiento.

Todo paciente con estado epiléptico debe recibir el soporte vital básico desde el primer contacto que debe ser proporcionado por paramédicos en el sitio donde inicia el evento, junto con las maniobras de CAB, monitorización cardíaca y oximetría de pulso si está disponible, debe recibir el tratamiento anticonvulsivante o anestésico dependiendo del estadio en el que se encuentra y en el sitio adecuado por lo que debe ser trasladado a una unidad de urgencias o de terapia intensiva de ser necesario. Cuando se ha logrado la estabilización del paciente debe iniciarse la búsqueda de la causa subyacente que ha desencadenado el evento, se debe realizar laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, transaminasas séricas, toxicología y en caso de acompañarse de cuadro febril, realizar cultivos de líquidos corporales, incluido líquido cefalorraquídeo e iniciar antibióticos necesarios ³.

En la actualidad se encuentran bien definidos tres estadios de tratamiento. El primero también llamado estado epiléptico temprano ⁶ o crisis convulsiva prolongada ⁵ se caracteriza por el tratamiento con benzodiazepinas. En él, se deben realizar los primeros pasos del soporte vital y traslado del paciente, algunas guías de tratamiento recomiendan el uso de vías no intravenosas de benzodiazepinas como el diazepam intrarrectal o el midazolam intranasal o en carrillos previo a la llegada del paciente al servicio de urgencias.

El segundo estadio llamado estado epiléptico ⁶ resistente a benzodiazepinas o persistente ⁵, se define cuando el paciente permanece con movimientos anormales o no ha regresado a la línea basal después del tratamiento adecuado con benzodiazepinas ⁶, el tiempo en el que el paciente es revalorado para definir este estadio varía ampliamente según la literatura consultada siendo de 5 minutos ^{1,5}, 10 minutos ² hasta 30 minutos ⁶. En este estadio se encuentran los antiepilépticos intravenosos como el ácido valproico, fenitoína y su precursor fosfenoína así como el levetiracetam ¹. Estos tres agentes han demostrado en metaanálisis ¹ que tienen la misma efectividad que las benzodiazepinas, lo que los mantiene de segundo estadio es el hecho de requerir vía endovenosa, mientras que las benzodiazepinas pueden ser administradas por vías de disponibilidad mayor como la mucosa rectal, oral y nasal ^{7,8,5}.

En el 31-43% de los casos entran en el tercer estadio ² el cual se divide en dos situaciones: el estado epiléptico refractario y superrefractario. El primero se define como la crisis convulsiva recurrente o continua sin recuperar estado de alerta o sin regresar a la línea basal en al menos 30 minutos, tras el tratamiento correcto de estadio I y II ¹. Entre las causas más comunes de un estado epiléptico refractario se incluyen la encefalitis y el síndrome epiléptico relacionado a infección febril (FIRES por sus siglas en inglés), suele también encontrarse como factor de riesgo el haber iniciado con un estado epiléptico no convulsivo o con inicio motor focal ³.

El tratamiento en este estadio se basa en infusiones continuas de medicamentos anticonvulsivos y anestésicos por periodos variables que se relacionan más por la actividad epileptógena del paciente ³. Se calcula que alrededor del 50% del estado epiléptico refractario requieren anestesia y completará criterios para superrefractario; representa un 15% aproximadamente de todos los casos con estado epiléptico admitidos en un hospital ⁶.

El estado epiléptico superrefractario también llamado estadio IV ² se define como aquel evento que continúa o recurre a las 24 horas o más después del inicio de la terapia anestésica ¹.

El llegar a este último estadio se relaciona a nivel celular con el recambio de receptores a nivel axonal, que mantiene de forma constante un tráfico a distintos niveles de la estructura celular de los receptores GABA los cuales aceleran su recambio durante la crisis convulsiva con disminución de su número en la superficie axonal con la perpetuación de la crisis epiléptica ⁶.

Existen otros mecanismos que se han relacionado con la perpetuación del estado epiléptico como falla o insuficiencia mitocondrial, daño celular, enfermedades inflamatorias, apertura de la

barrera hematoencefálica, y causas genéticas ⁶. Estos mecanismos influyen las nuevas estrategias terapéuticas en el tercer y cuarto estadio.

El pronóstico se relaciona con factores de riesgo como el grupo de edad con mayor la mortalidad en adultos. El tiempo de duración del estado epiléptico se relaciona con mayores secuelas y peor pronóstico. El estado epiléptico superrefractario se relaciona con una mortalidad entre el 30 y 50% por lo que es un problema en todos los centros de neurología a lo largo del mundo ⁶.

El estado epiléptico refractario y superrefractario son problemas en los centros de neurología en todo el mundo, se ha descrito distintas terapias para estos estadios pero la información aún es insuficiente y se requieren de estudios más amplios al respecto.

El paciente que ha cumplido con los criterios para clasificarse en cualquiera de estos dos estadios se debe encontrar ya en una unidad de terapia de cuidados intensivos con monitorización completa y ha recibido tratamiento con benzodiazepinas y al menos dos antiepilépticos intravenosos.

Existe acuerdo universal sobre la necesidad de anestesia general como terapia de fondo para el estado epiléptico refractario y superrefractario al menos en las primeras semanas aunque aún no hay acuerdo sobre el anestésico óptimo, por lo que se mantiene la controversia entre tres en particular: tiopental (y pentobarbital), propofol y midazolam. Actualmente se habla de distintas terapias como la ketamina, lacosamida, levetiracetam, sulfato de magnesio entre otras no medicamentosas.

Kravljanac et al en 2015 publicaron los resultados de un estudio retrospectivo que incluyó niños entre 0.2 a 18 años de edad, completado 602 eventos en 395 niños entre los años de 1995 y 2011 con estado epiléptico convulsivo. El 50% de los episodios fueron refractarios y el 7.1% superrefractarios. 306 de 339 episodios tratados con midazolam lograron el control al agregarse este medicamento con dosis menores o iguales a 0.2 mg/kg en 21.9% y dosis de 0.2 hasta 1.2 mg/kg en el 78.9%. Tiopental logró controlar 47 de 57 casos a dosis de 3-5 mg/kg y fenobarbital 91 de 135 casos a dosis de 20 mg/kg ⁹.

Saz et al en 2011 publicaron el resultado del estudio retrospectivo de 27 pacientes pediátricos de los cuales 37% estaban en estadio II y 33% en estadio III. Un total de 22 pacientes recibieron

tratamiento con midazolam en bolos o infusión hasta 1.2 $\mu\text{g/kg/min}$, con un 95% de efectividad ¹⁰.

En 2014, Pugin et al realizaron una revisión retrospectiva de los electroencefalogramas continuos de 31 pacientes adultos con edad media de 48 años con diagnóstico de estado epiléptico refractario que fueron tratados con pentobarbital intravenoso con una media de 6.5 días logrando el control del 90% de los pacientes con la infusión, recurriendo el 48% al momento del retiro del medicamento, agregándose fenobarbital logrando el control del 80% (12 de 15 pacientes) de las convulsiones por retiro de medicamento. Al año del evento 74% se encontraban muertos o en estado vegetativo, 16% con secuelas graves y 10% con secuelas leves o sin ninguna de estas ¹¹.

Barberio et al describieron en un estudio retrospectivo en 2012, el uso de pentobarbital en pacientes pediátricos los cuales se sometieron a dosis de 5.4 ± 2.8 mg/kg con infusión a 1.1 ± 0.4 mg/kg/h . De los pacientes 33% llegaron a estado de remisión sin recaída, 66.7% con recaída y de estos últimos 60% remitieron eventualmente. La crisis se controló en las primeras 24 horas de iniciado el pentobarbital, con una tendencia de 1.5 veces a mejoría por parte de los mayores de 5 años ¹².

En 2011 Mnatsakanyan et al, describen de forma retrospectiva la respuesta de 10 pacientes entre 16 y 90 años de edad a lacosamida durante episodios de estado epiléptico no convulsivo, de los cuales 7 resolvieron por completo, uno resolvió el estado epiléptico aunque con crisis convulsivas frecuentes y dos paciente fueron resistentes a la terapia ¹³.

En una revisión de series de casos Höfler y Trinkka encontraron en 2013, 19 estudios con 136 casos de estado epiléptico refractario tratados con lacosamida de los cuales 50% fueron no convulsivos, 31% focales y 19% generalizados. El rango de edad de los casos va desde los 8 años hasta los 89. En los resultados encontraron un rango de éxito de 56% (76 de 136 casos), con presencia de eventos adversos severos en el 25% de los casos, considerado bajo el rango de presentación de estos ¹⁴. Una de las series de casos estudiada fue la presentada por Jain y Harvey en 2012 que incluye a tres pacientes pediátricos de 12, 16 y 17 años de edad, administraron dosis de 50 a 100 mg con resolución en un paciente inmediatamente después del medicamento, en un segundo a los 30 minutos de la administración, el tercer paciente tuvo disminución en la actividad a los 30 minutos requiriendo de una segunda dosis con resolución inmediata del evento ¹⁵.

En 2011 Höfler et al realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo de 48 pacientes que recibieron dosis de lacosamida intravenosa, con rango de edad de 17 a 89 años de edad en Austria, de los cuales 31 presentaban estado epiléptico, de estos últimos 86% lograron el control posterior a la dosis de lacosamida, con efectividad del 100% en aquellos pacientes que se utilizó como primer medicamento y 87% en los que representó la tercera opción, favoreciendo el uso de este medicamento en las fases tempranas ¹⁶.

Rantsch et al en 2011 presenta resultados parciales de un estudio retrospectivo, en el cual encuentra 9 pacientes tratados entre los años 2000 y 2009 con lacosamida intravenosa por diagnóstico de estado epiléptico, de los cuales presentaron 8 episodios no convulsivos y dos convulsivos con total de 10 episodios; la dosis inicial fue de 50-100 mg, con un rango de tiempo de inicio de evento e inicio de lacosamida de 8-637 horas, ya que fue en todos los casos al menos la cuarta opción en agregarse, solamente en dos episodios (un convulsivo y uno no convulsivo) lacosamida fue el último medicamentos en agregarse previo a la resolución, lo que concuerda con Höfler quien reporta disminución en la eficacia del medicamentos al utilizarlo en estadios tardíos ¹⁷.

Koubeissi et al en 2011 valoraron en un estudio retrospectivo de 4 casos la eficacia y seguridad de lacosamida como tratamiento de estado epiléptico. Se inició con dosis de 50-100 mg de carga con resolución de la crisis epiléptica entre 15 minutos a 2 horas de la dosis inicial, y completaron entre 2 a 50 horas de iniciado el evento. El evento adverso más comúnmente relacionado a lacosamida es la prolongación de PR que se mantuvo dentro de rangos adecuados para los pacientes. Los autores consideran eficaz y seguro el uso de lacosamida como antiepiléptico aunque al igual que otros estudios deja abierto el estadio de uso ya que en algunos pacientes las dosis o tiempos de administraciones de los anticomiciales previos fueron inadecuados ¹⁸.

Moreno et al en un estudio prospectivo observacional en una unidad de cuidados intensivos en España, se estudiaron 53 pacientes tratados con lacosamida, diferenciando aquellos con estado epiléptico convulsivo (43.4%) y no convulsivo (56.6%); de los pacientes 90% presentaron mejoría electroencefalográfica con la dosis del medicamento, de los cuales 56.6% tuvieron resolución en electroencefalograma, representando el 69.6% de los convulsivos y 46.7 de los no convulsivos manteniéndose sin diferencia significativa entre los dos grupos ¹⁹.

Albers et al presenta una serie de 7 casos en la cual los pacientes cuentan con tratamiento para estado epiléptico con levetiracetam y ácido valproico, más otros anticomociales como topiramato, benzodiazepinas y propofol. A estos pacientes se agregó lacosamida como al menos tercera opción logrando en todos ellos control del evento a las 24 horas de la dosis inicial, sin presentar eventos adversos severos ²⁰.

McTague et al realizaron un estudio observacional de dos años de duración para evaluar la efectividad y seguridad de levetiracetam en crisis convulsivas recurrentes, contaron con 51 pacientes entre 0.2 a 18.8 años de edad con media de 7.1, de los cuales 4 presentaron episodio de estado epiléptico convulsivo y dos de no convulsivo, se resolvieron tras la primera dosis de levetiracetam tres de los cuatro episodios convulsivos y los dos no convulsivos sin presentar recurrencias posteriores aunque dos pacientes presentaron eventos convulsivos posteriores sin llegar a estado epiléptico. Durante el seguimiento de los pacientes los eventos adversos fueron adecuadamente tolerados siendo los principales cefalea y fatiga los cuales suelen ser transitorios, ninguno fue catalogado como serio por lo que se consideró por parte de los autores una adecuada seguridad de uso del medicamento por vía endovenosa ²¹.

En 2011 Aiguabella en España, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico de la eficacia y efectividad de levetiracetam en estado epiléptico, se encontraron 40 pacientes. Hubo resolución del episodio en el 57.5% en un tiempo de 14.4 horas de administrado el medicamento, la eficacia en aquellos que recibieron levetiracetam como agregado a tratamiento fue de 46.1% y en los que lo recibieron como primer medicamento (previo a benzodiazepina) fue del 78.5%. La presencia de eventos adversos fue del 15% predominando la somnolencia. Finalmente los autores concluyen que levetiracetam cuenta con adecuada efectividad en el control del estado epiléptico pero su eficacia depende del estadio en que se administra el medicamento ²².

Zelano y Kumlien realizaron una revisión de 10 estudios sobre levetiracetam completando 334 pacientes encontrando una amplia eficacia reportada de 44 a 94%, siendo mayor en los estudios retrospectivos ²³. entre los estudios que analizaron se encuentra el de Misra et al el cual es el reporte de un estudio piloto aleatorizado de etiqueta abierta comparativo entre levetiracetam y lorazepam, el cual contó con 79 pacientes y encontraron una eficacia similar entre ambos medicamentos en estadio I (76.3% vs 75.6%) mientras que en tratamiento de tercer estadio se encuentra una eficacia de levetiracetam de 70.0%, sin presentar recurrencia en 24 horas en 79.9%, los eventos adversos severos no se presentaron de forma significativa en levetiracetam.

Concluyendo con este estudio que el levetiracetam es una alternativa al estadió I cuando se quiere evitar la depresión cardiorrespiratoria de las benzodiacepinas, aunque en esta ocasión no se encuentra gran diferencia entre la eficacia en primer y tercer estadió ²⁴.

Lee et al realizaron un estudio comparativo retrospectivo en un centro de tercer nivel, comparando levetiracetam contra fenobarbital ambos intravenosos en 88 pacientes entre 1 mes y 15 años de edad. De estos pacientes 22 tuvieron diagnóstico de estado epiléptico, de los cuales 10 fueron tratados con fenobarbital con una eficacia del 100% mientras que sólo 4 de los 12 pacientes tratados con levetiracetam tuvieron resolución de la crisis (33.3%) con una $p= 0.002$. No se encontraron eventos adversos severos en el estudio, mientras que los efectos adversos no severos se presentaron por igual en ambos grupos ²⁵.

Topiramato es un anticonvulsivante de segunda generación ampliamente utilizado que está disponible en presentación oral absorbible rápidamente por vía enteral apareciendo un pico entre 1 a 4 horas después de la administración. Actualmente ha atraído la atención como opción terapéutica en estado epiléptico apareciendo estudios de viabilidad y eficacia en este escenario ²⁶.

Asadi- Pooya et al en 2014 realizaron un estudio prospectivo, no aleatorizado a etiqueta abierta sobre la viabilidad y eficacia de topiramato en estado epiléptico, fue administrado en pacientes que ya habían recibido al menos dos anticomiciales con falla de los mismos, se administraron 400 mg de inicio por sonda nasogástrica con seguimiento de 200 mg dos veces al día, de los 20 paciente hubo adecuado efecto en el 25%, mejoría posiblemente relacionada en el 55% y falla en el 20%, con regreso a línea basal del 55%. Demostrando eficacia potencial del topiramato como tercera línea de tratamiento aunque no con evidencia suficiente ²⁶.

Stojanova et al realizaron en 2011 un estudio de 11 casos en un periodo de 57 meses, de pacientes con diagnóstico de estado epiléptico que fueron tratados con topiramato por vía enteral; se concluyó que 2 pacientes tuvieron resolución en electroencefalograma tras la administración del medicamento y dos posiblemente mejoraron con efecto coadyuvante de topiramato, el resto requirieron de otra terapia ²⁷.

Hottinger et al en 2012 realizaron una revisión entre agosto de 2004 y diciembre de 2011 de los pacientes tratados por estado epiléptico refractario en una unidad de cuidados intensivos, encontrando que el 31% de los casos fueron tratados con topiramato enteral. Se describió un

rango de respuesta del 86% cuando fue introducido como tercera opción y se mantuvo en 67% al utilizarse como cuarta o quinta opción. Tuvo una eficacia del 71% dentro de 72% de la primera dosis y 9% en las primeras 24 horas (9% a dosis de 400-800 mg y del 11% a dosis menores a 400 mg). No se reportaron eventos adversos severos, los eventos adversos registrados fueron acidosis metabólica hiperclorémica e hiperamonemia. Por lo que se considera con adecuada seguridad y tolerancia ²⁸.

Durante mucho tiempo se han realizado hipótesis que el modificar el espacio extracelular modifica la actividad epileptógena, lo que ha llevado al estudio de los diuréticos de asa como tratamiento antocomicial adyuvante, entre ellos furosemide y bumetanida que bloquean el co-transportador NKCC1 a nivel celular, disminuyendo de esta forma el cloro extracelular, dificultando la sincronización de los grupos neuronales y ayudando de esta forma a estabilizar el foco epileptógeno ²⁹.

En modelos animales se ha estudiado el efecto anticonvulsivo de bumetanida, fenobarbital y su uso simultáneo, encontrándose que la bumetanida sola reduce la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas y que mejora la respuesta al tratamiento con fenobarbital al administrarse de forma concomitante ³⁰.

Puskarjov et al en una revisión de literatura concluye un probable efecto benéfico de la bumetanida en las crisis convulsivas neonatales, aunque un contratiempo que describe es la pobre penetrancia de este medicamento a sistema nervioso central, además de los efectos concomitantes en la diuresis y la alkalosis metabólica que este medicamento conlleva por su mismo mecanismo de acción ³¹.

En 2014 Broomall y colaboradores reportaron dos casos de uso de alopregnanolona en dos niñas de 2 y 11 años con diagnóstico de estado epiléptico superrefractario, dicho medicamento fue utilizado como adyuvante para el retiro de la anestesia, con resultados positivos en ambos casos ³².

La ketamina es un anestésico no competitivo de los receptores NMDA, el cual fue usado por Rosatti y colaboradores en un periodo de noviembre de 2009 a junio de 2011, contaron con 9 niños de los cuales 8 con diagnóstico de estado epiléptico superrefractario y uno refractario, los pacientes ya contaban con tratamiento a base de midazolam, propofol y tiopental; la dosis media

fue de 40 μgkgmin , logrando el cese del evento en 6 de los pacientes posterior al agregar la ketamina sin presentar eventos adversos severos ³³.

Ivvento y colaboradores realizaron un estudio de 19 eventos en 7 pacientes femeninos de 2 meses hasta 7 años de edad con diagnóstico de estado epiléptico en el cual lograron la resolución de 14 eventos refractarios al agregar este medicamento, y 5 eventos que resolvieron con el uso de ketamina como anestésico de primera opción, usaron dosis de 7 a 60 μgkgmin evitando el uso de intubación endotraqueal en 4 de estos. Demostrando adecuada eficacia ³⁴.

En 2014, Sánchez Fernández en una revisión de literatura refiere los vacíos en el tratamiento de estado epiléptico, entre sus comentarios refiere la falta de información sobre el tratamiento real que están recibiendo los niños con estado epiléptico en la práctica diaria; cuáles son los hallazgos clínicos, bio-marcadores y estrategias de tratamiento relacionadas con mejor pronóstico y finalmente, qué marcadores clínicos y biológicos ayudarían al médico a realizar la toma de decisiones durante el tratamiento ³⁵.

2. Planteamiento del problema.

Identificar el perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de los pacientes con estado epiléptico refractario y suprarrefractario en la población atendida en el INP de Julio de 2015 a Junio de 2018.

3. Justificación de la investigación.

El estado epiléptico es la segunda causa neurológica de ingreso a servicio de urgencias, en nuestro país se refiere en la guía de práctica clínica que el 10% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia debutan con esta entidad clínica, alcanzando una mortalidad que varía del 3 al 10%, que llega a ser de 29% en menores de un año.

El 30% cumple con criterios de estado epiléptico refractario, lo que implica la administración de infusión continua de midazolam o tiopental. En este estadio, hasta el momento no se ha establecido un esquema de tratamiento estandarizado. Los datos acerca del uso de los

antiepilépticos de tercera línea, en este estadio, son deficientes, por lo que evaluar su utilidad no es posible. Actualmente, los antiepilepticos de tercera línea deben usarse a consideración del médico tratante en aquellos casos altamente resistentes donde la primera y segunda líneas de tratamiento han sido inefectivas.

Por lo anterior, consideramos necesario describir los esquemas terapéuticos y características clínicas de la población.

4. Pregunta de investigación.

¿Cuál es el perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de los pacientes con estado epiléptico refractario y suprarrefractario en la población atendida en el INP de Julio de 2015 a Junio de 2018?

5. Objetivo.

Objetivo principal:

De los pacientes con estado epiléptico refractario y suprarrefractario:

- 1.- Describir el perfil clínico.
- 2.- Identificar el porcentaje de pacientes que evolucionan a estado epiléptico refractario y suprarrefractario.
- 3.- Describir los factores relacionados con la evolución.
- 4.- Describir el desenlace clínico de estos pacientes.
- 5.- Describir el tratamiento que están recibiendo estos pacientes.

6. Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, observacional y transversal.

7. Población de estudio.

7.1 Población Objetivo.

Pacientes de 29 días de vida hasta los 18 años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de Julio de 2015 a Junio de 2018.

7.2 Población Elegible.

Pacientes con diagnóstico de estado epiléptico refractario y suprarrefractario.

8. Criterios de selección.

8.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes que fueron tratados por estado epiléptico en el instituto nacional de pediatría hasta la resolución del evento o la muerte del paciente que cuentan con expediente completo.
- Ambos géneros.
- De 29 días a 18 años de edad.

8.2 Criterios de Eliminación.

- Información insuficiente en expediente del paciente.

9. Definición operacional de las variables.

Variable.	Escala.	Tipo.
Sexo	Femenino/masculino	Dicotómica.
Edad	Años.	Numérica.
Comorbilidades.	Categorica.	Nominal.
Diagnóstico previo de epilepsia.	Sí/no	Dicotómica.

Tiempo de evolución de la epilepsia.	Años.	Intervalo.
Epilepsia de difícil control.	Sí/ No	Dicotómica.
Tratamiento para epilepsia previo al episodio.	Categoría.	Nominal.
Episodios previos de estado epiléptico.	Número de episodios.	Numérica.
Lugar de inicio del evento.	Hospitalaria/no hospitalaria.	Dicotómica.
Etiología probable del evento.	Categoría.	Nominal.
Tratamiento de tercera línea.	Categoría.	Nominal.
Tiempo de resolución.	Minutos, horas.	Intervalo.
Desenlace del episodio.	Resolución. Muerte.	Dicotómica.

Sexo: fenotipo de genitales externos.

Edad: intervalo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del evento objeto de estudio.

Comorbilidades: entidades clínicas distintas a la epilepsia y estado epiléptico, presentes en el paciente en el momento del evento.

Diagnóstico previo de epilepsia: presencia de nota previa al evento, en la que se catalogue al paciente con el diagnóstico de epilepsia.

Tratamiento previo de epilepsia: antiepilépticos que se encontraba recibiendo el paciente el periodo previo al estado epiléptico desde el último ajuste previo al evento.

Episodios previos de estado epiléptico: cantidad de eventos anteriores al actual que ha presentado el paciente.

Tiempo de evolución de la epilepsia: tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial de epilepsia y el inicio del evento.

Lugar de inicio del evento: Sitio donde inició el estado epiléptico.

Etiología probable de estado epiléptico: causa a la cual se atribuye el inicio del evento.

Tratamiento de tercera línea: medicamento(s) antiepiléptico(s) administrado(s) al paciente con el objetivo de remitir el evento cuando ha superado los 30 minutos de duración.

Tiempo de resolución: intervalo transcurrido desde el inicio del evento y su resolución.

Desenlace del evento: estado final logrado con la terapia de tercera línea descrito como resolución o muerte.

10. Recursos materiales y humanos.

En la planeación de recursos e insumos se establece el siguiente listado:

- Expediente clínico físico y electrónico.
- Ordenador.
- Papel.
- Impresora.

11. Metodología.

Se obtendrán las estadísticas de eventos de ingreso de pacientes al servicio de urgencias que contaron con diagnóstico de estado epiléptico o que lo desarrollaron durante su estancia en la unidad y se obtendrá, a partir de los expedientes de estos pacientes, la información para el llenado de la hoja de captura de datos para cada uno de los eventos que ha presentado el paciente y que cumplieron los criterios de estado epiléptico refractario y suprarrefractario entre Julio de 2015 a Junio de 2018.

Posteriormente se completará la base de datos para el análisis estadístico.

12. Análisis estadístico.

Se representarán los datos a través de porcentajes, tablas y gráficas para describir los datos obtenidos.

13. Métodos.

Se realizó búsqueda en el expediente electrónico del diagnóstico de EE en el período de 01 julio de 2015 a 30 de junio de 2018.

Se identificaron 224 pacientes consecutivos con EE, 52 cumplieron con los criterios de inclusión para EER y EPSR.

Se realizó una base de datos específica para este estudio que incluye datos clínico demográficos. Se conformó una base de datos en el programa Excel y se exportó al programa SPSS V.21.0 para la realización del análisis estadístico descriptivo. Los resultados del estudio se presentan en cuadros y gráficas, de acuerdo al tipo de variables.

14. Resultados.

Fueron 224 pacientes con EE y de esos el 52 (23%) fueron considerados con EER o EESR. Se cuantificaron 69 episodios, de los cuales 44 fueron EER y 25 suprarefractarios con 1.3 episodios por cada paciente, en el tiempo de estudio

De los 52 pacientes, 31 fueron varones con una relación H:M 1.5:1. 16 fueron lactantes, 16 preescolares, 13 escolares y 7 adolescentes, con una mediana de edad al inicio del episodio de 4 años, rango Q1=9.5 meses a Q3=8 años 2 meses y una edad máxima de 17 años con 7 meses.

Se identificaron 37 pacientes con crisis epilépticas de inicio focal motor, uno con focal no motora y 14 de inicio generalizado.

La etiología de la epilepsia (n=52): en lactantes la etiología criptogénica (5) y eventos post paro (2) fueron las mas comunes. En preescolares las epilepsias autoinmunes (n=3) y secuelas de hipoxia (n=4), mientras que en los escolares las autonmunes (n=2) e infecciosa (n=2) y secuelas de hipoxia (n=3) fueron las más frecuentes. En los adolescentes no hubo predominio de etiologías (tabla 1).

Se identificaron las siguientes comorbilidades: 20/56 tuvieron retraso en el neurodesarrollo, 6 parálisis cerebral, 4 cardiopatía, 4 enfermedad pulmonar crónica y 2 con insuficiencia renal crónica.

El EER y EESR fue la manifestación inicial en 11 pacientes (21%) , 58 episodios fueron en pacientes epilépticos conocidos, 29/58 recibían mono o biterapia y el resto politerapia .

Se identificó un factor precipitante en 28 episodios; 17 de los cuales se asociaron a infecciones de vías respiratorias. En 22/69 episodios no se encontró una causa aparente (tabla 2).

El tiempo de evolución de la epilepsia al momento del primer episodio de EER o EESR tuvo una mediana de inicio de 3 meses, con rango intercuartil de 3 años 2 meses; 39 episodios se presentaron en pacientes hospitalizados por causa aguda diferente.

Un total de 44 (64%) episodios cumplieron criterios de EER y 25 (36%) de EESR. El tratamiento previo al EER fue posterior al uso de benzodiacepina, DFH en 21, levetiracetam en 9, AVP en 9; el resto recibieron combinaciones: LVT+DFH en 9, DFH+AVP en 1, AVP+LVT en 3, triple terapia (DFH+LVT+AVP) en 2 episodios; 15 episodios recibieron tratamiento inicial con infusión de midazolam sin recibir antiepiléptico previo debido a características del paciente (Tabla 4).

En todos los episodios del EER y EESR se administró infusión de midazolam; aquellos que no respondieron, se les administró tiopental (9) y 4 no requirieron otra medida. Un paciente falleció sin remisión del EE.

El último fármaco agregado para lograr el control del EESR fue en 9 pacientes lacosamida, 4 con tiopental, 3 con gammaglobulina (por etiología autoinmune), 2 topiramato; y uno para levetiracetam, diazepam, vigabatrina y rituximab (gráfica 1), y 3 que fallecieron sin lograr el control del EESR.(tabla 5).

De los 11/69 episodios que fueron la manifestación inicial de la epilepsia, 6 cedieron con midazolam sin requerir otro fármaco y 5 cumplieron criterios de EESR.

Se encontraron en total 6/69 episodios con etiología autoinmune: 1 fue estado epiléptico no convulsivo de inicio, 4 focales y uno de inicio generalizado. 2 estados focales motores y uno generalizado evolucionaron a no convulsivo dentro de las primeras 24 horas. En cuanto al tratamiento de estos pacientes: 2/6 fueron EER tratado con midazolam y 4 se controlaron posterior a dosis de inmunomodulador (3 gammaglobulina y 1 rituximab).

Se presentó recurrencia del EER o SR en 12 pacientes de los cuales 9 tuvieron 2 eventos, un paciente con 3 eventos y 2 pacientes con 4 eventos con un total de 69 eventos en tres años y una

mediana de tiempo entre los episodios de 2 meses entre episodios y un rango Q1 de 1 mes y Q3 de 5.5 meses con una máxima de 1 año con 10 meses.

Estos 12 pacientes que acumularon 29 de 69 episodios que representa el 42% del total (12 iniciales más 17 de recurrencia). De la etiología 1/12 contaban con etiologías sintomáticas agudas (1 encefalitis por Herpes 6) y 7/7 eran de etiología sintomática remota (2 por secuelas de encefalopatías hipóxico isquémica, 1 genética, 1 metabólica y 1 por malformación de SNC) 7 criptogenicos y 9/12 eran farmacorresistentes.

13 de los 17 episodios de recurrencias fueron varones; 10 fueron en lactantes, 4 en preescolares y 3 en escolares; 15 de los episodios se encontraron en los pacientes con etiología sintomática remota; 10 cumplieron criterios de EER.

6 pacientes fallecieron sin que cediera el EE, 4/6 eran mujeres, 5 con epilepsia de inicio focal motor y 1 generalizada, 1/6 era farmacorresistente. La etiología del cuadro 2 por sepsis, 1 infección de SNC por herpes 6, 1 por edema cerebral posterior a transplante de médula, 1 con glioma de tallo y 1 con EVC isquémico.

3 fallecieron con criterios de EER 3.

De los pacientes que sobrevivieron 15 tuvieron secuelas cognitivas conductuales: En 10/15 tuvieron alteraciones motoras. 2 pacientes presentaron cuadriparesia secundarias a EMDA y a encefalitis autoinmune respectivamente; un paciente permaneció en estado vegetativo y otro con estado de mínima conciencia. 33/52 (64%) no presentaron cambio con respecto al estado basal previo.

15. DISCUSION

En el periodo de estudio se identificó que el 23% de los EE fueron refractarios o suprarrefractarios lo cual es superior al 19% reportado por Lu et al³⁶.

52 pacientes con 69 episodios de EPR y SR en pacientes entre 1m a 17 años con una mediana 4 años lo que es similar a los reportado por Kravljanac et al⁹ y similar a fernandez et al³. Mientras que Lu et al³⁶ en 2018 que reporta hasta el 60% de los pacientes con EER y SR son mayores de 7 años con una media de 7.85 ± 2.7 años.

La relación H:M con una ligera predominancia hacia los varones similar a la encontrada previamente^{37,38}.

En nuestra serie observamos que hay un predominio de epilepsia de inicio focal en el 71%, contrario a otros que informan de inicio generalizado^{9,37}.

En cuanto a la etiología de la epilepsia no hubo diferencia significativa entre las sintomáticas agudas (n=24) y remotas (n=19) y las criptogénicas que se quedan por detrás de los otros dos grupos(8), la literatura muestra resultados diversos, Lu et al³⁶ informa en su serie predominio causas agudas en EESR (7/10) y Kravljanac² con sólo 16%, y probablemente estas diferencias se deben al tipo de Institución y población analizada. Las etiologías más comunes fueron EHI y epilepsia criptogénica, seguidas de la etiología infecciosa y la autoinmune lo cual es parecido a lo informado previamente³⁸.

El tiempo de evolución desde el diagnóstico de epilepsia al estado desarrollo del EP fue de 3 meses, por lo que hay un predominio en los pacientes con reciente diagnóstico con respecto a aquellos de larga evolución.

El tratamiento previo al cumplir criterios de EER fue acorde a las guías en la mayoría de los pacientes excepto por 15 episodios donde por distintas razones se optó por inicio de infusión de midazolam.

El tratamiento para EER fue en el 100% con infusión de midazolam que se encuentra dentro de lo reportado en la literatura, aunque destaca la ausencia de los barbitúricos que también tienen un lugar importante en este estadio ya que no existe el fenobarbital en IV en México.

Los medicamentos utilizados posteriores al midazolam con los que se logró control del EER y EESR la lacosamida con un control de 6/7 episodios, su eficacia en este tipo de pacientes se ha reportado en adultos y algunas series que incluyen pacientes pediátricos^{39,40,41}.

Levetiracetam y AVP se encuentran también reportados en la literatura aunque en nuestro caso son medicamentos que se suelen utilizar en estado epiléptico establecido previo al midazolam por lo que algunos de los pacientes ya contaban con estos medicamentos en su tratamiento previo al EER y EESR.

El 16% de los episodios fueron la manifestación inicial de la epilepsia, con predominio de la etiología autoinmune e infecciones de SNC, en los episodios autoinmunes se utilizó inmunoterapia previa a lograr el control del estado epiléptico lo que se relaciona con la literatura. Se encontró 24% de episodios de recurrencia de EER y EESR, que es menor al encontrado en EE en la población general de 34%. Las etiologías reportadas a recurrencias son las remotamente sintomáticas y las encefalopatías progresivas, en este estudio coincide en las etiologías remotas pero la presencia de encefalopatías progresivas no fue relevante⁹.

El desenlace de los episodio, presenta una mortalidad del 8.6% que se encuentra por debajo de las cohortes pediátricas que reportan una mortalidad con 13.3%³⁶ y que es menor con respecto a los adultos. Las principales secuelas fueron pérdida de habilidades motoras y cognitivas en la epilepsia criptogénica, alteraciones cognitivas y del comportamiento en encefalitis infecciosas y autoinmunes.

La presencia de secuelas es baja con respecto a la literatura, encontramos una mayor presencia de alteraciones cognitivas sobretodo en etiologías agudas y motoras tanto en agudas como remotas.

En esta serie de casos se encuentran ausentes algunas opciones que han surgido en la literatura internacional como es el propofol mencionado por albers et al²⁰; el CBD se ha reportado por parte de Elliot et al⁴¹ en una revisión sistemática no encuentran diferencia significativa con respecto al placebo en cuanto a EE se refiere.

El isofluorano se ha utilizado inhalado en conjunto con hipotermia moderada logrando retiro de otras infusiones como la de tiopental⁴², mientras que la dieta cetogénica se ha utilizado en casos resistentes a antiepilépticos de primera y segunda línea y se utiliza de forma conjunta con múltiples terapias reportando resolución del 75% con una reducción en la frecuencia de crisis mayor al 50% en 6 de cada 10 casos^{43,44,45}.

16. Conclusiones.

El tratamiento que reciben los pacientes se encuentra dentro de los parámetros de las guías internacionales para estadios temprano, establecido y refractario del EE.

En el Instituto Nacional de Pediatría utilizamos inicialmente diazepam y midazolam por vía intravenosa o vías alternas intrarrectal o en carrillos como tratamiento inicial seguido de los antiepilépticos: fenitoína, levetiracetam y ácido valproico con distintos esquemas terapéuticos.

El midazolam en infusión se utiliza de primera línea de tratameinto para el EER. Por otro lado el tiopental se indica cuando las benzodiacepinas han fallado.

En cuanto al EESR tenemos una mejor experiencia con el uso de los antiepilépticos tanto intravenosos como por sonda nasogástrica con los que se ha mantenido una baja mortalidad y pocas secuelas o deterioro de las comorbilidades posterior al episodio de EER y SR.

0-5 min

Fase de estabilización

1. Estabilización del paciente (ABCDE).
2. Cronometrar la crisis desde el ingreso, monitorizar signos vitales.
3. Evaluar la oxigenación, aportar oxígeno por puntas nasales o mascarilla, considerar la intubación si es necesario.
4. Monitorizar EKG.
5. Realizar una glucosa capilar. Si $<60\text{mg/dl}$ dar manejo.
6. Obtener una vía IV y tomar biometría, química y electrolitos.

5-20 min

Terapia inicial

Administrar benzodiacepina como terapia inicial:

Elegir una de las siguientes opciones de primera línea:

- Midazolam IM 10mg si $>40\text{kg}$, 5 mg si 13-40kg DU, o
- Diazepam IV 0.15-0.2 mg/kg/dosis, máximo 10mg, pudiendo repetir a los 5 minutos.

20-40 min

Terapia de segunda línea

Administrar como terapia de segunda línea una de las siguientes como dosis única:

- Fenitoina (20 mg PE/kg, max: 1500 mg/dosis).
- Ácido valproico (40 mg/kg, max: 3000 mg/dosis).
- Levetiracetam (60 mg/kg, max: 4500 mg/dosis).

40-60 min

Terapia de tercera línea

Administrar infusión continua de midazolam como terapia de tercera línea:

- Midazolam IV dosis inicial 100-200 $\mu\text{g/kg/hora}$, con incremento de 100-200 $\mu\text{g/kg}$ dosis respuesta.
- Monitorizar signos vitales.
- Evaluar la oxigenación, considerar la intubación.
- Monitorizar con EEG continuo.

>60 min

Terapia de cuarta línea

Administrar una de las siguientes opciones:

- Tiplental IV dosis inicial 5mg/kg, con bolos de 1-2mg/kg hasta obtener BS. Mantener infusión a 5-15mg/kg/hora.
- Lacosamida (3-6 mg/kg, max: 600 mg/dosis).
- Levetiracetam (60 mg/kg, max: 4500 mg/dosis), si no ha sido empleado.
- Ácido valproico (40 mg/kg, max: 3000 mg/dosis), si no ha sido empleado.
- Topiramato (5-25 mg/kg, max: 400 mg/dosis)
- Otros: Inhalados, dieta cetogénica, CBD, propofol, ketamina.

15. Bibliografía.

- 1.- Abend NS, Bearden D, Helbig I, McGuire J, Narula S, Panzer JA, Topjian A, Dlugos DJ; Status epilepticus and refractory status epilepticus management; *Semin Pediatr Neurol.* 2014 Dec;21:263-74.
- 2.- Trinka E1, Höfler J, Leitinger M, Brigo F; Pharmacotherapy for Status Epilepticus; *Drugs.* 2015 Sep;75:1499-521.
- 3.- Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S; Status Epilepticus; *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Mar 1;6.
- 4.- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH; A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus; *Epilepsia.* 2015 Oct; 56:1515-23.
- 5.- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM; Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society; *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16:48-61.
- 6.- Shorvon S1, Ferlisi M; The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol; *Brain.* 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18.
- 7.- Garnock-Jones KP; Oromucosal midazolam: a review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures; *Paediatr Drugs.* 2012 Aug 1; 14:251-61.
- 8.- Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, Lewandowski C, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators; Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population; *Epilepsia.* 2015 Feb; 56:254-62.
- 9.- Kravljanac R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T; Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus; *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Sep; 19:584-90.

- 10.- Saz EU1, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, Gokben S, Tekgul H; Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome; *Seizure*. 2011 Mar; 20:115-8.
- 11.- Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, Fernandez A, Schmidt JM, Czeisler BM, Mayer SA, Agarwal S, Lesch C, Lantigua H, Claassen J; Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study; *Crit Care*. 2014 May 21; 18:R103.
- 12.- Barberio M, Reiter PD, Kaufman J, Knupp K, Dobyns EL; Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children; *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27:721-6.
- 13.- Mnatsakanyan L, Chung JM, Tsimerinov EI, Eliashiv DS; Intravenous Lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus; *Seizure*. 2012 Apr; 21:198-201.
- 14.- Höfler J1, Trinka E; Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus; *Epilepsia*. 2013 Mar; 54:393-404.
- 15.- Jain V, Harvey SA; Treatment of refractory tonic status epilepticus with intravenous lacosamide; *Epilepsia* 2012; 53:761–762.
- 16.- Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E; Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters; *Epilepsia*. 2011 Oct; 52: e148-52.
- 17.- Miró J1, Toledo M, Santamarina E, Ricciardi AC, Villanueva V, Pato A, Ruiz J, Juvany R, Falip M; Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study; *Seizure*. 2013 Jan; 22:77-9.
- 18.- Koubeissi MZ, M ayor CL, Estephan B, Rashid S, Azar NJ; Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory non convulsive status epilepticus; *Acta Neurol Scand*: 2011 : 123: 142–146.
- 19.- Moreno EY, Fernandez M, Bondy EC, Domínguez JM, Pardellas E, Fernández A; Observational Study of Intravenous Lacosamide in Patients with Convulsive Versus Non-Convulsive Status Epilepticus; *Clinical Drug Investigation* July 2015, Volume 35, Issue 7, pp 463-469.

- 20.- Albers JM, Möddel G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, Dziewas R; Intravenous lacosamide—An effective add-on treatment of refractory status epilepticus; *Seizure* 20 (2011) 428–430.
- 21.- McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure*. 2012 Sep; 21:529-34.
- 22.- Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, de la Peña P, Molins A, Garcia-Morales I, Saiz RA, Pardo J, Tortosa D, Sansa G, Miró J; Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: A multicentric observational study; *Seizure* 2011; 20: 60–64.
- 23.- Zelano J, Kumlien E; Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: A systematic review; *Seizure* 2012; 21: 233–236.
- 24.- Misra UK, Kalita J, Maurya PK; Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study; *J Neurol*. 2012 Apr; 259:645-8.
- 25.- Lee YJ, Yum MS, Kim EH, Ko TS. Intravenous levetiracetam versus phenobarbital in children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Korean J Pediatr*. 2016 Jan; 59:35-9.
- 26.- Töllner K, Brandt C, Erker T, Löscher W; Bumetanide is not capable of terminating status epilepticus but enhances phenobarbital efficacy in different rat models; *Eur J Pharmacol*. 2015 Jan 5;746:78-88.
- 27.- V. Stojanova, A. O. Rossetti; Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus; *Acta Neurol Scand* 2012; 125: e7–e11.
- 28.- Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S; Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study; *CNS Drugs*. 2012 Sep 1; 26:761-72.
- 29.- Hochman DW; The extracellular space and epileptic activity in the adult brain: explaining the antiepileptic effects of furosemide and bumetanide; *Epilepsia*. 2012 Jun; 53 Suppl 1:18-25.
- 30.- Dzhala V, Staley KJ; Acute and chronic efficacy of bumetanide in an in vitro model of posttraumatic epileptogenesis; *CNS Neurosci Ther*. 2015 Feb; 21:173-80.

- 31.- Puskarjov M, Kahle KT, Ruusuvoori E, Kaila K; Pharmacotherapeutic targeting of cation-chloride cotransporters in neonatal seizures; *Epilepsia*. 2014 Jun; 55:806-18.
- 32.- Broomall E, Natale JE, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Chang C, Kaness S, Rogawski MA, Wainwright MS; Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone; *Ann Neurol*. 2014 Dec; 76:911-5.
- 33.- Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, Guerrini R; Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children; *Neurology*. 2012 Dec 11;79(24):2355-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318278b685. Epub 2012 Nov 28.
- 34.- Ilvento L, Rosati A, Marini C, L'Erario M, Mirabile L, Guerrini R; Ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children avoids endotracheal intubation; *Epilepsy Behav*. 2015 Aug; 49:343-6.
- 35.- Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, Chapman KE, Gaillard WD, Glauser TA, Goldstein DB, Goldstein JL, Goodkin HP, Hahn CD, Heinzen EL, Mikati MA, Peariso K, Pestian JP, Ream M, Riviello JJ, Tasker RC, Williams K, Loddenkemper T; Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG); *Seizure* 2014 Feb; 23:87-97.
- 36.- Wen-Yu Lu, Wen-ChinWeng, Lee-ChinWong, Wang-Tso Lee; "The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children"; *Epilepsy & Behavior* 86, 2018; 66–71.
- 37.- Sanchez- Fernandez I, et al; "Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus"; *Neurology* 88, Jan 24, 2017.
- 38.- Ferlisi M, Hocker S, Trinkka E, Shorvon S; "Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit"; *Epilepsia*. 2018; 1–8.
- 39.- Jain V, Harvey SA; Treatment of refractory tonic status epilepticus with intravenous lacosamide; *Epilepsia* 2012; 53:761–762.

- 40.- Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E; Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters; *Epilepsia*. 2011 Oct; 52: e148-52.
- 41.- Miró JI, Toledo M, Santamarina E, Ricciardi AC, Villanueva V, Pato A, Ruiz J, Juvany R, Falip M; Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study; *Seizure*. 2013 Jan; 22:77-9.
- 42.- Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia *Front Neurol*. 2015 Jan 28;5:286.
- 43.- Fessas P, Duret A. Is there a role for the ketogenic diet in refractory status epilepticus? *Archives of Disease in Childhood* 2018;0:1-4.
- 44.- Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:154-160.
- 45.- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Ephane Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Bergqvist, A. G. C., Blackford, R., et al. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Child Neurol. Soc. Epilepsia Open* 3, 175–192.

16. Anexos.

Tabla 1. Etiología de la Epilepsia por Paciente (n=52).					
	Lactantes (<2^a) n=16	Preescolares (>2-<6) n=16	Escolares (6-12) n=13	Adolescentes (>6-18) n=7	Total n=52
Sintomáticas agudas.	5	8	6	5	24
Autoinmune	0	3	2	1	6
Neuroinfecciones	1	2	2	1	6
PRES	0	1	1	1	3
Sepsis	1	0	1	0	2
Estado post-paro	2	0	0	0	2
EHI ¹ por STDA ² .	0	1	0	0	1
EMDA ³	0	0	0	1	1
Glioma de Tallo	0	1	0	0	1
Estado Post trasplante.	0	0	0	1	1
EVC ⁴ isquémico.	1	0	0	0	1
Sintomáticas remotas.	6	6	6	1	19
EHI ¹ .	1	4	3	1	9
Metabólica	2	2	1	0	5
Genética	1	0	2	0	3
Malformaciones del SNC.	2	0	0	1	3
CRIPTOGENCIAS	5	2	1	0	8
¹ EHI: encefalopatía hipóxica isquémica. ² STDA: sangrado de tubo digestivo alto. ³ EMDA: Encefalomiелitis aguda diseminada. ⁴ EVC: evento vascular- cerebral.					

Tabla 2. Desencadenante de Episodio de EER y EESR.					
	Lactante n=22	Preescolar n=14	Escolar n=12	Adolescente n=2	Total n=50
Sin causa aparente.	9	7	5	1	22
Infección de Vías Respiratorias.	9	2	5	1	17
Hiperamonemia e hipoxia por STDA ¹ .	0	3	0	0	3
Sepsis.	1	1	1	0	3
Estado post-paro.	2	0	0	0	2
Omisión de tratamiento.	1	0	1	0	2
Sepsis	0	1	0	0	1
¹ STDA: sangrado de tubo digestivo alto.					

Tabla 3. Características Demográficas y Clínicas de los Episodios de Recurrencia.

	EER N=44	EESR N=25	Total N=69
Recurrencia por sexo.			
Masculino.	8	5	13
Episodios de recurrencia.	10	7	17
2do. Episodio.	8	4	12
3er episodio.	2	1	3
4er episodio.	0	2	2
Recurrencia por grupos etarios.	10	7	17
Lactantes.	6	4	10
Preescolares.	1	3	4
Escolares.	3	0	3
Adolescentes.	0	0	0
Recurrencia por etiología.	10	7	17
Aguda.	1	1	2
Remotas.	9	6	15
Tratamiento en episodios de recurrencia.			
Midazolam.	10	0	
+Lacosamida.	0	1	
Tiopental	0	4	
+ lacosamida.	0	1	

+ topiramato.	0	1	
---------------	---	---	--

Tabla 4. Mortalidad de EER y EESR.

	Lactantes n=3	Preescolares n=1	Escolares n=1	Adolescentes n=1
Sepsis.	1	0	1	0
Infección de SNC.	1	0	0	0
Glioma de Tallo.	0	1	0	0
EVC embólico.	1	0	0	0
Estado post-TAMO	0	0	0	1

Tabla 5. Esquemas de Tratamiento Farmacológico en EE Establecido.

	<i>No. de episodios. (69)</i>
DFH	21
Levetiracetam	9
AVP	9
Levetiracetam + DFH	9
AVP + Levetiracetam	3
DFH + AVP	1
DFH + levetiracetam + AVP	2
Sin FAE	15
DFH: fenitoína, AVP: ácido valproico, FAE: fármaco antiepiléptico.	

Tabla 6. Medicamentos para EER y SR en orden de inicio.					
	1er.	2da	3ra	4ta	Total.
Midazolam	69	0	0	0	69
Tiopental	0	9	0	0	9
Lacosamida	0	7	2	2	11
Levetiracetam	0	3	0	0	3
AVP	0	0	1	0	1
Topiramato	0	1	2	0	3
Vigabatrina	0	1	0	0	1
Gammaglobulina	0	1	2	1	4
Diazepam	0	1	0	0	1
Metilprednisolona	0	1	0	0	1
Propofol	0	1	0	0	1
Rituximab	0	0	0	1	1
Los fármacos administrados por vía intravenosa y por sonda nasogástrica se agregaron al tratamiento establecido que incluía 2-4 fármacos.					

Grafico 1.

