

Estado epiléptico pediátrico

Víctor Soto-Insuga, Elena González-Alguacil, Juan J. García-Peñas

Introducción. El estado epiléptico se define como la situación resultante del fallo de los mecanismos responsables de finalizar una crisis epiléptica. En 2015, se adoptó internacionalmente un concepto operativo en el que se identifican dos tiempos: un primer momento, en el que hay que comenzar un tratamiento (cinco minutos para los estados convulsivos, 10-15 minutos para los estados focales y no convulsivos); y un segundo tiempo, a partir del cual se considera que hay un riesgo elevado de secuelas posteriores (30 minutos en los convulsivos). Ocurre en 3-42/100.000 niños al año, y son refractarios o superrefractarios en el 10-40% de las ocasiones.

Desarrollo. En este artículo se revisarán las diferentes opciones terapéuticas del estado, desde el tratamiento precoz domiciliario hasta los diferentes tratamientos de primera línea (benzodiazepinas), segunda línea (fenobarbital, ácido valproico, fenitoína, levetiracetam y lacosamida) o tercera línea, que incluyen tanto terapias farmacológicas (anestésicos, propofol, cetamina, lidocaína, topiramato, brivaracetam o perampán) como no farmacológicas (dieta cetógena, tratamientos inmunomoduladores o cirugía de epilepsia).

Conclusiones. Son fundamentales la identificación y el tratamiento precoz de una crisis prolongada para evitar la evolución a estado. Aunque con menores secuelas que en los adultos, el estado epiléptico en niños representa una causa de mortalidad hasta del 3-5%, al mismo tiempo que un 25% de ellos desarrollará una epilepsia posterior, así como un porcentaje considerable de secuelas neurológicas.

Palabras clave. Ácido valproico. Benzodiazepina. Dieta cetógena. Estado epiléptico. Estado epiléptico de reciente inicio (NORSE). Lacosamida.

Unidad de Epilepsia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia:
Dr. Víctor Soto Insuga. Avenida Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.

E-mail:
vsoto@salud.madrid.org

Aceptado tras revisión externa:
30.09.22.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Cómo citar este artículo:
Soto-Insuga V, González-Alguacil E, García-Peñas JJ. Estado epiléptico pediátrico. Rev Neurol 2022; 75: 225-38. doi: 10.33588/rn.7508.2022196.

© 2022 Revista de Neurología

Introducción

El estado epiléptico (EE) se define actualmente como la situación resultante del fallo de mecanismos responsables de finalizar una crisis epiléptica [1]. Esta definición se ha ido modificando desde sus primeras redacciones en 1970, cuando la Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE) definió el EE como la crisis persistente o múltiples crisis entre las que no se produce una recuperación de consciencia. En 1993, la ILAE especificó una duración concreta y definió el EE como una única crisis de más de 30 minutos de duración. Este tiempo límite se estableció basándose en la duración a partir de la cual se ha demostrado que una crisis produce lesiones neuronales en un modelo animal, aunque se hubiesen mantenido las constantes respiratorias y cardíacas. Sin embargo, esta definición contrastaba con la necesidad de tratamiento precoz, ya que clínicamente se había observado que las convulsiones que duraban más de cinco minutos presentaban una alta probabilidad de desarrollo de estado [2,3]. En este sentido, Lowenstein, en 1999, propuso una

definición más operativa que consideraba EE a toda crisis de más de cinco minutos [4]. En un intento de unificar ambas concepciones, surgió la redefinición de la ILAE de 2015, que diferencia dos tiempos: el tiempo 1, a partir del cual la crisis debe considerarse como una 'actividad epiléptica continua' y habría que evitarla mediante un tratamiento antiepiléptico precoz; y el tiempo 2, a partir del cual esta actividad epiléptica produciría secuelas a largo plazo en el paciente e indicaría la necesidad de un tratamiento más intensivo (Tabla I, Figura) [5].

Desarrollo

Fisiopatología

Se ha demostrado, tanto en modelo animal como en humanos, que durante los primeros 20-40 minutos de una crisis epiléptica se activan mecanismos compensadores que intentan revertir la situación de hipoxia gracias al aumento de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo cerebral

Figura. Terminología para definir diferentes estados [1].**Tabla I.** Definición de estado epiléptico [1].

	Tiempo 1	Tiempo 2
Tonicoclónico	5 minutos	30 minutos
Focal con alteración de consciencia	10 minutos	>60 minutos
Estado de ausencia	10-15 minutos ^a	Desconocido

^a Evidencia limitada.

[6]. Pero, si la convulsión continúa, estos mecanismos compensadores comienzan a agotarse, lo que conlleva una hipoxia crónica cerebral y sistémica. La mayor probabilidad de daño neuronal y potencial desarrollo de epilepsia posterior en un EE se debe también a la propia actividad epiléptica que produce una apoptosis neuronal debido a la activación glutamatérgica –N-metil-D-aspartato (NMDA)–, que provoca una entrada de calcio a nivel intracelular, lo que, a su vez, genera la síntesis de radicales libres de oxígeno y una disfunción mitocondrial [7]. Por todo ello, es fundamental iniciar un tratamiento precoz ante una crisis epiléptica.

Asimismo, cuanto mayor es la duración de la crisis, más probabilidad existe de que se perpetúe y no ceda espontáneamente. Esta persistencia de la crisis se debe a: generación de péptidos epileptógenos, alteración en neurotransmisores, modificación de la expresión de genes involucrados en la excitabilidad neuronal, daño en la barrera hematoencefálica y producción de sustancias neuroinflamatorias, como anticuerpos y citocinas [3].

Igualmente, conocemos que, cuanto más se prolongue una crisis epiléptica, existirán más probabilidades de que los tratamientos antiepilépticos fracasen. Esto se debe, en parte, a la modificación de los receptores celulares. Mientras persiste la crisis, se produce una internalización de receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), al mismo tiempo que receptores del NMDA se movilizan hacia la membrana celular, lo que produce una disminución del control inhibitorio y un aumento de excitación celular que favorece la persistencia de la crisis [8]. Este es el principal motivo por el cual las benzodicepinas pierden eficacia si la crisis epiléptica se mantiene. Por ello, ante un EE, probablemente serían más eficaces tratamientos que actúen contra el receptor del NMDA o contra el receptor del GABA extrasináptico, el cual no se internaliza en un estado.

Epidemiología

- **Incidencia.** Oscila entre 3 y 42 episodios por 100.000 habitantes por año [9-15], pero difiere según los distintos estudios poblacionales realizados (Tabla II). La mayor incidencia anual se observó en menores de 2 años, lo que puede deberse a una tasa mayor de causas sintomáticas, a una mayor susceptibilidad de convulsiones en un cerebro en desarrollo o al curso natural de enfermedades genéticas/metabólicas [10].
- **Refractariedad.** Los factores de riesgo para presentar un estado refractario o súperrefractario incluyen: convulsiones prolongadas (duración >120 minutos), etiología sintomática aguda, estado no convulsivo y edad menor de 5 años. Esta refractariedad conlleva una mayor morbimortalidad [9].

Clasificación

La clasificación de la ILAE de 2015 propone una clasificación basada en cuatro ejes [1,16] (Tabla III):

- **Semiología.** Se refiere a la presentación clínica, basada en la presencia de síntomas motores y grado de deterioro del nivel de consciencia. Hemos de tener en cuenta que el EE es un proceso dinámico [16], por lo que la semiología, al igual que el patrón electroencefalográfico, puede modificarse en poco tiempo y conducir a diferentes clasificaciones (por ejemplo, un EE tonicoclónico generalizado inicialmente puede evolucionar a un EE no convulsivo sutil).
- **Etiología.** Según la etiología, se divide en conocidos (sintomáticos) y desconocidos (criptógenos) [1,16].

Tabla II. Datos epidemiológicos del estado epiléptico en niños.

	Richmond [11]	Rochester [12]	Suiza [13]	California [14]	Japón [10]	Norte de Londres [15]
Tipo de estado	Convulsivo y no convulsivo	Convulsivo y no convulsivo	Convulsivo y no convulsivo	Convulsivo y no convulsivo	Convulsivo	Convulsivo
Categorías de edad	Adultos y niños	Adultos y niños	Niños	Adultos y niños	Niños	Niños
Diseño de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
Incidencia (episodios por cada 100.000 habitantes/año)	41	18,3	9,9 (44%, convulsivo)	6,18	–	–
Incidencia pediátrica (episodios por cada 100.000 habitantes/año)	38 (71%, convulsivo)	24	0-4: 38,7 5-14: 10,9	3,86	42 (86%, convulsivo)	18-20
Pico máximo de incidencia por edad	<1 y >60	<1 y >65	0-4	<5 y >60	<2	<1
Mortalidad pediátrica	3%	–	6,2%	Menores de 5 años: 1,4%	<1%	3%

- *Electroencefalograma (EEG)*. En general, se considera que el valor del EEG es controvertido en un niño con EE que presenta síntomas motores debido a la identificación clínica de estos movimientos sin necesidad de pruebas complementarias. No obstante, el aumento de la frecuencia de crisis psicógenas y otros trastornos paroxísticos no epilépticos justifica la creciente demanda de muchos autores y protocolos diagnósticos de realización de un EEG de forma ‘urgente’. Esta necesidad de monitorización inicial mediante EEG es especialmente manifiesta para las formas no convulsivas. Desde la ILAE se ha propuesto la utilización de los criterios de Salzburgo como guía práctica que permita el diagnóstico de EE no convulsivo mediante EEG. En un reciente estudio retrospectivo en el que participaron niños y adultos (aunque la mediana de edad fue de 65 años), se demostró una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 89,6% para identificar EE no convulsivos [17].
- *Edad* (Tabla IV).
- Antecedentes familiares y personales, con especial atención a la presencia previa de crisis epilépticas o alguna enfermedad neurológica de cara a descartar etiologías que requirieran un tratamiento urgente (como en infecciones del sistema nervioso central o hipertensión intracraneal).
- Anamnesis del episodio: factores precipitantes, características de síntomas al inicio de la crisis y su progresión, nivel de consciencia, duración y postcrisis.

En muchos casos será necesario realizar pruebas complementarias. De esta forma, ante un paciente con una primera crisis, se recomienda realizar una serie de pruebas complementarias, recogidas en la tabla VI.

En los pacientes con epilepsia previa se interrogará activamente por posibles factores de descompensación y entre las pruebas complementarias que se deben realizar habría que considerar determinar los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos, así como posibles descompensaciones metabólicas-infecciosas [18-21].

Etiología

Las principales etiologías se recogen en la tabla V.

Pruebas complementarias

Como en cualquier proceso neurológico, ante un EE, lo principal es realizar una anamnesis y una exploración meticolosas que incluyan [18,19]:

Tratamiento

Tratamiento sistémico

Se debe iniciar un tratamiento precoz dirigido no sólo al control de las crisis, sino a evitar la disfunción multisistémica producida por la actividad epiléptica continua [2]. Por ello, todas las guías clíni-

Tabla III. Clasificación del estado epiléptico (EE) según la última definición propuesta por la Liga Internacional contra Epilepsia [1,16].**1. Con síntomas motores prominentes (incluye todas las formas convulsivas)**

EE convulsivo
 Generalizado convulsivo
 Inicio focal con evolución a EE convulsivo bilateral
 Inclasificable como generalizado o focal

EE mioclónico (mioclonías prominentes)
 Con coma asociado
 Sin coma asociado

Focal motor
 Crisis focales recurrentes (crisis jacksonianas)
 Epilepsia parcial continua
 Crisis con desviación oculocefálica ('versivo')
 EE oculoclonico
 Paresia ictal (EE inhibitorio focal)

EE tónico

EE hipercinético

2. Sin síntomas motores prominentes (EE no convulsivo)

EE no convulsivo con coma asociado (incluido el denominado EE 'sutil')

EE no convulsivo sin coma asociado
 Generalizado
 EE de ausencias típicas
 EE de ausencias atípicas
 EE de ausencias mioclónicas

Focal
 Sin alteración de la conciencia (aura continua, con síntomas autonómicos, sensitivos, visuales, olfativos, gustativos, emocionales/psíquicos/experienciales o auditivos)
 EE afásico
 Sin alteración de la conciencia
 Inclasificable como generalizado o focal
 EE con síntomas autonómicos

cas recomiendan que en los cinco primeros minutos se adopten las siguientes medidas: asegurar la vía aérea de forma no invasiva, mantener una adecuada oxigenación, ventilación y tensión arterial, así como corregir la hipoglucemia y la hipertermia asociadas. Asimismo, se debe conseguir, al menos, un acceso venoso periférico y monitorizar de forma continua la frecuencia respiratoria y cardíaca, la tensión arterial y la saturación de oxígeno del paciente[22].

En los EE refractarios es fundamental la atención a las complicaciones que pueden presentar, lo que obliga a una atención en la unidad de cuidados

Tabla IV. Estado epiléptico en síndromes electroclínicos seleccionados de acuerdo con la edad^a [1].**1. Estado epiléptico en el período neonatal y de lactante:**

Estado tónico (síndrome de Ohtahara o síndrome de West)
 Estado mioclónico (síndrome de Dravet)
 Estado focal
 Estado epiléptico febril

2. Estado epiléptico en la infancia y la adolescencia

Estado epiléptico autonómico en el síndrome de Panayiotopoulos
 Estado epiléptico en síndromes epilépticos específicos de la infancia y otras etiologías (cromosoma 20 en anillo, otras anomalías en el cariotipo, síndrome de Angelman, epilepsia con crisis atónicas y mioclonías y otras encefalopatías mioclónicas)
 Estado tónico en el síndrome de Lennox-Gastaut
 Estado mioclónico en epilepsias mioclónicas progresivas
 Estado epiléptico en punta onda continua del sueño
 Estado epiléptico afásico en el síndrome de Landau-Kleffner

3. Estado epiléptico en la adolescencia-edad adulta:

Estado mioclónico en la epilepsia mioclónica juvenil
 Estado de ausencia en la epilepsia ausencia juvenil
 Estado mioclónico en el síndrome de Down

^a Estas formas de EE se pueden encontrar predominantemente en algunos grupos de edad, pero no exclusivamente.

intensivos. Se deberán vigilar especialmente las alteraciones respiratorias (hipoventilación, neumonías aspirativas), la inestabilidad hemodinámica, las renales (oligoanuria, necrosis tubular), las metabólicas (acidosis respiratoria o metabólica, alteraciones electrolíticas, rabdomiólisis) y las secundarias a la infusión de medicaciones antiepilépticas [2].

Tratamiento específico

En caso de detectar causas tratables que se identifiquen como causantes del estado (como pueden ser infecciones, descompensaciones metabólicas o tóxicas, entre otras), se debe iniciar un tratamiento precoz y específico [22].

Tratamiento antiepiléptico**Tratamiento prehospitalario**

El tratamiento prehospitalario se debe iniciar precozmente antes de llegar al límite de los cinco minutos de duración para evitar el desarrollo de un auténtico EE [2,20-22]. Aunque este tratamiento debe realizarse de forma secuencial, protocolizada y usando las dosis correctas de los fármacos, cuando se analizan estas pautas de actuación prehospitalaria, se objetiva que solo se hacen de forma adecuada en un 2-51% de los casos [2,21-23].

Tabla V. Etiología del estado epiléptico.

Estado epiléptico febril (32-52%)
Infección del sistema nervioso central
Hipoglucemia, desequilibrios hidroelectrolíticos
Traumática
Accidente cerebrovascular (isquémico/hemorrágico)
Tóxica
Malformación del sistema nervioso central/tumor cerebral
Errores congénitos del metabolismo
Encefalopatías epilépticas y del desarrollo
Idiopática
Criptógena
Etiología desconocida: alrededor del 7%

En el medio extrahospitalario, es muy difícil lograr un acceso intravenoso de forma precoz, por lo que hay que considerar otras vías de administración de fármacos, como la rectal, la intranasal, la bucal transmucosa, la sublingual o la intramuscular, dependiendo de cada fármaco y de cada paciente [2,21-23].

La vía rectal ha sido la más usada durante los últimos 40 años, y el diacepam se ha demostrado una opción eficaz (nivel de evidencia B) [24]. Sin embargo, esta vía tiene muchas limitaciones, que incluyen: limitada gama de presentaciones, estigma social en niños mayores, dificultad de administrar la medicación rectal en pacientes con crisis focales sin alteración de consciencia, pacientes en silla de ruedas y/o con parálisis cerebral infantil espástica o discinética, y absorción rectal errática del producto, que se ve empeorada aún más en casos de impacto fecal o diarrea [2,22].

En la actualidad, para el tratamiento prehospitalario de las crisis en el niño, se emplea fundamentalmente diacepam rectal, midazolam bucal y midazolam intramuscular [22,23].

Fármacos de primera línea: benzodiazepinas

Los fármacos primera línea en el EE siguen siendo las benzodiazepinas (Tabla VII). Como ventajas de este grupo terapéutico destacan: la acción potente y rápida y el efecto potenciador del GABA. Hasta un

Tabla VI. Pruebas complementarias que se deben realizar ante una primera crisis.

	Indicación
Análítica sanguínea: perfil renal, hepático, ionograma (sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio en lactantes), gasometría venosa y glucemia	Todos los EE
Hemograma, hemocultivo y reactantes de fase aguda (CRP, velocidad de sedimentación globular y/o procalcitonina)	Signos de infección
Coagulación	Exantemas purpúricos, sospecha de sepsis o si en la prueba de neuroimagen se objetiva una lesión hemorrágica
Tóxicos en la orina	Sin etiología definida
Neuroimagen urgente (que, debido a la necesidad de realización precoz, suele ser una TAC craneal ^a)	Alteración persistente del nivel de consciencia (>1 hora tras la crisis), sospecha de HTIC, antecedente de traumatismo craneal, déficit neurológico que persiste más de 1-2 horas tras la crisis, EE no febril, riesgo de complicación intracraneal (tumor del sistema nervioso central, portador de válvula ventriculoperitoneal, inmunodeprimidos, enfermedades hemorrágicas o protrombóticas, tratamiento con anticoagulantes o drepanocitosis) y valorar individualmente en aquellos con crisis no presenciada
Punción lumbar	Sospecha de infección del SNC, crisis desencadenada por fiebre en menores de 6 meses, crisis febril en menores de 12 meses sin pauta de vacunación completa, estado febril o alteración del nivel de consciencia >1 hora

CRP: proteína C reactiva; EE: estado epiléptico; HTIC: hipertensión intracraneal; SNC: sistema nervioso central; TAC: tomografía axial computerizada. ^a En lactantes con fontanela anterior permeable, podría valorarse realizar una ecografía transfontanelar en casos de sospecha de hipertensión intracraneal.

80% de las crisis prolongadas en niños se controlan con benzodiazepinas [2]. Hay un amplio rango de duración según el fármaco y la vía de administración (para la vía intravenosa, midazolam: 5-10 minutos, diacepam: 15-30 minutos, loracepam: 12-24 horas). Como defectos globales del grupo, destacan la tolerancia evolutiva, la redistribución tisular tras dosis repetidas del fármaco, la potencial depresión respiratoria (nivel de evidencia A) –aunque es mucho menos frecuente que en los adultos (nivel de evidencia B) –, la afectación de la consciencia, el riesgo de hipotensión arterial y posibles reacciones locales (flebitis) tras su administración intravenosa [22-25]. En caso de clúster de crisis o EE, debe complementarse su uso con un fármaco de duración prolongada de segunda línea, para evitar la recurrencia de las crisis.

– *Diacepam*. Se mantiene como tratamiento de primera línea, claramente eficaz para el manejo inicial de las crisis convulsivas con duración ≥ 5

Tabla VII. Dosis de las principales benzodiazepinas empleadas en estado pediátrico.

	Vía	Dosis	Dosis máxima	Efectos secundarios
Clonacepam Ampollas de 1 mg/mL	Intravenosa	0,025-0,075 mg/kg	2 mg	Tolerancia evolutiva, redistribución tisular tras dosis repetidas, depresión respiratoria, alteración de la consciencia
Diacepam Cánulas de 5-10 mg Ampollas de 10 mg/10 mL	Intravenosa	0,15 mg/kg	10 mg	
	Rectal	Dosificación del peso: 0,3-0,5 mg/kg Dosificación del peso estimado: 5 mg (<15 kg) 10 mg (>15 kg)	10 mg	
Midazolam Ampollas de 1 mg/mL Ampollas de 5 mg/mL	Intravenosa o intramuscular	0,15-0,2 mg/kg	10 mg	
	Nasal (con atomizador)	0,3 mg/kg	10 mg	
	Bucal	Dosificación por peso: 0,5 mg/kg Dosificación por edad (en caso de que el peso no sea fiable): 3-12 meses: 2,5 mg 1-5 años: 5 mg 5-10 años: 7,5 mg 10-18 años: 10 mg	10 mg	

minutos (nivel de evidencia A). Tiene una rápida acción antiepiléptica: tres minutos vía intravenosa y 5-7 minutos vía rectal. Es eficaz en todo tipo de EE convulsivos, aunque deberemos extremar las precauciones en el síndrome de Lennox-Gastaut, ya que puede agravar el EE de crisis tónicas generalizadas. [2,22-25].

- *Clonacepam*. Es 10 veces más potente que el diacepam, y es una opción válida tanto en clúster de crisis como en EE no convulsivos. Aunque presenta un menor riesgo de depresión respiratoria que el diacepam, sus principales desventajas son la broncorrea y la corta duración de la acción [2,22-25].
- *Loracepam*. Su uso intravenoso es igual de eficaz que el diacepam intravenoso para las crisis prolongadas (nivel de evidencia A), aunque la forma de administración parenteral no está comercializada aún en España [24].
- *Midazolam*. Su vida media, más corta que la del diacepam y el loracepam, es una ventaja, dado que la duración de los efectos sedantes es menor

y se produce un menor acúmulo de fármaco en tejidos [2,22-25]. Se tolera mejor globalmente que el resto de las benzodiazepinas y con menor riesgo de depresión respiratoria, aunque sin una clara significación estadística [24]. Las vías de administración intranasal (se recomienda usar con atomizador para disminuir la cantidad de glutida) o por vía bucal transmucosa son igual de eficaces que el diacepam intravenoso y más eficaces que el diacepam rectal, con menos efectos adversos globales (nivel de evidencia B). La administración intramuscular es una ruta alternativa de administración eficaz, principalmente para el manejo prehospitalario (nivel de evidencia B) [22,26].

Fármacos de segunda línea (Tablas VIII y IX)

- *Fenitoína*. Es el fármaco que clásicamente se ha empleado en segunda línea. Su eficacia se estima en el 50,2% (40-91%, nivel de evidencia B). Su uso es complejo tanto en su indicación (no se debe emplear ante estado de ausencia), como en su farmacocinética (inductor hepático, metabolizado por el citocromo P450 y con un estrecho rango de dosis). Tiene frecuentes efectos secundarios (hipotensión, arritmias y reacciones locales cutáneas graves), que hacen necesaria la monitorización mediante electrocardiograma y tensión arterial durante su infusión [27]. La fosfenitoína, un profármaco de la fenitoína, presenta menos efectos secundarios debido a que no requiere diluirse en soluciones alcalinas, aunque su eficacia es similar.
- *Fenobarbital*. Sigue siendo el fármaco antiepiléptico de elección en estado neonatales [28]. Tanto en niños como en adultos, sigue considerándose un fármaco útil en el EE convulsivo, y se le calcula una eficacia del 73,6% (58,3%-84,8%). Su uso se ha restringido en los últimos años debido a la fuerte inducción hepática, así como por los efectos secundarios de sedación, hipotensión y depresión respiratoria, que conllevan la necesidad de monitorizar la frecuencia respiratoria y la tensión arterial durante su uso [29].
- *Ácido valproico*. Tiene una eficacia media del 70,9% (35-100%), y es eficaz para todo tipo de estado (mioclónicos, convulsivos y no convulsivos). Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareo y somnolencia. Son raros los efectos de sedación o cardiovasculares. Tiene riesgo de hepatotoxicidad (2-4%), pancreatitis, trombocitopenia e hiperamonemia, por lo que se recomienda el control analítico mediante determinación de hemograma, amonio y perfil he-

Tabla VIII. Dosis de los principales fármacos antiepilépticos empleados en el estado.

	Vía	Dosis	Máximo	Efectos secundarios	Observaciones	Observaciones
Ácido valproico	Intravenosa	20-40 mg/kg Posteriormente, valorar perfusión: 1-3 mg/kg/hora	1.500 mg	Hiperamoniemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, trombopenia, encefalopatía	Precaución en menores de 2 años sin epilepsia previa y de causa desconocida	Precaución en menores de dos años sin epilepsia previa y de causa desconocida
Fenitoína	Intravenosa	15-20 mg/kg	1.000 mg	Hipotensión Arritmias Reacciones locales graves	No administrar más dosis de 50 mg/min y más de 20 minutos Necesario diluirla en soluciones alcalinas	No administrar a más dosis de 50 mg/ min y más de 20 minutos Necesario diluirla en soluciones alcalinas
Fenobarbital	Intravenosa	15-20 mg/kg	1.000 mg	Hipotensión Sedación Depresión respiratoria	No administrar más de 1 mg/kg/min	No administrar más de 1 mg/kg/min
Levetiracetam	Intravenosa	30-40 mg/kg	3.000-4.500	Somnolencia Irritabilidad		
Lacosamida	Intravenosa	7-10 mg/kg	200-400 mg	Diplopía, ataxia, mareo Raro alargamiento de PR (arritmia)	Posteriormente, mantenimiento con 5-10 mg/kg/día	Posteriormente mantenimiento 5-10 mg/kg/día
Alopregnanolona	Intravenosa	86-156 µg/kg/hora		Fiebre, hipotensión, diarrea, edema, anemia y aumento de la urea		
Topiramato	Oral, sonda nasogástrica	5 mg/kg bolo y, posteriormente, 5-10 mg/kg/día cada 12 horas	10-25 mg/kg/día	Acidosis metabólica, glaucoma, disminución de la sudoración	Administrar por sonda nasogástrica Se recomienda controlar la gasometría, el pH y el HCO ₃	Administrar por sonda nasogástrica Se recomienda controlar gasometría pH y HCO ₃
Metilprednisolona	Intravenosa	20-30 mg/kg/día durante 3-5 días	1.000 mg/día	Hipotasemia, hipertensión arterial, hiperglucemia, irritabilidad, disminución de la respuesta inmune, afectación gástrica	Se recomienda realizar Mantoux/ Quantiferon antes del inicio. Debe administrarse junto con un antiseptor	Se recomienda realizar Mantoux/ quantiferon previo al inicio. Debe administrarse junto con antiseptor.
Inmunoglobulinas inespecíficas	Intravenosa	2 g/kg durante 5 días (0,4 g/kg/día)	100 g (dosis total)	Reacción pseudogripal, reacción anafiláctica, hipotensión arterial	No hay dosis máxima establecida	No hay dosis máxima establecida
Brivaracetam	Intravenosa	2-5 mg/kg	100-200 mg	Somnolencia	No hay dosis completamente establecida en niños	No hay dosis completamente establecida en niños
Perampanel	Oral, sonda nasogástrica	20 kg: 2-4 mg (máximo, 6 mg) 20-30 kg: 4-6 (máximo, 8 mg) >30 kg: 4-8 mg (máximo, 12 m)	20 kg: 6 mg 20-30 kg: 8 mg >30 kg: 12 mg	Somnolencia, mareo, hipertransaminasemia (especialmente si se asocia a fenitoína), colestasis	Administrar por sonda nasogástrica	Administrar por sonda nasogástrica

Tabla IX. Dosis de las principales perfusiones pediátricas empleadas en el estado.

	Mecanismo de acción	Dosis inicial	Ajuste	Dosis habitual	Dosis máxima	Comentarios
Midazolam	Agonista del GABA	0,2 mg/kg (máximo 10 mg) seguido de perfusión, 0,05-2 mg/kg/h	Aumentos de 0,2 mg/kg/hora cada 15-20 minutos	0,05-0,2 mg/kg/hora	100 mg/hora	Depresión cardiorrespiratoria, tolerancia, hipotensión, rabdomiólisis, acidosis metabólica
Pentobarbital	Agonista del GABA y anti-NMDA	5-10 mg/kg, seguido de perfusión, 0,5-1 mg/kg/h	Aumentos de 0,5 mg/kg/hora cada 15-20 minutos	0,5-5 mg/kg/hora	10 mg/kg/hora (15 mg/kg/hora)	Macada depresión cardiorrespiratoria, hipotensión arterial e inmunosupresor Monitorizar la toxicidad del propilenglicol (acidosis, osmolaridad)
Propofol	GABA y anti-NMDA	2-3 mg/kg seguido de perfusión de 1-2 mg/kg/hora	Aumentos de 25 mcg/kg/min cada 15-20 minutos	1-4 mg/kg/hora	5 mg/kg/hora	Depresión cardiorrespiratoria, arritmia, hipertrigliceridemia, pancreatitis De infusión de propofol (precaución su dieta cetogena) Discinesias
Cetamina	NMDA	Bolo 1-3 mg/kg y posterior perfusión 0,5-1 mg/kg/h	Aumentos de 0,5 mg/kg/h cada 15-20 minutos	1-5 mg/kg/h	10 mg/kg/hora	Se administra junto a benzodiacepinas para evitar el síndrome disociativo
Lidocaína	Bloqueo de los canales de Na	1-2 mg/kg	Aumentos cada 6 horas	2-4 mg/kg/h		Monitorización hemodinámica y electrocardiográfica

GABA: ácido gamma-aminobutírico; NMDA: N-metil-D-aspartato.

pático. Se han descrito casos aislados de encefalopatía y, debido a que puede descompensar trastornos mitocondriales o defectos de betaoxidación, se recomienda usarlo con precaución en pacientes menores de 2 años sin una causa conocida de epilepsia [30].

- *Levetiracetam*. Es un fármaco antiepileptico que ha demostrado presentar un amplio espectro terapéutico tanto en estados convulsivos como no convulsivos, con una eficacia estimada en los primeros metaanálisis del 68,5% (56,2-78,7%), y, en los últimos estudios, del 50-64%. Sus principales ventajas son la escasa interacción con otros fármacos, que no afecta al citocromo P450 (por lo que es de elección en pacientes polimedicados, como los que tienen una patología oncológica) y que no presenta efectos secundarios hemodinámicos ni respiratorios [31].
- *Lacosamida*. En los últimos años ha demostrado su utilidad en EE refractarios tanto en adultos como en niños. La eficacia en estados convulsivos y no convulsivos es del 57-78%, especialmente en los focales. Los efectos secundarios suelen ser leves (mareo, diplopía, sedación leve), especialmente si se asocian a otros fármacos an-

tiepilepticos bloqueantes de sodio, teniendo en cuenta la necesidad de monitorización electrocardiográfica por el riesgo excepcional de alargamiento del intervalo PR [32].

- *Estudios comparativos de fármacos antiepilepticos de segunda línea*. Con la intención de conocer cuál debería ser el fármaco de elección en niños con EE refractarios, se han realizado recientemente tres amplios ensayos clínicos multicéntricos que han incluido a 743 niños. Sus conclusiones, tras comparar el uso de ácido valproico (dosis de 40 mg/kg), levetiracetam (dosis de 40-60 mg/kg) y fenitoína (dosis de 20 mg/kg), han sido que la eficacia de los tres es similar, por lo que la elección del fármaco antiepileptico de segunda línea debe individualizarse según el tipo de EE y los posibles efectos secundarios que puedan producirse [33-35].

Fármacos de tercera línea

No hay estudios aleatorizados que comparen cuál es el mejor tratamiento, con lo que suele basarse en la experiencia de cada centro o médico.

- *Anestésicos (coma inducido)*. Clásicamente, se acepta que en los pacientes con un EE refracta-

rio debería valorarse inducir un coma farmacológico. El inicio de estos tratamientos implica una mayor morbilidad y mortalidad, con lo que, unido a la necesidad de intubación en la mayoría de las ocasiones, monitorización hemodinámica y mayor riesgo de infecciones, estos tratamientos deberían iniciarse en una unidad de cuidados intensivos. Aunque no está completamente establecido, se acepta que el objetivo de este tratamiento es el control completo de crisis o un registro de brote-supresión en el EEG que debe mantenerse 24-48 horas. Este tiempo debería considerarse un período 'ventana' en el que iniciar nuevos tratamientos que sean eficaces al finalizar su perfusión [36].

Los agentes más frecuentemente empleados son:

- Benzodiacepinas, especialmente perfusión continua de midazolam con una eficacia del 80-96%. Suele ser el más empleado en España, ya que es el que menos afectación hemodinámica y respiratoria suele producir.
 - Tiopental (o su metabolito pentobarbital), con una eficacia del 74-100%. Tiene frecuentes efectos secundarios, que incluyen una elevada liposolubilidad que provoca una sedación prolongada incluso tras su retirada, marcados efectos secundarios hemodinámicos y respiratorios, y efectos debidos a la toxicidad del propilenglicol como acidosis láctica o hiperosmolaridad que evoluciona a un fallo multiorgánico.
 - Propofol: con una eficacia del 64-67%, su uso se ha limitado debido a la probabilidad de desarrollar el 'síndrome de infusión del propofol', caracterizado por insuficiencia cardíaca, rhabdomiólisis, acidosis metabólica y fallo renal. Sucede especialmente cuando se emplean dosis altas, prolongadas o cuando se asocia a dieta cetógena.
 - Anestésicos inhalados (isoflurano y desflurano): se ha limitado su uso debido a la recurrencia frecuente de crisis tras su empleo y su potencial neurotoxicidad [36].
- *Cetamina*. Es un fármaco anestésico, analgésico y con propiedades antiepilépticas gracias a su mecanismo antagonista no competitivo de receptores del NMDA. Una revisión reciente en 248 personas con EE refractario (principalmente convulsivo) demostró una eficacia del 61-64%, similar en niños y adultos, especialmente si se administraba en los primeros tres días tras el inicio del estado. Una de las principales ventajas respecto al resto de los anestésicos es la escasa afectación cardiovascular y respiratoria (salvo riesgo de laringoespasmos y sialorrea), por lo que, en la mayoría de las ocasiones, no será necesaria la intubación de estos pacientes. Los efectos secundarios más importantes son psiquiátricos, como alucinaciones, delirio y estado disociativo, que suelen corregirse mediante administración conjunta con benzodiacepinas. No produce hipertensión intracraneal [37].
 - *Lidocaína*. Aparte de como anestésico y antiarrítmico, se ha empleado desde los años cincuenta del siglo pasado, especialmente en Japón, como antiepiléptico, por sus mecanismos de acción de bloqueo de canales de sodio y antiinflamatorios. Hay escasas series de casos pediátricos publicados que estiman su eficacia en EE refractarios en el 35-58%. Algunos autores indican una mayor eficacia en los estados de causa infecciosa o autoinmune –incluidos niños con síndrome epiléptico por infección febril asociada (FIREs) con buena respuesta–, así como un posible efecto sinérgico con fenitoína. Aunque tiene escasos efectos sedativos, debe monitorizarse mediante electrocardiograma por riesgo de bradicardia y arritmias (1,5-10%), y hemodinámicamente por el riesgo de hipotensión [38].
 - *Topiramato*. Es uno de los fármacos más eficaces de tercera línea debido a su mecanismo de acción múltiple, que incluye bloqueo de canales del calcio y sodio, así como modulación de receptores del glutamato. Su limitación fundamental es la necesidad de administrarse mediante sonda nasogástrica, aunque debido a una buena biodisponibilidad oral se observa una cinética lineal que permite administrar dosis altas y observar sus efectos en 24-48 horas. Su eficacia es mayor en los niños que en los adultos. El estudio más extenso es el realizado por Akyildiz y Kumandas en 15 niños (0,5-12 años) con estado refractario en el que demostraron que el topiramato fue eficaz en 12 (80%). Suele tolerarse bien, y se debe vigilar la posibilidad de desarrollar acidosis metabólica [39].
 - *Brivaracetam*. Posee una afinidad 15-30 veces mayor por la vesícula SV2A que el levetiracetam, además de una mayor liposolubilidad, que permite alcanzar antes la barrera hematoencefálica. Esto implica que los pacientes en los que el levetiracetam no haya sido eficaz pueden beneficiarse del tratamiento con brivaracetam. Se considera un fármaco prometedor para el tratamiento del estado pediátrico, ya que ha demostrado una eficacia del 27-53% en adultos, tanto en estados focales generalizados como en los no convulsivos, así como un buen perfil de seguridad sin

efectos de sedación ni hemodinámicos. Su principal limitación radica en la escasa experiencia en niños y que aún no se ha establecido una dosis recomendada para la edad pediátrica, aunque se asume que deben emplearse dosis de al menos 2 mg/kg [40].

- *Perampanel*. Es un antagonista de los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico, que ha comenzado a emplearse en estados en adultos con una eficacia moderada estimada del 27% (17-36%), con especial utilidad en los focales, los mioclónicos o los de etiología postanóxica. Sus limitaciones fundamentales son la necesidad de administrarlo por sonda nasogástrica, que su mayor efecto se obtiene a partir del tercer día de administración, que tiene el riesgo de empeorar estados no convulsivos y la escasa evidencia de la dosis que se debe emplear en niños [41].
- *Alopregnanolona*. Es un neuroesteroide agonista de los receptores del GABA extrasinápticos, los cuales no se internalizan durante un estado, como ocurre con los receptores del GABA sinápticos. Sus primeros resultados fueron alentadores, y se publicaron varios casos tanto en adultos como en niños, especialmente si tenían un componente autoinmune, en los que demostró ser eficaz. Posteriormente, en 2017, en un estudio de fase II en 22 pacientes de 10-76 años, el uso de la alopregnanolona consiguió retirar las perfusiones anestésicas en el 77% de los pacientes. Lamentablemente, al año siguiente, un estudio doble ciego contra placebo en 132 pacientes con EE superrefractario no demostró mejor eficacia, con lo que su uso se ha visto limitado [42].
- *Dieta cetógena*. Dada la experiencia preliminar positiva, tanto en las formas convulsivas como en las no convulsivas, se debe considerar su uso en la primera semana de evolución del EE refractario. La respuesta terapéutica se obtiene a los 4-7 días de iniciada, o bien a los 2-4 días de conseguir una cetosis eficaz. El control total o subtotal del EE refractario se consigue hasta en el 50-80% (media: 71%). La mejoría en el EEG se objetiva en el 75-100%, aunque este efecto puede ser diferido en el tiempo. Es fundamental comprobar que no existan aportes extra de glúcidos en las perfusiones intravenosas usadas. Los corticoides concomitantes no contraindican el empleo de dieta cetógena, pero dificultan obtener una cetosis eficaz [43].
Puede ser especialmente útil para la fase aguda y crónica del FIRES, especialmente si se instaura en las primeras dos semanas tras su inicio, y ob-

jetiva una eficacia del 75-80%. En los FIRES tratados con dieta cetógena se objetiva una mejoría significativa evolutiva en la atención sostenida, la memoria operativa, el control de impulsos y las funciones ejecutivas, de forma independiente al patrón de lesiones en la resonancia magnética cerebral [43].

- *Tratamientos inmunomoduladores*. Se sabe que los mecanismos inflamatorios tienen una gran relevancia en la etiopatogenia del estado. Por este motivo, aparte de los pacientes con estado epiléptico de reciente inicio/FIRES, para estados superrefractarios se han empleado terapias inmunomoduladoras de amplio espectro, como corticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis, así como terapias específicas contra citocinas proinflamatorias, como la anakinra (antagonista del receptor de la interleucina 1) y el tocilizumab (antagonista del receptor de la interleucina 6). La eficacia de este tipo de terapias en el estado es controvertida y actualmente sólo se recomienda en los casos en los que sospechemos una etiología autoinmune o inflamatoria [44].
- *Cirugía de epilepsia*. Aunque la evidencia se basa en series limitadas de casos, en general se admite que, ante un estado superrefractario secundario a lesión estructural, debería valorarse la realización de una cirugía de epilepsia en el momento agudo. En una serie reciente de 10 niños con EE lesionales (cuatro con hemimegalencefalia, tres con displasia cortical, dos con Rasmussen y uno con porencefalia) en los que se realizó una cirugía resectiva con una mediana de tiempo desde el inicio de EE de 3,7 días (2-6 días), se consiguió su resolución en todos ellos sin complicaciones graves [45].
- *Otros*. De manera anecdótica, se han publicado casos de pacientes pediátricos con estados que han respondido a diferentes tratamientos, como cannabidiol, bumetanida, piridoxina o sulfato de magnesio.

Tipos específicos de estado

Estado epiléptico convulsivo febril

El EE febril es una importante causa de EE en niños menores de 6 años. En el 40-42% son refractarios. El 30-35% tiene características focales. Entre los factores epidemiológicos asociados al EE febril destacan la alta tasa de anomalías neurológicas previas al inicio del EE, la presencia de antecedentes familiares de epilepsia (9-11%), la baja tasa de antecedentes familiares de crisis febriles con respecto a otros niños con crisis focales que no desarrollan EE

y la baja tasa global de morbilidad respecto a otros EE pediátricos [2,46].

Existe una controversia acerca de si el EE febril produce de forma evolutiva una esclerosis mesial temporal. Aunque el 40-50% de éstas tienen antecedentes de EE febril y el estudio FEBSTAT calculó que un 4,5% de 199 niños con crisis febriles prolongadas desarrollaban posteriormente esclerosis mesial temporal, esta relación no está completamente establecida [46].

Estado epiléptico psicógeno (pseudostado epiléptico)

Según estudios recientes, los pacientes con eventos clínicos sin correlato eléctrico representan hasta el 8% (5-27%) de todos los estados ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Es fundamental su identificación de cara a iniciar un tratamiento psiquiátrico precoz y evitar intervenciones terapéuticas agresivas. Esta entidad es más prevalente en adolescentes y adultos jóvenes (15-29 años), de sexo femenino, presencia de comorbilidad psiquiátrica (trastorno de personalidad, ansiedad, depresión y trastorno somatomorfo), alteración cognitiva y frecuente evidencia de un desencadenante de tipo estrés postraumático [2,47]. Por otra parte, el 50% de estos pacientes presenta crisis epilépticas o una historia pasada de epilepsia, lo que complica aún más el diagnóstico. Para el diagnóstico es fundamental la realización de un video-EEG del episodio, y es de gran utilidad la visualización por parte del médico de la grabación del episodio por teléfono móvil, lo que proporciona 2,5 veces más probabilidad de diagnosticar un pseudostado. Entre las características clínicas de estos episodios no epilépticos destacan la ausencia de lesiones físicas (mordedura de lengua o traumatismos) tras la crisis, el lenguaje ictal, las fluctuaciones de intensidad de la clínica durante el episodio, la postura en opistótonos, la secuencia de movimientos alternos entre la musculatura agonista y la antagonista durante la crisis (más evidente a nivel pélvico), la resistencia a la exploración física, la tendencia a tener los ojos cerrados durante la crisis y la ausencia de poscrisis evidente [2,47].

Estados epilépticos de tipo estado epiléptico de reciente inicio y FIRES

El estado epiléptico de reciente inicio no es un diagnóstico específico, sino que indica una presentación clínica con inicio de EE refractario en pacientes sin historia previa de epilepsia activa u otro trastorno neurológico relevante. Cuando empleamos el término FIRES, nos referimos a una subca-

tegoría de estado epiléptico de reciente inicio en la que existe un proceso febril entre 24 horas y dos semanas antes del inicio del EE refractario, con presencia o no de fiebre en el momento del inicio agudo del EE. Se desconoce actualmente cuál es la causa primaria del FIRES, aunque se piensa que el mecanismo fundamental es una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, principalmente por la vía de las interleucinas, especialmente la interleucina 1 y la interleucina 6.

El FIRES predomina en la edad preescolar-escolar (media 6,5 años). La presentación inicial es la de crisis agudas repetitivas con alteración evolutiva de consciencia entre crisis y evolución hacia crisis prolongadas y EE que se muestra refractario a los fármacos anticonvulsivos habituales de primera y segunda línea de actuación y con respuesta variable al coma barbitúrico. Las crisis suelen ser focales (75-80%), con frecuente semiología perisilviana, insular o mesial temporal, y destacan las crisis focales versivas u operculares. Los pacientes pueden permanecer hasta 3-4 meses en situación de EE incontrolable. Posteriormente, muchas veces sin intervalo libre, desarrollan una epilepsia crónica refractaria. Las crisis evolutivas suelen ser focales (simples motoras, complejas y/o secundariamente generalizadas) y se suelen presentar en clústeres cada 2-4 semanas [2,48].

En el EEG en fase aguda, se describen con frecuencia patrones de lentificación difusa, 'seudoencefalíticos', y patrones de lentificación frontotemporal multifocales, que pueden simular una encefalitis viral. La resonancia magnética cerebral inicial, en la fase de EE, es normal en un 55-80% de los casos. En el resto de las ocasiones, se encuentran hiperseñales en secuencias en T₂ y FLAIR en las regiones mesiales temporales y/o insulares con un patrón similar al de una encefalitis límbica.

Aunque refractario, los fármacos antiepilépticos más eficaces en fase aguda pueden ser la fenitoína, perfusión de midazolam o dosis altas de fenobarbital intravenoso (hasta 80 mg/kg/día). Dado el curso refractario del EE, es habitual utilizar anestésicos barbitúricos, muchas veces durante varias semanas, y existe una alta tasa de morbilidad asociada a su empleo y una alta tasa de recurrencia del EE tras la retirada de éstos. En la fase aguda del EE refractario, se obtiene una respuesta variable a la inmunoterapia intravenosa, incluyendo ciclos de inmunoglobulinas (un 25-30% de respuestas), megadosis de metilprednisolona intravenosa (un 20-25% de respuestas) y/o rituximab (un 25-50% de respuestas), combinados o no con plasmáferesis (un 33-50% de respuestas). La dieta cetógena debe consi-

derarse precozmente, dada su alta tasa de respuestas (un 75-80% de los casos). Los fármacos moduladores de interleucinas, como la anakinra y el tocilizumab, son una alternativa prometedora para el tratamiento del FIRES.

La tasa de mortalidad evolutiva del EE del FIRES es de un 9-30%. Se describen déficits neurocognitivos evolutivos en el 66-100% de los pacientes que sobreviven al EE, entre los que destacan las alteraciones de memoria operativa, el control de impulsos, las funciones ejecutivas y el lenguaje [2,48].

Pronóstico

El pronóstico del estado en niños es mejor que en la población adulta, donde se calcula una mortalidad a corto plazo del 13-38% y secuelas en el 35-46% de los casos [49].

La mortalidad a corto plazo en niños se calcula en el 3-5%, y los principales factores pronósticos son que suceda en un país de escasos recursos y la etiología (principal factor pronóstico). De esta forma, las causas sintomáticas causan una mortalidad del 12,5-16%, mientras que este porcentaje es mucho menor (0,2%) en los no provocados o febriles.

Tras un estado, la probabilidad de desarrollar una epilepsia posterior es del 25%, y es más frecuente en los niños con trastornos neurológicos previos (46%), especialmente los de causas metabólicas y estructurales, que en los neurotípicos que presentaron crisis sintomáticas agudas (13-14%). Asimismo, el riesgo de presentar nuevos estados es del 16-20%, especialmente en el primer año y en niños con enfermedades neurológicas de base (sobre todo, causas metabólicas y estructurales) [49,50].

Una situación de estado puede producir un daño a nivel estructural cerebral, y el hipocampo es una de las estructuras más vulnerables. Esto se produce por las alteraciones sistémicas secundarias a hipoxia, hipoglucemia e hipotensión, así como por la actividad epiléptica prolongada que provocaría efectos de entrada de calcio intracelular y disfunción mitocondrial [51]. Éste puede ser uno de los motivos que explique que al menos el 15% de niños con estado presenten secuelas a nivel neurológico. Aunque el estado neurológico previo es el factor que más influye en el desarrollo de secuelas, niños sin problemas de neurodesarrollo también pueden sufrir regresiones en diferentes aspectos del neurodesarrollo. En un estudio reciente, Gaínza et al describieron que el 39,3% de 107 niños con estado refractario presentó alguna secuela en el desarrollo posterior (83,3%, cognitivas; 57,1%, motóricas; y 61,9%, conductuales) [52].

Conclusiones

El EE en niños es una urgencia neurológica frecuente que asocia elevada morbilidad y mortalidad. En los últimos años, en los diferentes círculos médicos, se ha generalizado la frase 'tiempo es cerebro' para concienciar tanto a sanitarios como a familiares de la necesidad de un tratamiento precoz y eficaz de las crisis prolongadas. Esto ha llevado al desarrollo de 'código crisis' en diferentes regiones a nivel nacional.

Aún son muchos aspectos que se deben mejorar, como el conocimiento acerca de la fisiopatología del EE o la necesidad de diseñar estudios comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas de cara a poder desarrollar guías de tratamiento estandarizadas ante los diferentes tipos de EE refractarios y superrefractarios.

Bibliografía

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
2. Garcia-Peñas JJ, Molins A, Salas-Puig J. Status epilepticus: evidence and controversy. *Neurologist* 2007; 13: 62-73.
3. Zawadzki L, Stafstrom CE. Status epilepticus treatment and outcome in children: what might the future hold? *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 201-5.
4. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999; 40: 3-8.
5. Roldan S, Luengo O. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el estado epiléptico en el niño. En Ramos-Lizana, ed. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas en la urgencia pediátrica. Editor Emisa: Madrid; 2009. p. 49-70.
6. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980; 69: 657-66.
7. Walker MC. Pathophysiology of Status Epilepticus. *Neurosci Lett* 2018; 22: 84-91.
8. Burman RJ, Selfe JS, Lee JH, van den Berg M, Calin A, Codadu NK, et al. Excitatory GABAergic signalling is associated with benzodiazepine resistance in status epilepticus. *Brain* 2019; 142: 3482-501.
9. Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure* 2019; 68: 3-8.
10. Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011; 96: 89-95.
11. De Lorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-9.
12. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998; 50: 735-41.
13. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55: 693-7.
14. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002; 58: 1070-6.

15. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222-9.
16. Santamarina E, Abaira L, Toledo M. Update in status epilepticus. *Med Clin (Barc)* 2019; 153: 70-7.
17. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1054-62.
18. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 359-63.
19. Lee SK. Diagnosis and treatment of status epilepticus. *J Epilepsy Res* 2020; 10: 45-54.
20. Abend NS, Lodenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 668-74.
21. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of established status epilepticus. *J Clin Med* 2016; 5: 49.
22. Wallace A, Wirrell E, Payne E. Seizure rescue medication use among US pediatric epilepsy providers: a survey of the pediatric epilepsy research consortium. *J Pediatr* 2019; 212: 111-6.
23. McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2021; 26: 50-66.
24. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48-61.
25. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, Yang ZB, Feng K, Fan JC. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol* 2016; 31: 1093-107.
26. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 575-82.
27. Brigo F, Bragazzi NL, Lattanzi S, Nardone R, Trinka E. A critical appraisal of randomized controlled trials on intravenous phenytoin in convulsive status epilepticus. *Eur J Neurol* 2018; 25: 451-63.
28. Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 8.
29. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkha A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 536-41.
30. Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosci* 2012; 122: 277-83.
31. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167-74.
32. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017; 58: 933-50.
33. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1217-24.
34. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al; PREDICT research network. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 2135-45.
35. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 2125-34.
36. Tasker RC, Goodkin HP, Sanchez-Fernandez I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, et al. Refractory status epilepticus in children: intention to treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 968-75.
37. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2020; 95: 2286-94.
38. Yildiz B, Citak A, Uçsel R, Karaböcüoğlu M, Aydınli N, Uzel N. Lidocaine treatment in pediatric convulsive status epilepticus. *Pediatr Int* 2008; 50: 35-9.
39. Akyildiz BN, Kumandas S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1425-30.
40. Moaloni KMC, Adrian I Espiritu AI, Fernandez MLL. Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 15: 413.
41. Newey C, Mullaguri N, Hantus S, Punia V, George P. Super-refractory status epilepticus treated with high dose perampanel: case series and review of the literature. *Case Rep Crit Care* 2019; 2: 3218231.
42. Rosenthal ES, Claassen J, Wainwright MS, Husain AM, Vaitkevicius H, Raines S, et al. Brexanolone as adjunctive therapy in super-refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2017; 82: 342-52.
43. Arya R, Peariso K, Gaínza-Lein M, Harvey J, Bergin A, Brenton JN, et al; Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Efficacy and safety of ketogenic diet for treatment of pediatric convulsive refractory status epilepticus. *Epilepsy Res* 2018; 144: 1-6.
44. Cantarin-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, García-Fernández M, Ortiz-Cabrera NM, Ruiz-Falcó-Rojas ML, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. *J Neuroimmunol* 2020; 15: 340.
45. Jagtap SA, Kurwale N, Patil S, Bapat D, Chitnis S, Thakor B, et al. Role of epilepsy surgery in refractory status epilepticus in children. *Epilepsy Res* 2021; 176: 106744.
46. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 2018; 7: 212536.
47. Jungilligens J, Michaelis R, Popkirov S. Misdiagnosis of prolonged psychogenic non-epileptic seizures as status epilepticus: epidemiology and associated risks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1341-5.
48. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62: 897-905.
49. Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, Kling WK, de Haan M. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 103-11.
50. Chin RFM. The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2019; 101: 106286.
51. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014; 75: 178-85.
52. Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, et al. Pediatric Status Epilepticus Research Group. Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2021; 62: 2190-204.

Paediatric status epilepticus

Introduction. Status epilepticus is defined as the situation resulting from the failure of the mechanisms responsible for terminating an epileptic seizure. In 2015, an operational concept was adopted internationally in which two times are identified: a first time, at which treatment must begin (five minutes for convulsive status, 10-15 minutes for focal and non-convulsive status); and a second time, after which there is considered to be a high risk of subsequent sequelae (30 minutes in the case of the convulsive). It occurs in 3-42/100,000 children per year, who are refractory or super-refractory in 10-40% of cases.

Development. This article will review the different therapeutic options for status, from early treatment at home to the different first-line (benzodiazepines), second-line (phenobarbital, valproic acid, phenytoin, levetiracetam and lacosamide) or third-line treatments, which include both pharmacological (anaesthetics, propofol, ketamine, lidocaine, topiramate, brivaracetam or perampanel) and non-pharmacological (ketogenic diet, immunomodulatory treatments or epilepsy surgery) therapies.

Conclusions. Early identification and treatment of a prolonged crisis are essential to prevent progression to status. Although with fewer sequelae than in adults, status epilepticus in children represents a cause of mortality of up to 3-5%, while 25% of them will develop subsequent epilepsy, as well as a considerable percentage of neurological sequelae.

Key words. Benzodiazepine. Ketogenic diet. Lacosamide. New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). Status epilepticus. Valproic acid.