



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

**EVALUACIÓN DEL MANEJO DEL ESTATUS EPILÉPTICO
EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DEL 2011 AL 2016**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:
ALEXIS AMADO LÓPEZ ALAMILLA**

ASESORES DE TESIS:

**Dra. Anabel Guzmán Martínez
Asesor clínico del Hospital Niño DIF**

**Dra. Jeannett Alejandra Izquierdo Vega
Dr. Eduardo Osiris Madrigal Santillán
Asesores metodológicos del IC Sa
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo**

Pachuca Hgo.

Febrero 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

“Evaluación del Manejo del Estatus Epiléptico en el Hospital del Niño DIF del 2011 al 2016”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA COMO MÉDICO CIRUJANO

ALEXIS AMADO LÓPEZ ALAMILLA

PACHUCA DE SOTO, FEBRERO 2018.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

M.C. ESP LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. DULCE CAROLINA GONZÁLEZ CARRERA
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESOR METODOLÓGICO

DR. EDUARDO OSIRIS MADRIGAL SANTILLÁN
ASESOR METODOLÓGICO



POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

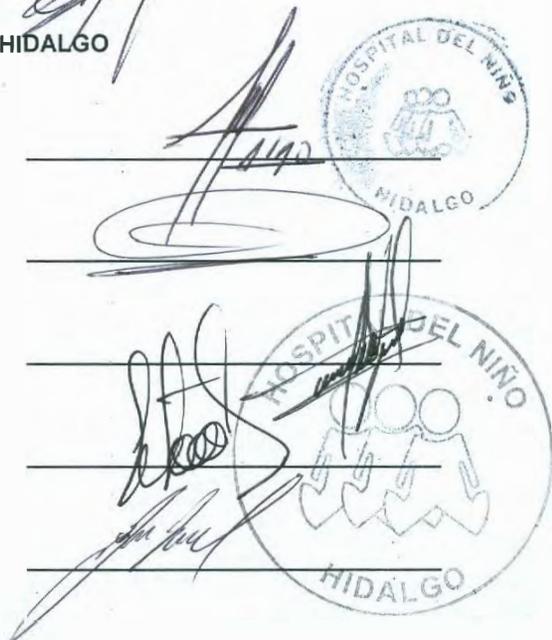
DR. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.

DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE PEDIATRÍA MÉDICA

DRA. ANABEL GUZMÁN MARTÍNEZ
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA



Pachuca Hgo a 20 de Febrero de 2018.

Asunto: Impresión de Tesis.

Dr. Alexis Amado López Alamilla.

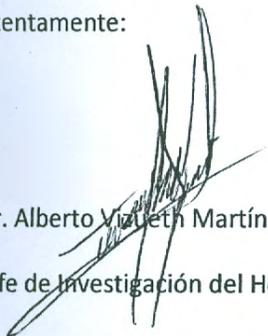
Médico Residente de 3er año.

Presente.

Por medio de la presente informo a Usted que derivado del análisis realizado en el Comité de Ética en Investigación al protocolo de investigación que propone titulado "EVALUACION DEL MENEJO DE ESTATUS EPILEPTICO EN EL HNDIF 2011 AL 2016" se autoriza para impresión de tesis.

Sin más por el momento agradezco la atención a la presente.

Atentamente:


Dr. Alberto Vizueth Martínez.

Jefe de Investigación del Hospital del Niño DIF.

DEDICATORIAS

A mis padres, por ser mi ejemplo de superación y trabajo, por el apoyo incondicional que he recibido en todo momento de mi vida.

A mi hermano, por siempre estar presente e impulsarme a conseguir todos mis sueños.

A Jocelyn, por el amor, la paciencia y apoyo en los momentos más difíciles a lo largo de estos 3 años.

A mis familiares y amigos que tuvieron una palabra de apoyo para mi durante todos mis estudios.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente a aquellas personas que compartieron sus conocimientos conmigo para hacer posible la conclusión de esta tesis.

Especialmente agradezco a la Dra. Anabel Guzmán Martínez por su paciencia, dedicación y asesoría siempre dispuesta. Gracias a la Dra. Jeannett Alejandra Izquierdo Vega y al Dr. Eduardo Osiris Madrigal Satillán por sus ideas y recomendaciones, ya que sin su ayuda no hubiese sido posible realizar esta tesis. Gracias a todos los pacientes que día a día ponen en nuestras manos sus vidas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
GLOSARIO	8
ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN.....	12
ABSTRACT.....	13
I. INTRODUCCIÓN	14
1.1 GENERALIDADES.....	14
II. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
III. JUSTIFICACIÓN	41
IV. HIPÓTESIS	42
V. OBJETIVOS.....	42
5.1 OBJETIVO GENERAL	42
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
VI. MÉTODOS.....	43
5.1 CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN	43
5.2 DISEÑO DE ESTUDIO.....	43
5.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	43
5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	43
5.3 MARCO MUESTRAL	43
5.3.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA	44
5.3.2 MUESTREO	44
5.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	44
5.4.1 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN.....	44
5.5 CRITERIOS ÉTICOS	44
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	44
VII. RESULTADOS.....	45
VIII. DISCUSIÓN	57
IX. CONCLUSIONES	62
X. RECOMENDACIONES	63
XI. BIBLIOGRAFÍA	64
XII. ANEXOS.....	68

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 Manejo inmediato del estatus epilépticos recomendado por “The Neurocritical Care Society”	21
TABLA 2 Fármacos recomendado para el manejo del estatus epilépticos por “The Neurocritical Care Society”	24
TABLA 3 Fármacos recomendados por fases para el manejo del estatus epilépticos por “The Neurocritical Care Society”	26
TABLA 4 Sedantes recomendados para el manejo del estatus epilépticos por “The Neurocritical Care Society”	27
TABLA 5 Fármacos alternativos para el manejo del estatus epilépticos recomendado por “The Neurocritical Care Society”	29
TABLA 6 Antiepilépticos de primera línea para el manejo del estatus epilépticos recomendados por la “Canadian Pediatric Society”	32
TABLA 7 Antiepilépticos de segunda línea para el manejo del estatus epilépticos recomendados por la “Canadian Pediatric Society”	34
TABLA 8 Factores de riesgo asociados a estatus epiléptico	52

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Fisiopatología del estatus epiléptico.....	16
FIGURA 2 Repercusiones metabólicas en el estatus epileptico.....	17
FIGURA 3 Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por la “Canadian Pediatric Society” (Primera y segunda línea)	37
FIGURA 4 Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por la “Canadian Pediatric Society” (Tercera línea)	38
FIGURA 5 Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por la “Epilepsy Foundation of America”	40
FIGURA 6 Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por el “Yale New Haven Hospital”	41
FIGURA 7 Sexo de los pacientes con estatus epiléptico.....	46
FIGURA 8 Origen de los pacientes con estatus epiléptico	47
FIGURA 9 Tiempo y origen de los pacientes con estatus epiléptico.....	48
FIGURA 10 Etiología del estatus epiléptico.....	49
FIGURA 11 Causa desencadenante del estatus epiléptico.....	50
FIGURA 12 Causa infecciosa desencadenante del estatus epiléptico.....	50
FIGURA 13 Motilidad del estatus epiléptico	51
FIGURA 14 Motilidad del estatus epiléptico según su origen	51
FIGURA 15 Causa de muerte del estatus epiléptico	52

FIGURA 16 Fármacos de primera línea utilizados	53
FIGURA 17 Dosis ponderal de diazepam utilizada	53
FIGURA 18 Dosis repetidas de diazepam utilizadas	54
FIGURA 19 Fármacos de segunda línea utilizados	54
FIGURA 20 Dosis de DFH utilizada vs recomendada	55
FIGURA 21 Dosis de AVP utilizada vs recomendada	55
FIGURA 22 Fármacos de tercera línea utilizados	56
FIGURA 22 Algoritmo de manejo del estatus epiléptico del Hospital del Niño DIF Hidalgo.....	57

GLOSARIO

Epilepsia .-En el 2005 el Grupo de Trabajo en Clasificación y Terminología de la ILAE (por sus siglas en inglés, International League Against Epilepsy), y el IBE (por sus siglas en inglés, International Bureau for Epilepsy) definió a la epilepsia como un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición perdurable para generar crisis epilépticas con las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición.

Crisis Convulsiva.- Representa un evento de inicio brusco, generalmente autolimitado, caracterizado por una actividad muscular excesiva, pudiendo ser clónica (contracción muscular intermitente y rítmica), tónica (contracción muscular sostenida) o mioclónica (contracción arrítmica de un grupo muscular).

Crisis Epiléptica.- Representa los síntomas (sensoriales, motores, autonómicos o psíquicos) derivados de la activación excesiva de un grupo de neuronas cerebrales, que se presentan de forma repetida y crónica, con correspondencia electroencefalográfica.

Síndromes epilépticos.- Grupo de entidades claramente identificables con características electroclínicas, signos y síntomas que definen, distinguen y reconocen a una entidad clínica.

Estado Epiléptico.- El término se utiliza para describir cualquier tipo de crisis continuas los suficientemente prolongadas que pueden producir daño neuronal. La Liga Internacional contra la Epilepsia define al Estado Epiléptico como "una crisis que no muestra datos de recuperación de lo que duraría una crisis habitual, ó crisis recurrentes sin recuperación del alerta durante el periodo interictal, o recuperación de la función basal normal del sistema nervioso" Desde el punto de vista operativo se acepta una duración mayor de 5 minutos como suficiente para iniciar el tratamiento.

Crisis Febril.- Se puede identificar cuando un niño de 6 meses a 6 años de edad tiene como única causa de las crisis un trastorno genético que le hace susceptible de manifestar crisis

Transaminasa y Succinil-Acido-Descarboxilasa, Incrementa la glutamil-acido-d Descarboxilasa. Bloquea los canales de sodio dependiente de voltaje y bloquea los canales de calcio lentos tipo T.

Levetiracetam.- Antiepiléptico el cual oculta las vesículas presinápticas de glicoproteína sv2A, las cuales actúan como un transportador presináptico P/Q de calcio dependiente de voltaje. Inhibe los canales de calcio presinápticos tipo L.

Fenobarbital.-Antiepiléptico que actúa a través de la activación de la subunidad beta de los recetores GABA_A lo que incrementa la duración en que permanece abierto el canal iónico de cloro. A concentraciones séricas altas, fenobarbital puede activar directamente los receptores de GABA_A inhibiendo los canales dependientes de calcio liberadores de neurotransmisor. Al igual inhibe los canales de sodio y calcio activados por glutamato de los receptores AMPA lo que reduce la liberación de glutamato.

Tiopental.-Barbitúrico anestésico general, comparte mecanismo de acción con el fenobarbital.

Propofol.-Anestésico general tipo alkyl-phenol, incrementa la potencia inhibitoria del GABA, inhibe los receptores NMDA de glutamato de manera reversible y no competitiva.

Ketamina.-Anestésico el cual antagoniza los receptos NMDA

ABREVIATURAS

AED: Antiepilépticos

AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

BDZ: Benzodiazepina

EE: Estatus Epiléptico

EECG: Estatus Epiléptico Convulsivo Generalizado

EENC: Estatus Epiléptico No Convulsivo

EER: Estatus Epiléptico Refractario

DFH: Fenitoína Sódica

GABA: Acido gamma aminobutírico

IBE: International Bureau for Epilepsy

ILAE: International League Against Epilepsy

IM: Intramuscular

IO: Oral

IV: Intravenoso

NMDA: N-metil-D-aspartato

PR: Intrarectal

RESUMEN

Introducción: El estado epiléptico (EE) es una emergencia neurológica que representa el 1% a 2% de las atenciones en el departamento de urgencias.⁽¹⁾ Del 10 al 30% de los EE son el debut de una epilepsia y a su vez, del 2 al 20% de los pacientes con epilepsia cursaran con EE en su vida.⁽³⁾ La incidencia anual reportada en Europa del estatus epiléptico en niños oscila entre 17-23 casos por cada 100 000 niños, siendo mayor en el primer año de vida (51/100000) reportándose una mortalidad de entre el 1% y 2%.⁽³⁾ En USA se reporta una incidencia anual de 18 a 23 casos por cada 100 000 niños, con una mortalidad reportada del 2% al 7%.⁽²⁾

Material y Métodos: Estudio Observacional, descriptivo, transversal y prospectivo. Se evaluó el manejo del estatus epiléptico así como el apego a las recomendaciones internacionales en el Hospital del Niño DIF Hidalgo. Se realizó el análisis de los datos obtenidos a través del sistema operativo Microsoft Excel y se otorgo valor estadístico a través del cálculo del Odds Ratio.

Resultados: Se realizó la revisión de 4621 expedientes obteniéndose 88 pacientes quienes cursaron con el diagnóstico de EE, el 53% fueron masculinos, en el 53% la causa desencadenante fue infección, el tiempo medio de crisis convulsivas fue de 16.8 ±63 minutos y se registró una mortalidad del 22.7% de las cuales el 60% fue por isquemia cerebral.

Conclusiones: Hay una falta de apego a las guías internacionales para el manejo del EE. Se identifico como factores de riesgo el sexo femenino, convulsionar más de 30 minutos, infección como desencadenante de EE y ser referido de otra unidad médica.

Palabras clave: Estatus epiléptico, antiepilépticos, pediatría, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Status epilepticus (EE) is a neurological emergency that represents 1% to 2% of the attention in the emergency department. From 10 to 30% of EEs are the debut of an epilepsy and, in turn, 2 to 20% of patients with epilepsy will have EE in their lifetime. The annual incidence reported in Europe of the status epilepticus in children ranges from 17-23 cases per 100,000 children, being higher in the first year of life (51/100000) reporting a mortality of between 1% and 2%. In the USA an annual incidence of 18 to 23 cases per 100,000 children is reported, with a reported mortality of 2% to 7%. **Material and Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional and prospective study. The management of the status epilepticus as well as the adherence to the international recommendations in the Hospital Del Niño DIF Hidalgo was evaluated. The analysis of the data obtained through the Microsoft Excel operating system was carried out and statistical value was given through the calculation of the Odds Ratio. **Results:** A review of 4621 records was made, obtaining 88 patients who were diagnosed with ES, 53% were male, in 53% the cause was infection, the average time of seizures was 16.8 ± 63 minutes and registered a mortality of 22.7% of which 60% was due to cerebral ischemia. **Conclusions:** There is a lack of adherence to international guidelines for EE management. The female sex was identified as risk factors, convulsing for more than 30 minutes, infection as a trigger for EE and being referred from another medical unit. **Key words:** Epileptic status, antiepileptic, pediatrics, treatment.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

El estatus epiléptico es una urgencia pediátrica frecuente la cual requiere un manejo médico, rápido y agresivo para limitar la morbilidad y mortalidad secundarias.

es considerado como la forma mas extrema de crisis convulsiva. Fue incluida en la clasificación de convulsiones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1970 y 1981. En la primera clasificación de 1964 se definió como una “Crisis convulsiva que persisten por un tiempo prolongado suficiente o si son repetidas de manera frecuente para generar una condición fija y duradera.” El EE, se divide en parcial, generalizado, o de tipo unilateral; y básicamente refleja la clasificación de las crisis convulsivas.

En la revisión de 1981 la definición tuvo cambios mínimos, “convulsión que persiste por un tiempo suficientemente prolongado o son repetidas de manera frecuente sin presentar recuperación entre dichas crisis,” al igual la distinción entre estatus parcial, generalizado y epilepsia parcial continua fue mencionado sin mayores detalles. Todos los conceptos antes mencionados, si bien con un gran valor, eran imprecisos ya que no definían un tiempo de duración, por lo que carecían de semiología.

La discrepancia presentada entre el conocimiento limitado de la fisiopatología del EE y la necesidad de tratar de manera temprana a estos pacientes, generó el concepto de definición operacional en la cual, el EE generalizado es aquel con una duración mayor a 5 min de convulsiones continuas o, dos o mas convulsiones sin recuperación completa del estado de conciencia.

La definición conceptual de la ILAE Core Group on Classification group es, en el EE generalizado como una condición en la cual hay una falla en los factores normales para terminar una convulsión tónico clónico generalizada típica.

Conocer la fisiopatología, la edad de presentación, los principales factores de riesgo, así como el manejo basado en evidencia nos permitirá administrar un adecuado tratamiento médico y con esto, limitar la morbilidad y mortalidad.

II. Antecedentes del problema

El estatus epiléptico (EE) es considerado como la forma mas extrema de crisis convulsiva. Fue incluida en la clasificación de convulsiones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1970 y 1981. En la primera clasificación de 1964 se definió como una “Crisis convulsiva que persisten por un tiempo prolongado suficiente o si son repetidas de manera frecuente para generar una condición fija y duradera.” El EE, se divide en parcial, generalizado, o de tipo unilateral; y básicamente refleja la clasificación de las crisis convulsivas.

En la revisión de 1981 la definición tuvo cambios mínimos, “convulsión que persiste por un tiempo suficientemente prolongado o son repetidas de manera frecuente sin presentar recuperación entre dichas crisis,” al igual la distinción entre estatus parcial, generalizado y epilepsia parcial continua fue mencionado sin mayores detalles. Todos los conceptos antes mencionados, si bien con un gran valor, eran imprecisos ya que no definían un tiempo de duración, por lo que carecían de semiología.

Fue hasta la revisión de 1993 y gracias a al trabajo de Meldrum et al en el cual se refiere que las crisis convulsivas superiores a 82min en babuinos podrían causar lesión neuronal irreversible por excitotoxicidad; que se define para estatus epiléptico, como crisis convulsivas con una duración de tiempo mayor a 30min. El razonamiento de dicha definición fue que posterior a 30 min de actividad convulsiva continua podría generarse lesión neuronal irreversible.

La discrepancia presentada entre el conocimiento limitado de la fisiopatología del EE y la necesidad de tratar de manera temprana a estos pacientes, generó el concepto de definición operacional en la cual, el EE generalizado es aquel con una duración mayor a 5 min de convulsiones continuas o, dos o mas convulsiones sin recuperación completa del estado de conciencia.

La definición conceptual de la ILAE Core Group on Classification group es, en el EE generalizado como una condición en la cual hay una falla en los factores normales para terminar una convulsión tónico clónico generalizada típica. (30)

Dada la definición conceptual previamente mencionada, la ILAE describe dos dimensiones operacionales, la primera o t1, es cuando las convulsiones son prolongadas y generan activada convulsiva continua; siendo en las tónico clónicas de 5 min; en focales con alteración del estado de conciencia en 10 min y Ausencias de 10 a 15 min. La segunda dimensión operacional o t2, es cuando las convulsiones pueden causar consecuencias a largo plazo incluyendo lesión, muerte o alteración en la red neuronal y déficit funcional; siendo en tónico clónicas de 30 min, Focales mayor a 60min y en ausencia desconocido el tiempo.

Con respecto a la fisiopatología del estatus epiléptico el mecanismo exacto que permite que una convulsión se vuelva sostenida es desconocido. Teóricamente, se consideran dos posibles teorías, la primera se considera como una falla temprana en la inhibición fisiológica neuronal y la segunda como un exceso en la excitabilidad. Gran parte de la investigación en sobre esta área, se enfoca en la falla inhibitoria del mayor neurotransmisor inhibitor el Acido-Gama-amino-butírico (GABA). Las convulsiones prolongadas se ha asociado a déficits de GABA dada por la rápida internalización de los receptores sinápticos GABA-A; clínicamente este fenómeno se demuestra dada la pobre respuesta de las convulsiones a los agonistas GABA como las benzodiacepinas y los barbitúricos, este fenómeno es conocido como farmacoresistencia dependiente de tiempo. (figura 1)

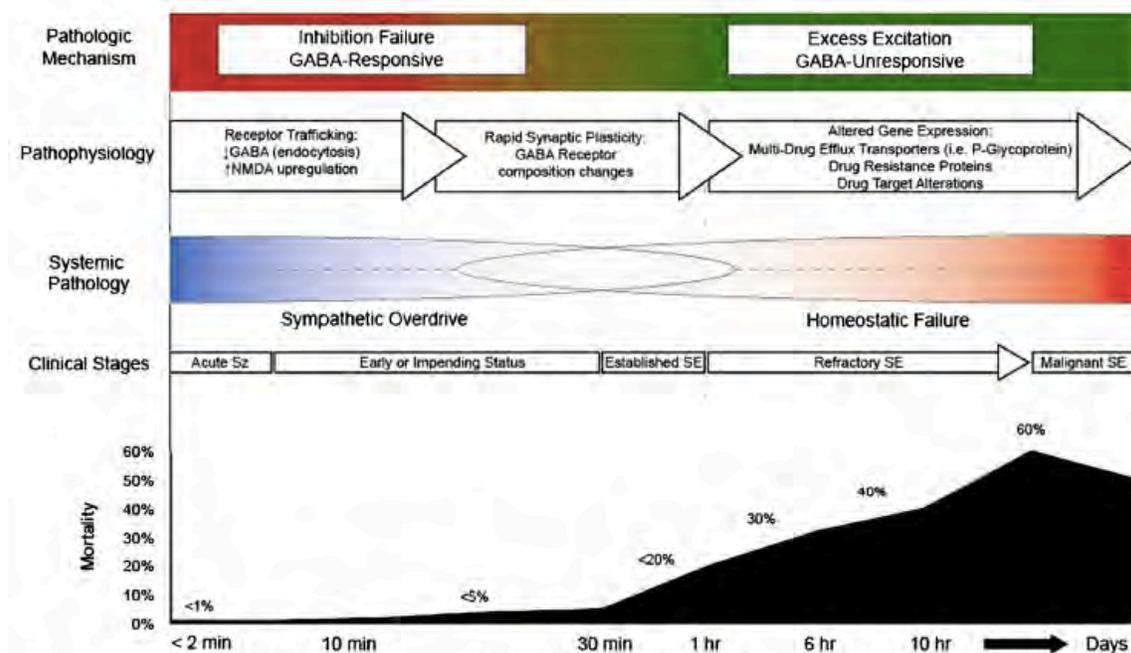


Figura 1: Fisiopatología del estatus epiléptico (37)

El estatus epiléptico causa daño neuronal por dos mecanismos, el hipóxico - isquémico y por excitotoxicidad.

Un incremento en la demanda metabólica ocurre de manera temprana en el estatus epiléptico por lo que se compensa con un incremento en el flujo sanguíneo y oxigenación cerebral. Por otro lado de manera tardía, estos mecanismos compensatorios son insuficientes para mantener este incremento en la demanda, esto se explica ya que al caer la autoreglación del flujo sanguíneo cerebral, son requeridas mayores tensiones arteriales medias para mantener una adecuada perfusión cerebral.

Al incrementarse el metabolismo neuronal, producirse contracciones musculares involuntarias, fiebre y un patrón ventilatorio irregular, se genera una pérdida del equilibrio entre la demanda y suplemento de oxígeno. Sin embargo, se ha observado que el daño neurológico ocurre incluso cuando los factores sistémicos se encuentran controlados y previo a que el flujo sanguíneo cerebral disminuya, presumiblemente debido a que las demandas metabólicas neuronales no son satisfechas. (Figura 2)

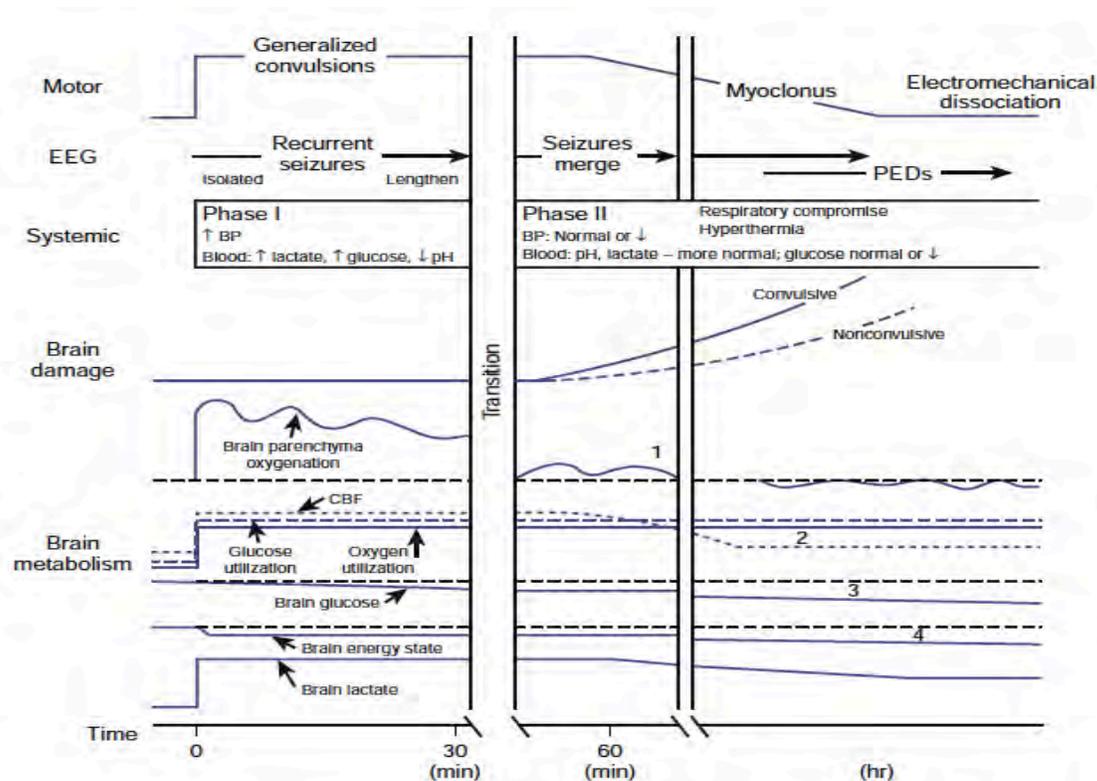


Figura 2: Repercusiones metabólicas en el estatus epiléptico por fases (35)

La excitotoxicidad es el segundo mecanismo por el cual se produce lesión neuronal en el estatus epiléptico. EL glutamato es el neurotransmisor excitador más común en el sistema nervioso central, y los agonistas de glutamato son usados en modelos animales de estatus epilépticos. Múltiples estudios han demostrado la implicación de los ambos receptores de glutamato en la fisiopatología del estatus epileptico; el NMDA (N-metil-d-aspartato) y el AMPA(Acido Propionico- α -amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazole)

Los receptores NMDA pueden tener una función dual en la fisiopatología de EE. El magnesio bloquea los receptores NMDA cuando se encuentran en un estado normal. Con la despolarización, el magnesio no es capaz de bloquear los canales de calcio y con esto el calcio puede producir la despolarización. De este modo, el receptor de NMDA se activa cuando la célula se despolariza y responde despolarizando aún más la célula, lo que mantiene la excitación.

El proceso previamente comentado se ha implicado en la lesión neuronal inducida en el estatus epiléptico, al igual que la acumulación intracelular de calcio al activar procesos patológicos. (31)

Existe una evidencia limitada en pediatría para establecer las bases de un protocolo “gold standard” para el manejo del estatus epiléptico. Existen diferentes guías, protocolos y algoritmos establecidos por los diferentes institutos y organizaciones alrededor del mundo, basado en la combinación de evidencias, consensos, experiencia local y disponibilidad de medicamentos. Sin embargo a pesar de las menores diferencias en escancia son muy similares.

Dado lo antes mencionado se estableció en 2008 “The Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee” y así crear las guías para el diagnóstico y el manejo del estatus epiléptico. En dicho comité se incluyó a neurointensivistas y epileptólogos de todo Estados Unidos. En estas guías se describe específicamente la clasificación, etiología, evaluación diagnóstico, pronóstico, tratamiento, monitoreo y direcciones futuras los cuales son aplicados tanto en adultos como en niños. (6)

Para la creación de dicha guía, se recurrió a la búsqueda de literatura en PubMed/Medline publicados hasta agosto del 2011. Se definió estatus epiléptico como 5 min o más de actividad convulsiva clínica o electroencefalográfica sin recuperación entre crisis. Esto se basa ya que en la mayoría de las convulsiones clínicas y electroencefalográficas duran menos de 5 minutos y las que duren mas que este tiempo no remiten de manera espontanea. Las investigaciones en estudios animales sugieren que el daño neurológico permanente y la fármaco-resistencia puede ocurrir antes de la definición tradicional de los 30 minutos.

El estatus epiléptico puede ser definido por semiología, duración y etiología subyacente, la guía propuesta por “The Neurocritical Care Society “ se enfoca en el estatus epiléptico convulsivo, no convulsivo y el refractario.

-El estatus epiléptico convulsivo asociado con movimientos rítmicos de las extremidades, caracterizado por movimientos tónico-clónicos de las extremidades, alteración del estado de consciencia (confusión, letargia y coma), pueden presentarse déficits neurológicos focales en el periodo postictal. Cabe mencionar que el estatus epiléptico motor focal y la epilepsia parcial continua no se incluye en esta definición.

-El estatus epiléptico no convulsivo se define como actividad convulsiva electroencefalográfica sin hallazgos clínicos asociados. Se mencionan dos fenotipos distintos; el “vagabundo confundido”, el cual son pacientes que suelen presentarse en urgencias y tiene buen pronostico o síndromes epilépticos crónicos. El segundo fenotipo es el paciente enfermo de manera aguda con o sin síntomas motores sutiles (contracciones musculares rítmicas o desviación ocular tónica)

El espectro semiológico de las crisis no convulsivas es muy variable; los síntomas negativos incluye: anorexia, afasia, mudismo, amnesia, catatonía, coma, confusión y letargia. Los síntomas positivos incluyen: agitación, agresión, automatismos, parpadeo, llanto, delirium, alucinaciones, ecolalia, contracciones faciales, risas, nauseas, vomito, nistagmo, desviación de la mirada y psicosis.

A los pacientes que no responden a los regímenes estándares de tratamiento se considera como estatus epiléptico refractario. Para propósito de la guía establecida por “The

Neurocritical Care Society” se define como estatus epiléptico refractario al paciente que presenta actividad convulsiva clínica o electroencefalográfica posterior a recibir dosis adecuadas de una benzodiacepina inicial, seguido de un segundo antiepiléptico(AED) aceptable. La controversia de dicha definición son establecer el numero de AED para considerar refractariedad, ya que algunos expertos definen que con 1 AED se debe establecer dicho diagnósticos; y la segunda controversia subyace en el tiempo posterior al inicio del tratamiento, ya que los expertos consideran no se debe utilizar este tiempo como un criterio para refractariedad.

Las recomendaciones para la definición y clasificación del estatus epiléptico por “The Neurocritical Care Society” son:

1. El Estatus epiléptico (EE) se debe definir como un episodio igual o superior a 5 min de actividad epiléptica clínica y/o electroencefalográfica continua o actividad epiléptica recurrente sin recuperación entre crisis.
2. El EE se debe clasificar como EE convulsivo (convulsiones asociadas a sacudidas rítmicas de las extremidades) y EE no convulsivo (actividad epiléptica observada en el EEG sin los signos clínicos asociados al EE convulsivo)
3. El EE refractario se debe definir como un EE que no responde a los regímenes de tratamiento habituales, como una benzodiacepina inicial seguida por otro antiepiléptico.
4. La etiología del EE debe diagnosticarse y tratar tan pronto como sea posible.

El tratamiento establecido por la guía:

El objetivo primordial del tratamiento es detener cuanto antes la actividad epiléptica clínica y electroencefalográfica. La estrategia de tratamiento inicial incluye la valoración y el mantenimiento simultáneos de las vías aéreas, la respiración y la circulación (abrir una vía IV., administrar O2 y asegurar la permeabilidad de las vías aéreas si es necesario), tratamiento farmacológico que detenga las convulsiones (benzodiacepina), cribado para averiguar la causa del EE y tratamiento inmediato de las causas que pueden provocar la muerte (p. ej. meningitis, lesión intracraneal con efecto masa).

El tratamiento del estado epiléptico debe incluir los elementos adecuados de medicina intensiva (Tabla 1), éste debe reflejar otras estrategias de reanimación que consisten en una supervisión estrecha y directa del paciente por un equipo que incluya un médico y una enfermera e incluir los elementos de reanimación como la protección de las vías aéreas, la reanimación hemodinámica y el acceso intravenoso.

Tabla 1: Manejo inmediato del estatus epilépticos recomendado por “The Neurocritical Care Society” (10)

Tratamiento intensivo	Tiempo (minutos después del inicio de la crisis)	Objetivos	Justificación/referencias
Protección no invasiva de las vías aéreas y del intercambio gaseoso con la colocación de la cabeza	Inmediato (0-2 min)	Mantener la permeabilidad de las vías aéreas, evitar ronquidos, suministrar O ₂	[40, 76-79]
Intubación (si las vías aéreas o el intercambio gaseoso están comprometidos o se sospecha PIC elevada)	Inmediato (0-10 min)	Conseguir oxigenación y ventilación seguras	Opinión de expertos
Constantes vitales: saturación O ₂ , PA, FC	Inmediato (0-2 min)	Estabilizar y prestar soporte a las constantes vitales básicas	[80-81]
Vasopresores para PA si la PAS <90 mmHg o PAM <70	Inmediato (5-15 min)	Prestar soporte a la PPC	Opinión de expertos
Glucosa por punción en el dedo	Inmediato (0-2 min)	Diagnosticar hipoglucemia	
Vía i.v. periférica	Inmediato (0-5 min)	Abrir una vía para la medicación	[80-82]
1. Tto. AE inicial de emergencia (benzodiazepina)		1. Detener la crisis	
2. Reposición de la volemia		2. Lograr la euvolemia	
3. Reposición nutricional (tiamina, previamente a dextrosa; dextrosa)		3. Revertir la carencia de tiamina, tratar la hipoglucemia	
Tto. AE urgente para controlar el EE	Inmediato después del primer AE (5-10 min)	Detener la crisis	[80-82]
Exploración neurológica	Urgente (5-10 min)	Evaluar la presencia de lesión con efecto masa, proceso intracraneal agudo	Opinión de expertos
Panel analítico de cribado (véase Tabla 2)	Inmediato (5 min)	Diagnosticar trastorno metabólico potencialmente mortal	Opinión de expertos
Tratamiento para EE refractario	Urgente (20-60 min después del 2º AE)	Detener la crisis; abordaje terapéutico basado en la respuesta de cada paciente y de sus concentraciones de AE (si procede)	Opinión de expertos
Sonda urinaria	Urgente (0-60 min)	Evaluar la circulación general	Opinión de expertos
EEG continuo	Urgente (15-60 min)	Evaluar EENC si no se despierta después del cese de las crisis clínicamente evidentes	[50, 73, 75]
Pruebas diagnósticas (según el cuadro clínico)	Urgente (0-60 min)	Evaluar lesiones con efecto masa, meningitis, encefalitis	Opinión de expertos
TC			
PL			
RMN			
Monitorización de la presión intracraneal (según el cuadro clínico)	Urgente (0-60 min del diagnóstico por imagen)	Medida y control de la PIC	Opinión de expertos

AE antiépiléptico; PA presión arterial; PPC presión de perfusión cerebral; TC tomografía computerizada; EEG electroencefalograma; FC Frecuencia cardíaca ; PIC presión intracraneal; PP Punción lumbar; PAM presión arterial media; RMN resonancia magnética nuclear; PAS presión arterial sistólica

Una vez que el EE está bajo control y las constantes vitales se han estabilizado, se pueden realizar estudios de diagnóstico específicos; dichos estudios dependerán de los antecedentes del paciente y de la exploración física. No todos los pacientes precisan todos los estudios

diagnósticos. Si el paciente está siendo tratado con AED, deben comprobarse las concentraciones del fármaco y averiguar si cumple el tratamiento. Si no existe una etiología clara del EE conviene efectuar un análisis toxicológico completo, y si los antecedentes o la exploración física parecen indicar la presencia de una toxina concreta deben realizarse pruebas toxicológicas específicas. En los pacientes en que se sospecha presión intracraneal elevada y/o efecto de masa, puede ser pertinente suministrar tratamiento intensivo adicional.

Por consenso, el tratamiento del EE se administra en etapas. Dichas etapas se han denominado tradicionalmente 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea, criterio que no refleja la apremiante necesidad de controlar el EE.

Las presentes directrices abordan el tratamiento inicial de emergencia, el tratamiento de control urgente y el tratamiento de los casos refractarios. Los pacientes que presenten un EE refractario al tratamiento inicial deben ser atendidos en centros con experiencia que tratan muchos casos.

Es preciso lograr el control total del EE durante los primeros 60 min. Todos los pacientes que presentan un cuadro de EE deben recibir un tratamiento AED inicial de emergencia (1ª línea) y otro tratamiento AED de control urgente (2ª línea) además del tratamiento AED de mantenimiento, aunque el EE sea controlado inmediatamente.

Por definición, el tratamiento del EE refractario (3ª y 4ª líneas) se reserva para los casos que fracasan con los 2 primeros AED, sin embargo, si el EE está causado por un trastorno metabólico (p. ej. hipoglucemia) es preciso corregir dicho trastorno, lo que de lograrse puede hacer innecesario el tratamiento de mantenimiento.

-Tratamiento de emergencia inicial

Pese al gran número de AED que han sido estudiados para el tratamiento de primera línea del SE, la evidencia respalda que las benzodiazepinas han de ser el fármaco de elección como tratamiento de emergencia inicial, y los expertos están de acuerdo en este punto. Si se dispone de personal sanitario capacitado, es preferible optar por la vía intravenosa (IV),

aunque las benzodiazepinas también pueden ser administradas por vía intramuscular (IM), rectal, nasal o bucal si la primera vía no es factible.

Para el tratamiento IV., el antiepiléptico preferido es el lorazepam; en el caso de la vía IM. lo es el midazolam (también pueda administrarse por vía nasal o bucal); y el diazepam se prefiere para la vía rectal(PR).

Estudios controlados han comparado el lorazepam con diazepam, fenobarbital, fenitoína, y midazolam IM, el midazolam IM. resultó ser al menos tan eficaz como el lorazepam IV. en pacientes que sufrieron un EE durante el curso de una hospitalización. El clonazepam también ha sido estudiado como tratamiento del EE, pero se utiliza poco en Estados Unidos debido a la carencia de una formulación IV.

El tratamiento de soporte se debe proporcionar del modo indicado en la tabla 1, puesto que la administración rápida de benzodiazepinas puede causar hipotensión y depresión respiratoria, no obstante, entre los pacientes con estatus epiléptico convulsivo generalizado (EECG) tratados con benzodiazepinas en el marco de un ensayo controlado y aleatorizado, la depresión respiratoria se observó con menos frecuencia que en los receptores de placebo.

La tabla 2 ofrece las recomendaciones posológicas y las consideraciones de todos los medicamentos para el tratamiento AED. Conviene recordar que no se dispone de ensayos controlados que permitan definir los intervalos posológicos óptimos para el tratamiento del EE; por consiguiente, todas las dosis de AED se basan en datos observacionales y en la opinión de los expertos. Las dosis utilizadas en la práctica clínica pueden ser mayores que las citadas en la figura y deben ajustarse en función de los signos clínicos y EEG. Asimismo, las infusiones de fenitoína y fosfenitoína deben practicarse con monitorización cardíaca, debido al incremento del riesgo de arritmias y prolongación del QT.

Tabla 2: Fármacos recomendado para el manejo del estatus epilépticos por “The Neurocritical Care Society” (10)

Fármaco	Posología inicial	Velocidades de administración y recomendaciones de administración alternativas	Efectos adversos graves	Consideraciones
Diazepam	0.15 mg/kg i.v. hasta 10 mg por dosis, se puede repetir en 5 min	Hasta 5 mg/min (IVP) Peds: 2-5 años, 0.5 mg/kg (PR); 6-11 años, 0.3 mg/kg (PR); mayores de 12 años, 0.2 mg/kg (PR)	Hipotensión Depresión respiratoria	Redistribución rápida (corta duración), metabolito activo, i.v. contiene propilenglicol
Lorazepam	0.1 mg/kg i.v. hasta 4 mg por dosis, se puede repetir en 5-10 min	Hasta 2 mg/min (IVP)	Hipotensión Depresión respiratoria	Diluir 1:1 con suero salino i.v. contiene propilenglicol
Midazolam	0.2 mg/kg i.m. hasta un máximo de 10 mg	Peds: 10 mg i.m. (>40 kg); 5 mg i.m. (13-40 kg); 0.2 mg/kg (intranasal); 0.5 mg/kg (yugal)	Depresión respiratoria Hipotensión	Metabolito activo, eliminación renal, redistribución rápida (corta duración)
Fosfenitoína	20 mg PE/kg i.v., se pueden administrar otros 5 mg/kg	Hasta 150 mg PE/min; se puede administrar otra dosis 10 min después de la infusión de carga Peds: hasta 3 mg/kg/min	Hipotensión Arritmias	Compatible en soluciones de suero salino, dextrosa, y lactato sódico compuesta (Ringer)
Lacosamida	200-400 mg i.v.	200 mg i.v. durante 15 min No hay una dosis pediátrica establecida	Prolongación PR Hipotensión	Interacciones medicamentosas mínimas Escasa experiencia en el tratamiento del EE
Levetiracetam	1000-3000 mg i.v. Peds: 20-60 mg/kg i.v.	2-5 mg/kg/min i.v.		Interacciones medicamentosas mínimas No se metaboliza por vía hepática i.v. contiene propilenglicol
Fenobarbital	20 mg/kg i.v., se pueden administrar otros 5-10 mg/kg	50-100 mg/min i.v., se puede administrar otra dosis 10 min después de la infusión de carga	Hipotensión Depresión respiratoria	No se metaboliza por vía hepática i.v. contiene propilenglicol
Fenitoína	20 mg/kg i.v., se pueden administrar otros 5-10 mg/kg	hasta 50 mg/min i.v.; se pueden administrar otra dosis 10 min después de la infusión de carga Peds: hasta 1 mg/kg/min	Arritmias Hipotensión Síndrome del guante morado	Sólo compatible con suero salino i.v. contiene propilenglicol
Topiramato	200-400 mg NG/PO	300-1600 mg/día por vía oral (en 2-4 tomas diarias) No hay una dosis pediátrica establecida	Acidosis metabólica	No dispone de formulación i.v.
Valproato sódico	20-40 mg/kg i.v., se pueden administrar otros 20 mg/kg	3-6 mg/kg/min, se puede administrar otra dosis 10 min después de la infusión de carga Peds: 1.5-3 mg/kg/min	Hiperamoniemia Pancreatitis Trombocitopenia Hepatotoxicidad	Usar con cautela en pacientes con Traumatismo craneoencefálico; puede ser el fármaco preferido en pacientes con glioblastoma multiforme

i.m. intramuscular; *i.v.* intravenosa; *IVP* bolo intravenoso; *min* minuto; *NG* nasogástrico; *PE* equivalentes de fenitoína; *PEDs* pediátricos; *PR* vía rectal; *PRIS* síndrome de infusión relacionado con el propofol

Tratamiento de control urgente

Todos los pacientes afectados por un EE precisan un tratamiento de control urgente con AED tras la administración de las benzodiacepinas de acción rápida, a menos que la causa inmediata del mismo sea conocida y haya sido corregida definitivamente (p. ej. hipoglucemia grave).

El tratamiento de control urgente tiene por propósito dos objetivos: en los pacientes que responden al tratamiento de emergencia inicial y presentan una resolución completa del EE,

el objetivo estriba en alcanzar rápidamente las concentraciones terapéuticas del AED administrado y continuar sin pausa con el tratamiento de mantenimiento; en los pacientes que no mejoran con el tratamiento inicial de emergencia, el objetivo del tratamiento de control urgente consiste en detener el EE.

En cuanto a qué fármaco es más eficaz para el control urgente, los datos disponibles son contradictorios; no existe unanimidad entre los expertos y la elección suele depender de las circunstancias de cada paciente. El ensayo VA Cooperative Trial ha sido el mejor intento para determinar el fármaco más adecuado para el tratamiento del EE, pero muchos de los AED más nuevos no estaban disponibles en aquel momento.

Los fármacos preferidos en general para el control urgente del EE son: fosfenitoína/fenitoína, valproato sódico, fenobarbital, Levetiracetam por vía IV. o midazolam en infusión continua; de estos, la fosfenitoína puede ser la preferida para la mayoría de pacientes, con la excepción de aquellos (sobre todo niños) que presentan antecedentes de epilepsia generalizada primaria, en los cuales el valproato sódico sería la mejor opción. Un estudio apunta a que el valproato sódico IV. podría tener una eficacia similar a la fenitoína como tratamiento de control urgente.

La tabla 3 se ofrece una lista de otros fármacos que han sido calificados como útiles en los tratamientos de control urgente. La situación clínica puede utilizarse caso por caso para escoger una de estas alternativas como tratamiento de control urgente, pero en general el principio de la administración rápida de un AED que alcance con rapidez una concentración terapéutica exige seleccionar un fármaco administrable por vía intravenosa.

Tabla 3: Fármacos recomendados por fases para el manejo del estatus epiléptico por “The Neurocritical Care Society” (10)

Tratamiento	Clase/nivel de evidencia
Tratamiento de emergencia	
Lorazepam	Clase I, nivel A
Midazolam	Clase I, nivel A
Diazepam	Clase IIa, nivel A
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIb, nivel A
Fenobarbital	Clase IIb, nivel A
Valproato sódico	Clase IIb, nivel A
Levetiracetam	Clase IIa, nivel C
Tratamiento de urgencia	
Valproato sódico	Clase IIa, nivel A
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIa, nivel B
Midazolam (infusión continua)	Clase IIb, nivel B
Fenobarbital	Clase IIb, nivel C
Levetiracetam	Clase IIb, nivel C
Tratamiento de los casos refractarios	
Midazolam	Clase IIa, nivel B
Propofol	Clase IIb, nivel B
Pentobarbital/tiopental	Clase IIb, nivel B
Valproato sódico	Clase IIa, nivel B
Levetiracetam	Clase IIb, nivel C
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIb, nivel C
Lacosamida	Clase IIb, nivel C
Topiramato	Clase IIb, nivel C
Fenobarbital	Clase IIb, nivel C

En los pacientes epilépticos que han recibido un AED antes del ingreso es razonable administrar un bolo IV. de ese mismo AED si está disponible, antes de administrar otro fármaco distinto; ello puede incluir bolos adicionales que generen concentraciones del AED más altas de lo normal a fin de lograr la respuesta terapéutica deseada, y así, cesar la actividad epiléptica.

Tratamiento del EE refractario

En la mayoría de los casos de EE, el electroencefalograma continuo (EEGc) y/o la exploración física determinarán la persistencia del EE tras la administración del tratamiento inicial de emergencia y el tratamiento de control posterior. En este caso, el paciente presenta un EER y se recomienda comenzar a administrar inmediatamente otros fármacos. La principal decisión en este momento consiste en optar por repetir un bolo del AED de control urgente o en administrar inmediatamente otros antiepilépticos. No existe un periodo de observación bien definido que se considere seguro y tampoco existen datos que sugieran

que una espera atenta resulte más segura que iniciar un tratamiento más radical. En estas directrices recomendamos proceder inmediatamente con el tratamiento adicional, junto con el tratamiento intensivo descrito. Si los bolos intermitentes no consiguen controlar el EE, se recomienda suministrar los AED en una infusión continua para suprimir las crisis; no obstante, el uso del valproato sódico, Levetiracetam y fenitoína en bolos intermitentes también puede ser una opción si no se han administrado antes, sobre todo en los pacientes con EENC que presentan estabilidad hemodinámica y no precisan intubación.

Si la primera infusión continua o el AED escogido para tratar el EER fracasan, se recomienda cambiar a otra infusión continua o comenzar con otro fármaco que se mencionan en la tabla 2.

Los AED más recomendados para el uso en infusión continua son: midazolam, propofol y phentobarbital; en algunos países, también se utiliza el tiopental. La posología se describe en la tabla 4.

Tabla 4: Sedantes recomendados para el manejo del estatus epilépticos por “The Neurocritical Care Society” (10)

Fármaco	Dosis inicial	Recomendaciones de administración para la infusión continua ajustada según el EEG	Efectos adversos graves	Consideraciones
Midazolam	0.2 mg/kg; administrar a una velocidad de infusión de 2 mg/min	0.05-2 mg/kg/h en IC EE durante el tratamiento: 0.1-0.2 mg/kg en bolo, aumentar velocidad IC 0.05-0.1 mg/kg/h cada 3-4 h	Depresión respiratoria Hipotensión	Taquiflaxia aparece después del uso prolongado Metabolito activo, eliminado por vía renal, redistribución rápida (duración breve), NO contiene propilenglicol
Pentobarbital	5-15 mg/kg, se pueden administrar otros 5-10 mg/kg; administrar a una velocidad de infusión ≤50 mg/min	0.5-5 mg/kg/h en IC EE durante el tratamiento: 5 mg/kg en bolo, aumentar velocidad de IC 0.5-1 mg/kg/h cada 12 h	Hipotensión Depresión respiratoria Depresión cardíaca Íleo paralítico A dosis altas, pérdida completa de la función neurológica	Requiere ventilación mecánica i.v. contiene propilenglicol
Propofol	Comenzar con 20 mcg/kg/min, con dosis de carga de 1-2 mg/kg	30-200 mcg/kg/min IC Usar con cautela cuando se administren dosis elevadas (> 80 mcg/kg/min) durante largos periodos (> 48 h) Peds: usar con cautela las dosis > 65 mcg/kg/min; contraindicado en niños pequeños EE durante el tratamiento: aumentar velocidad de IC 5-10 mcg/kg/min cada 5 min o 1 mg/kg en bolo más ajuste de la IC	Hipotensión (especialmente con la dosis de carga en pacientes críticos) Depresión respiratoria Insuficiencia cardíaca Rabdomiólisis Acidosis metabólica Insuficiencia renal (PRIS)	Requiere ventilación mecánica Exige ajustar la ingesta calórica diaria (1.1 kcal/ml)
Tiopental	2-7 mg/kg, administrar a una velocidad de infusión ≤50 mg/min	0.5-5 mg/kg/h en IC EE durante el tratamiento: 1-2 mg/kg en bolo, aumentar la velocidad de IC 0.5-1 mg/kg/h cada 12 h	Hipotensión Depresión respiratoria Depresión cardíaca	Requiere ventilación mecánica Metabolizado a pentobarbital

IC infusión continua; EEG electroencefalograma; h hora; i.m. intramuscular; i.v. intravenosa; IVP bolo intravenoso; min minuto; PRIS síndrome de infusión relacionado con el propofol

No existen suficientes datos para saber si el fármaco preferido debe ser midazolam, propofol o phentobarbital. El propofol es una opción, pero conviene tener en cuenta su perfil de seguridad, ya que puede causar el síndrome de infusión de propofol; de los otros dos compuestos, el midazolam puede causar menos hipotensión puesto que no contiene propilenglicol como disolvente y puede ser el más idóneo en ciertos cuadros clínicos; el phentobarbital podría llegar a controlar con más rapidez el EER que el midazolam, pero puede causar mayores efectos adversos.

El uso de AED en infusión continua requiere con frecuencia ventilación asistida y monitorización cardiovascular, también puede ser necesaria la administración de vasopresores, debido a la aparición de hipotensión o depresión cardiopulmonar vinculada con estos fármacos.

Intensidad y duración del tratamiento del EER

No existen datos que avalen un régimen terapéutico estandarizado según la intensidad y la duración del EER.

La intensidad del tratamiento la dicta normalmente el EEG, siendo el objetivo terapéutico el cese de las crisis electroencefalográficas o del patrón de brote-supresión.

Se recomienda que sean los datos del EEG, y no las concentraciones en suero de los fármacos, los que orienten el tratamiento. Se desconoce cuál es la duración más adecuada para el control electroencefalográfico durante las crisis en los pacientes con EER, ya que existen pocos datos que indiquen la duración que debe tener el tratamiento para mantener el control. Normalmente el control de las crisis electroencefalográficas se mantiene durante 24-48 h, y después se procede a la retirada gradual del AED en infusión continua.

Los pacientes pueden sufrir un EER recurrente tras la retirada inicial del AED en infusión continua, lo que exige volver a administrar dosis iguales o mayores del mismo durante más tiempo, en ocasiones acompañado de otro fármaco.

Terapias alternativas para el EE refractario

En cualquier caso el tratamiento intensivo debe proseguir hasta que el médico determine que es exitoso o inútil. Entre los pacientes con EER para los que es adecuado administrar un tratamiento prolongado se encuentran los pacientes jóvenes que presentaban un buen estado de salud antes de sufrir el trastorno, procesos patológicos autolimitados y ausencia de lesiones intracraneales que apunten a un mal pronóstico. La tabla 5 contiene otros fármacos alternativos y resume los datos disponibles acerca de su uso. Los facultativos deben conocer estas opciones y sopesar su uso en función del cuadro clínico del paciente.

Entre los nuevos tratamientos destacan la ketamina y la hipotermia, aunque los datos acerca de su seguridad y eficacia en el EER son escasos. Por tanto, se recomienda reservar estas opciones para los pacientes que no respondan al tratamiento AED del EER y considerar la posibilidad de trasladar al enfermo si este no puede ser atendido por un equipo terapia intensiva especializado en EE o no se le puede proporcionar una monitorización EEG. (6)

Tabla 5: Fármacos alternativos para el manejo del estatus epilépticos recomendado por “The Neurocritical Care Society” (10)

	Número de artículos relacionados con el tratamiento del EER	Serie de casos $n > 3$	Comentarios
Farmacológicos			
Ketamina	9	2	Goteo intravenoso, neurotoxicidad potencial
Corticosteroides	16	2	Encefalitis de Rasmussen, encefalopatía de Hashimoto
Anestésicos inhalados	19	2	Alta tasa de complicaciones /morbilidad
Inmunomodulación (IVIG o PE)	3	1	Encefalitis de Rasmussen, EPC
No farmacológicos			
Estimulación vagal	8	2	Epilepsia catastrófica en lactantes
Dieta cetógena	20	3	Síndrome de Landau-Kleffner, pediátricos
Hipotermia	4	2	Casos aislados o series pequeñas
Terapia electroconvulsiva	5	1	Casos aislados o series pequeñas
Estimulación magnética transcraneal	9	1	EPC en la mayoría de casos
Tratamiento quirúrgico	13	4	Utilizado casi siempre con éxito en pacientes pediátricos

EPC epilepsia parcial continua

Por otro lado, aunque comparte en esencia puntos, la “Canadian Pediatric Society” publica en febrero del 2016 su guía sobre el manejo de emergencia del estatus epiléptico, en la cual establece como objetivos primarios los siguientes puntos

-Mantener una adecuada vía aérea, respiración y circulación (ABC)

-Yugular la crisis convulsiva y prevenir la recurrencia.

-Diagnostico y manejo inicial de la causa desencadenante del EE.

-Apropiada referencia para el seguimiento del cuidado del paciente o referencia a una unidad de 2 o 3er nivel.

-Manejo del Estatus Epiléptico Refractario.

1.-Con lo que respecta al primer punto, destaca que se debe colocar al paciente en una posición de costado y aspirar las secreciones accesibles y posterior a esto a esto reposición al paciente para mantener abierta la vía aérea en posición de olfateo, se debe proveer oxígeno suplementario al 100% en mascarilla y se colocará monitorización cardiorrespiratoria con oximetría de pulso. La respiración debe ser vigilada estrechamente, si a pesar del O₂ suplementario al 100% se mantiene una saturación baja se deberá administrar asistencia ventilatoria.

Usualmente los pacientes que convulsionan presentan elevación de la frecuencia cardiaca y tensión arterial; una vez yugulada la crisis estos deben regresar a la normalidad, sin embargo si se presenta bradicardia, hipotensión y datos de bajo gasto, se consideran signos de mal pronóstico.

De ser posible se deben instalar dos vías periféricas y realizarse una glicometria (dextroxtix) basal.

2.-El segundo punto el cual trata sobre yugular las crisis y evitar su recurrencia tiene como objetivo prevenir el daño cerebral; ya que en modelos animales se observo que la perdida de células neuronales por isquemia y excitotoxicidad inicia antes de los 30 minutos de haber iniciado las crisis convulsivas, al igual se observó que las convulsiones que continúan por mas de 5 a 10 min tiene alto riesgo de continuar por al menos 30 minutos por lo que el tratamiento temprano mejora el pronóstico.

Las benzodiacepinas (BDZ) con la piedra angular del tratamiento de primera línea, si no se cuenta con una vía intravenosa otras vías alternas son intranasal, bucal, rectal e

intramuscular, sin embargo de persistir las crisis y no lograr una vía intravenosa se puede considerar la vía intraósea.

En lo que se administra la primera dosis de BDZ se debe realizar un interrogatorio rápido donde se toquen puntos esenciales como historial de epilepsia, fiebre, uso de medicamentos, alergias y así buscar la causa.

Se debe determinar un Dextroxit, y si la glucemia capilar se encuentra por debajo de 45mg/dl(2.6mmol/L) se debe administrar solución glucosada al 10% a 5ml/kg/do y debe revalorarse cada 3 a 5 min posterior al bolo.

Durante la administración de los medicamentos la frecuencia cardiaca, respiratoria, la presión arterial y el monitoreo cardiaco con pulsoximetria debe realizarse. Los medicamentos anticonvulsivos (AED) pueden causar perdida de los reflejos protectores de la vía área, depresión respiratoria, hipotensión y arritmias cardiacas. El monitoreo de la temperatura es importante por lo que el uso de paracetamol e ibuprofeno es apropiado para mantener al paciente en normotermia.

La primera línea de tratamiento usualmente inicia fuera del hospital; se ha observado que el manejo prehospitalario reduce la duración de las crisis sin embargo es poco utilizado. Las BDZ son el medicamentos de primera línea, si son usados en los primeros 20 minutos de inicio de las crisis, el porcentaje de yugular las crisis puede ser hasta del 70 al 85%. Debido a que la vía intravenosa genera un inicio temprano de acción y genera una alta biodisponibilidad y eficacia se debe obtener una vía intravenosa tan pronto como sea posible para la administración de medicamentos.

En lo que respecta al manejo prehospitalario, si bien, el manejo varia dependiendo de la disponibilidad local de medicamentos, los estudios han demostrado que el midazolam por vía oral yugula las crisis en un 56% en comparación del diazepam rectal (27%), al igual dos estudios demostraron un 70 a 75% de respuesta al midazolam oral comparado con solo el 57 al 59% de respuesta al diazepam rectal. Un estudio demostró que midazolam intranasal (88%) es tan efectivo como lorazepam Intravenoso(92%) en el manejo de convulsiones febriles que duraron mas de 10 min. Si se cuenta disponible, se debe considerar el

midazolam por vía oral o intranasal como manejo de primera línea en niños sin acceso venoso.

Por otro lado, ya en el hospital, el lorazepam por vía intravenosa es usualmente el medicamento de primera línea utilizado (en países donde se cuenta con esta presentación, ya que en México no contamos con dicho medicamento), ha demostrado tener una adecuada respuesta anticonvulsiva y causa menos depresión respiratoria a comparación con diazepam. Es mas efectivo que diazepam y DFH; sin embargo se ha observado que es menos efectivo en dosis repetidas (85% vs 17% entre la primera y segunda dosis).

Si el paciente ha recibido BDZ como manejo prehospitario es correcto administrar otra dosis intrahospitalaria por vía intravenosa previo a pasar a una segunda línea de manejo. Si una vía intravenosa no es posible, se puede administrar una BDZ por vía oral, intranasal, rectal o intramuscular según se tenga disponibilidad. Es importante mencionar que el uso de más, de dos dosis de BDZ se asociada con depresión respiratoria. En la tabla 6 se mencionan las BDZ recomendadas, sus dosis y vías de administración.

Tabla 6: Antiepilépticos de primera línea para el manejo del estatus epilépticos recomendados por la “Canadian Pediatric Society” (23)

Drug and route	Dose	Maximum	Rate	Repeat	Risks	Comments
First-line treatments						
Lorazepam (IV, IO, buccal, PR)	0.1 mg/kg	4 mg	<2 mg/min (IV over 0.5–1 min)	Every 5 min ×2	Hypotension, respiratory depression, sedation	Use sublingual tablets for buccal route. For PR route, dilute injection to 2 mg/mL in D5W or NS
Midazolam						
Buccal	0.5 mg/kg	10 mg		Every 5 min ×2	Hypotension, respiratory depression, sedation	
Intranasal	0.2 mg/kg	5 mg/nostril				
IM	0.2 mg/kg					
IV	0.1 mg/kg					
Diazepam						
IV	0.3 mg/kg	5 mg (<5 yrs) 10 mg (≥5 yrs)	<2 mg/min (IV over 2 min)	Every 5 min ×2	Hypotension, respiratory depression, sedation	
PR	0.5 mg/kg	20 mg				

En lo que respecta a la segunda línea de tratamiento la fosfenitoína y la fenitoína son preferidas sobre el fenobarbital ya que causan menos depresión respiratoria y generan menos alteraciones en el nivel de consciencia, sin embargo en México no se cuenta con fenobarbital intravenoso. Si no se cuenta con una vía intravenosa otra opción son fosfenitoína intramuscular, fenitoína intraósea o paraldehído rectal. La evidencia de la seguridad y eficacia de la fenitoína o fenobarbital intraósea es escasa.

La fenitoína y fosfenitoína han demostrado un control de las convulsiones del 60% al 80% a dosis de 20mg/kg; sin embargo se deben cuidar los efectos adversos generados como arritmias, bradicardia e hipotensión por lo que se debe mantener una monitorización de tensión arterial y electrocardiografía durante su administración.

El fenobarbital tiene una actividad anticonvulsivante similar a la fenitoína, sin embargo mayor efectos adversos ya que condiciona mayor depresión respiratoria, especialmente cuando se usa en conjunto con BDZ. Dado que el mecanismo de acción es similar a las BDZ, puede ser menos efectivo en las crisis convulsivas refractarias a estas. Se recomienda una dosis de impregnación a 20mg/kg en 20 min cuidando los efectos adversos como lo son sedación, depresión respiratoria e hipotensión sobre todo si se administró previamente BDZ.

Se refiere en ésta guía el uso de paraldehído, si bien no se cuenta en México es importante saber que es una opción por vía intrarectal diluida con aceite. Se calcula una dosis de 0.4ml/kg, la mayoría de las autoridades no recomiendan el uso del paraldehído sin embargo se considera como una opción en casos de no contar con una vía intravenosa y no contar con otros medicamentos.

Valproato de sodio a dosis de 30mg/kg se utiliza como medicamento de segunda o tercera línea, en estudios randomizados se observa eficacia similar a DFH con menos efectos adversos. En la tabla 7 se resumen los medicamentos de segunda línea con sus dosis respectivas, velocidades de infusión y efectos adversos.

Tabla 7: Antiepilépticos de segunda línea para el manejo del estatus epilépticos recomendados por la “Canadian Pediatric Society” (23)

Second-line treatments						
Fosphenytoin (IV, IM)	20 mg/kg phenytoin equivalents	1000 mg	IV over 5–10 min (in NS or D5W)		Decreased risks compared with phenytoin	Expensive
Phenytoin* (IV)	20 mg/kg	1000 mg	1 mg/kg/min (over 20 min in NS)		Hypotension, bradycardia, arrhythmia	Must be given in nonglucose-containing solution
Phenobarbital† (IV, IO)	20 mg/kg	1000 mg	1 mg/kg/min (over 20 min in NS or D5W)		Respiratory depression (especially if benzodiazepine has been used), hypotension, sedation	First choice in neonates, or if on phenytoin maintenance

3.- En el tercer punto se trata el diagnóstico e inicio del manejo de lo que desencadenó el EE; en este punto se debe investigar de manera individual de acuerdo al escenario clínico; la causa más común son las convulsiones febriles prolongadas, otra causa son los pacientes ya conocidos como epilépticos quienes ya tiene manejo anticonvulsivo; cabe mencionar es importante buscar precipitantes como datos de focalidad, signos de infección, irritación meníngea, trauma, déficits neurológicos focales e intoxicación.

Cuando la etiología de las crisis convulsivas es poco claro, se deben realizar electrolitos séricos, glucosa, biometría hemática completa, cultivos, gasometría arterial; si el paciente utiliza AED se deben realizar niveles séricos; exámenes de orina y sangre para toxicología. Si se decide realizar una punción lumbar, ésta, será al estar el paciente con signos vitales estables, no haya sospecha de incremento de la presión intracraneal y las convulsiones hayan cedido.

Cuando se sospeche de etiología infecciosa, el inicio de los antibióticos debe ser inmediata posterior a la toma de cultivos sin esperar la punción lumbar, ya que intentos prologados de tomar cultivos no debe retrasar el manejo. El historial de trauma, evidencia de incremento de la presión intracraneal, signos neurológicos focales, pérdida de consciencia inexplicable o sospecha de herniación cerebral son indicaciones para realizar una tomografía de cráneo, esto puede ser realizado posterior a los pasos iniciales del ABC y que el paciente se encuentre estabilizado y sin crisis convulsivas.

Si hay datos clínicos de incremento de la presión intracraneal o herniación, debe ser tratada de manera inmediata, ya que una tomografía aparentemente normal no excluye ésta; luego entonces, la punción lumbar debe ser diferida en caso de presentarse datos clínicos y/o radiológicos de hipertensión intracraneal.

Otra etología que debemos tener en cuenta como causa de EE es una intoxicación, por lo que el carbón activado puede utilizarse una vez se haya asegurado la vía aérea y las convulsiones hayan cesado.

Por último, si un paciente no recupera su estado de consciencia como es esperado, o si se usan relajantes musculares, se deberá realizar un EEG para descartar un estado epiléptico no convulsivo, en caso de no contar con dicho estudio, deberá administrarse manejo empírico para este.

4.-Pacientes sin historial de epilepsia o convulsiones febriles que presenten EE, deben trasladarse a unidades de segundo y tercer nivel para valoración y manejo; inestabilidad hemodinámica o EE que no responde al manejo es indicación de traslado a una unidad de cuidados intensivos pediátricos, sin embargo el paciente deberá ser estabilizado previo a su traslado y el manejo debe ser discutido con un especialista en terapia intensiva o urgencias pediátricas.

5.-El EE que no responde a 2 diferentes AED (BDZ y DFH) es considerado como refractario, o si dura más de 30 a 60 minutos. Estudios en niños arrojan que del 26 al 45% de los estatus duran más de 60min; y a su vez, hace menos probable que respondan a AED de segunda línea; luego entonces, escalar a un manejo anestésico como midazolam en infusión debe ser considerado al haber transcurrido 20 o 30 minutos de haberse iniciado el algoritmo de manejo. En la figura 3 se esquematiza el manejo del estatus epiléptico propuesto por la “Canadian Pediatric Society”

Es ampliamente conocido que los bloqueadores neuromusculares ayudan a la ventilación y detienen las manifestaciones motoras de las convulsiones, sin embargo no detienen la actividad convulsiva en el cerebro; por lo que su uso debe ser limitado y valorado individualmente. Al trasladar pacientes a una unidad de cuidados intensivos pediátricos se

debe incluir un monitoreo EEG constante o intermitente. Varias Guías Hospitalarias Canadienses han incorporado al midazolam en infusión continua como el primer paso, este se utiliza iniciando con una dosis de carga de 0.15mg/kgdo (máximo 8mg) y posterior seguido de infusión continua a 2mcg/kgmin; esta puede ser incrementada cada 5min hasta llegar a una dosis máxima de 24mcg/kgmin; el efecto adverso mas observado es la hipotensión, en caso de presentarse, debe tratarse bolos de solución salina a 20ml/kgdo. (Figura 3)

Los barbitúricos como el Tiopental y Phentobarbital son consideramos como segunda opción en estas guías; el tiopental se utiliza a dosis de impregnación de 2 a 4mg/kgdo seguida de una infusión de 2 a 4mg/kghr; incrementado la infusión cada 30 min y administrado IV un nuevo bolo a 2mg/kgdo hasta llevar a una infusión máxima de 6mg/kghr.

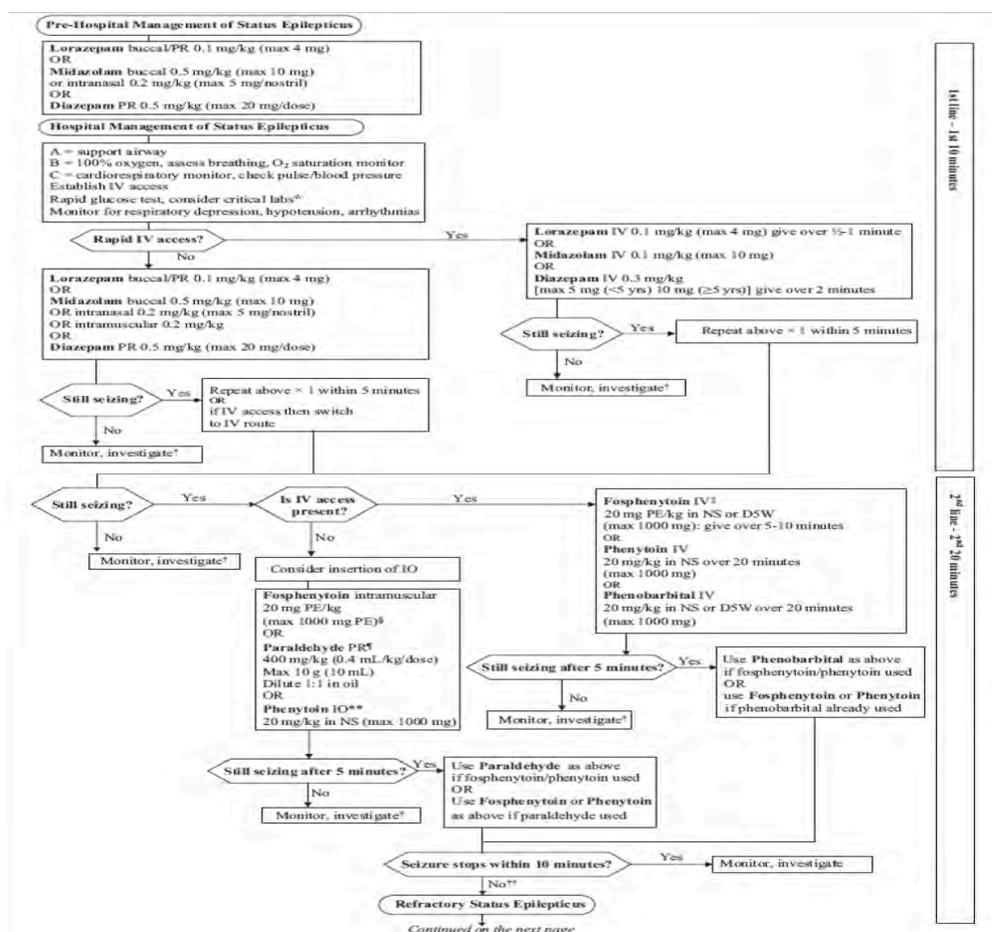


Figura 3: Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por la “Canadian Pediatric Society” (Primera y segunda línea) (23)

Si se utilizaba ya previamente midazolam y fenobarbital, estos deben ser retirados al contar con niveles séricos de fenitoína terapéuticos. Una vez controlado el estatus por 48hrs, el tiopental debe disminuirse a razón de 25% cada 3hrs hasta suspenderse y se podrá reiniciar el fenobarbital. Si se utiliza phentobarbital, este se administra a una impregnación de 10mg/kgdo y se continúa con una infusión continua de 0.5 a 1mg/kg/hr; los estudios en niños reportan una eficacia del phentobarbital del 74 al 100% así como una alta incidencia de hipotensión(figura 4)

Se plantean otras opciones terapéuticas como el propofol, el topiramato y el levetiracetam, sin embargo las refieren como de uso exclusivo por especialistas que tengan experiencia en su uso, por lo que no se refieren recomendaciones para dichos medicamentos. (19)

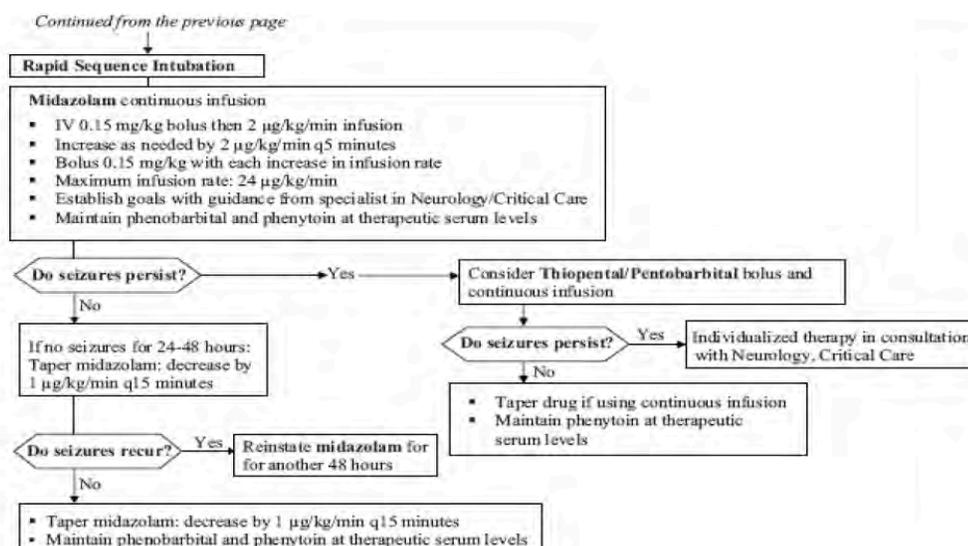


Figura 4: Algoritmo de manejo del estatus epiléptico recomendado por la “Canadian Pediatric Society” (Tercera línea) (23)

En 1993, la “Epilepsy Foundation of America” solicitó a su consejo asesor profesional que convocara un grupo de trabajo de expertos para desarrollar un protocolo de tratamiento y materiales educativos relacionados que describan el mejor tratamiento médico actual del estado epiléptico convulsivo.

La guía de consenso posterior proporcionó a los médicos un enfoque consistente y racional.

En las últimas 2 décadas, han surgido nuevas terapias médicas y nuevos datos de ensayos clínicos relacionados directamente con el tratamiento de este tipo de actividad convulsiva. Junto con la aceptación de las guías basadas en evidencia en lugar de consensos, la “Epilepsy Foundation” en 2004 y la “American Epilepsy Society” en 2012 comenzó el proceso de reevaluar la literatura médica existente y desarrollar una nueva guía.

El objetivo de la guía es proporcionar respuestas basadas en la evidencia a preguntas de eficacia, seguridad y tolerabilidad con respecto al tratamiento del EE y sintetizar estas respuestas en un algoritmo de tratamiento. Ésta se centra en el estado epiléptico convulsivo ya que es el tipo más común de estado epiléptico y se asocia con una morbilidad y mortalidad importante. La "eficacia" anticonvulsiva es la capacidad del medicamento para detener el EE, "tolerabilidad" implica la "incidencia, gravedad e impacto" de los efectos adversos relacionados con AED, "efectividad" abarca tanto la eficacia anticonvulsiva como la tolerabilidad; y "seguridad" se refiere a los eventos adversos potencialmente mortales

Las recomendaciones de la guía tienen como objetivo ayudar a los médicos de todo el mundo a comprender la evidencia relevante existente para el tratamiento de pacientes con EE, está destinada a médicos, hospitales, autoridades de salud y proveedores individuales.

Se reconoce que la guía necesita un escrutinio y ajuste local para que sea relevante en los entornos sociales y económicos en los que se utilizará. Este proceso deberá conducir a un sentido de propiedad de cualquier directriz ajustada, que será esencial para la implementación efectiva y conducirá a una mejora en los resultados de atención médica para las personas con EE.

Los estudios que se incluyeron en la realización de la guía incluyeron sujetos con convulsiones de una duración de al menos 5 minutos, el análisis de la guía se presenta por edad (estudios de adultos, estudios pediátricos), ya que los estudios se enfocaron arbitrariamente en adultos o en sujetos pediátricos. El algoritmo de tratamiento de la guía no es específico de la edad ya que 1) la fisiopatología de la enfermedad de convulsiones prolongadas y estado epiléptico y 2) los efectos anticonvulsivos de los fármacos sobre los receptores neuronales son los mismos desde bebés hasta adultos, lo que permite un enfoque unificado para todos los pacientes mayores que los recién nacidos.

Con base en las respuestas basadas en la evidencia a las preguntas anteriores, se propone un algoritmo de tratamiento para el estado epiléptico convulsivo. Como se indicó anteriormente, los ensayos clínicos se han centrado arbitrariamente en adultos o niños, y solo tres ensayos incluyeron ambos. El algoritmo de tratamiento de la guía no es específico de la edad porque la fisiopatología de la enfermedad de convulsiones prolongadas / estado epiléptico y los efectos anticonvulsivos de los fármacos sobre los receptores neuronales son los mismos desde bebés hasta adultos, lo que permite un enfoque unificado para todos los pacientes mayores que los recién nacidos.

La unificación de los estudios realizados llevo a la creación del algoritmo de manejo que podemos observar en la figura ; en está, se observa las líneas de manejo, las vías de administración, las dosis y los niveles de evidencia de cada uno de los fármacos recomendados. (4)

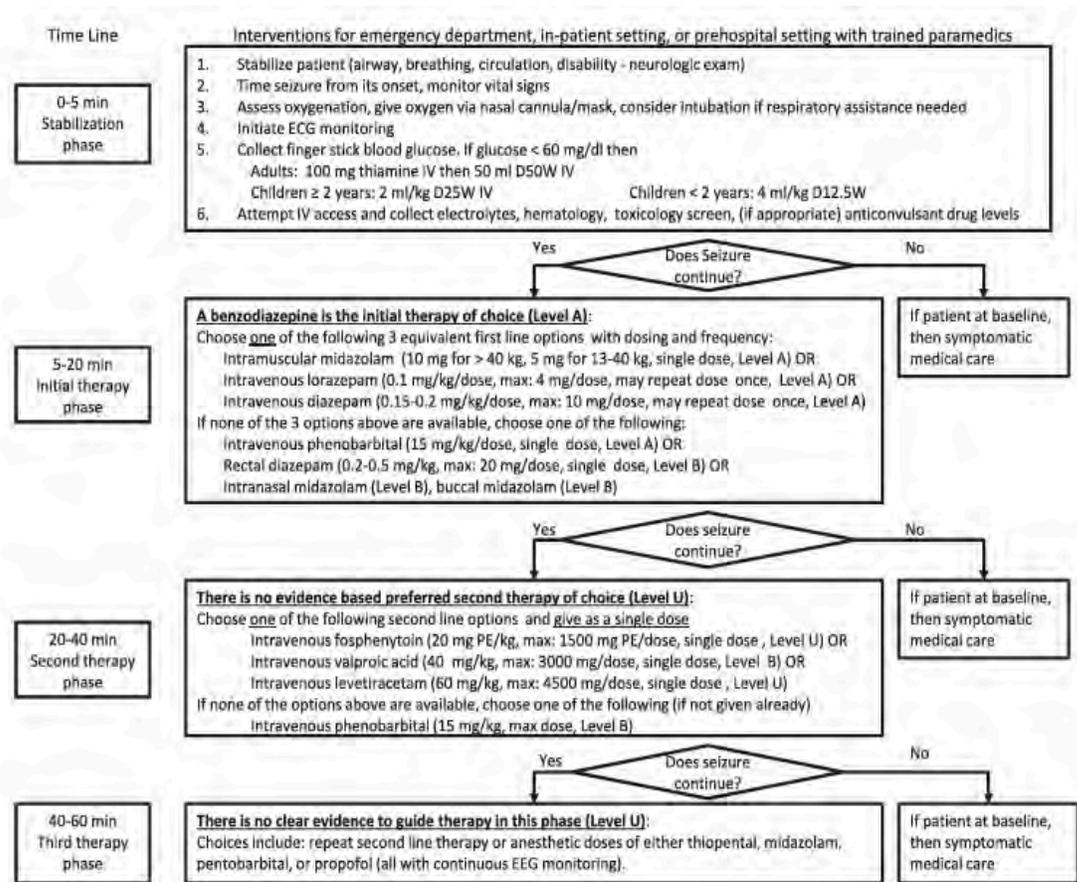


Figura 5: Algoritmo de manejo del estatus epiléptico recomendado por la “Epilepsy Foundation of America” (4)

En febrero del 2016 Grover et al, publican en la revista “Current Treatment Options in Neurology” una revisión del manejo del EE, así como un algoritmo de manejo modificado del “Yale New Haven Hospital”, dicha publicación fue la más actualizada hasta el momento de éste estudio y en el cual se enfatiza el inicio temprano de BDZ o propofol en infusión continua, es decir, iniciarse al mismo tiempo que los medicamentos de segunda línea. En la figura 6 se observa el algoritmo de manejo previamente comentado. (33)

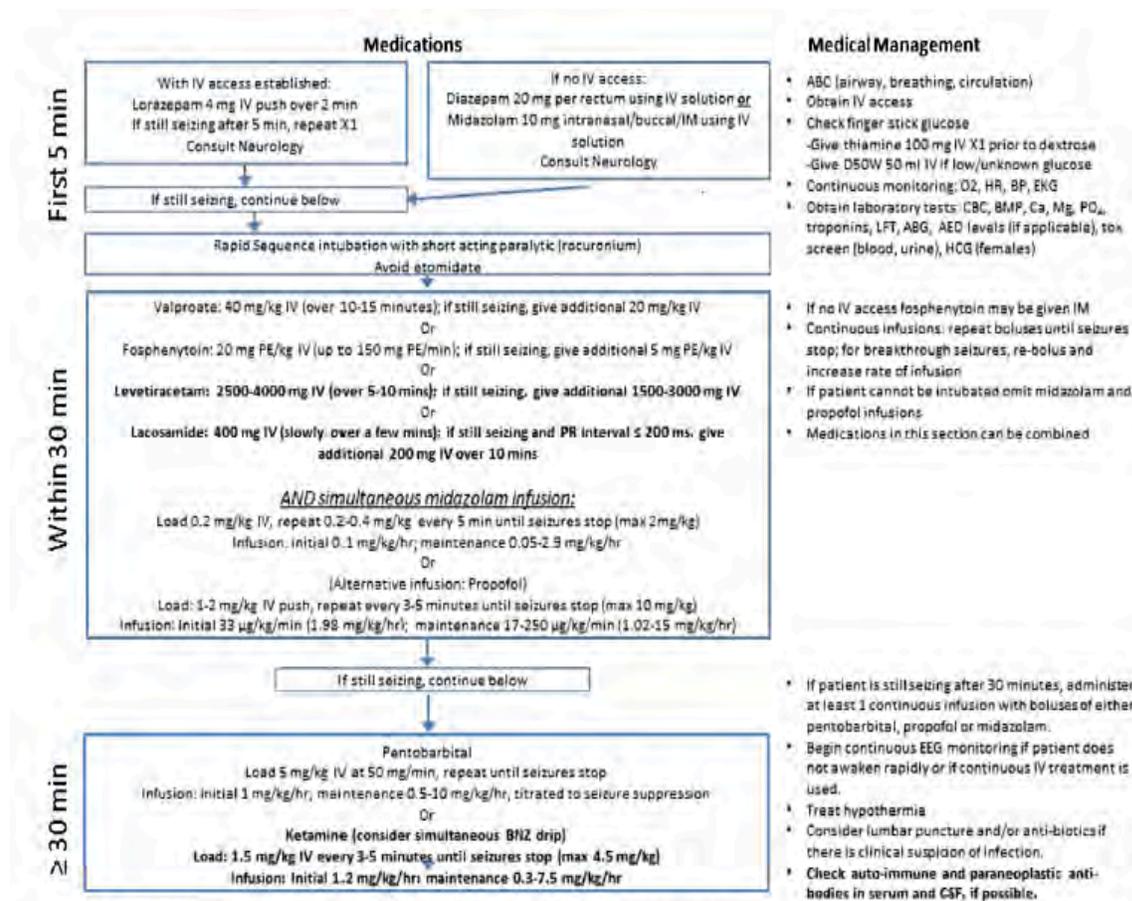


Figura 6: Algoritmo de manejo del estatus epilépticos recomendado por el “Yale New Haven Hospital” (33)

III. Justificación

El estatus epiléptico (EE) es considerado como la forma más extrema de crisis convulsiva. Fue incluida en la clasificación de convulsiones de la Liga Internacional.

Es primordial el manejo temprano del EE, ya que al progresar el tiempo incrementa la mortalidad, observándose que entre los 10 y los 30 minutos de haber iniciado el cuadro convulsivo la mortalidad se encuentra menor al 5%, sin embargo, posterior a los 30 minutos la mortalidad se incrementa al 20% y posterior a este tiempo el incremento de la mortalidad es exponencial registrándose hasta un 60% a las 24hrs.

Actualmente no se cuenta en el Hospital del Niño DIF una estadística que describa la prevalencia, incidencia y factores de riesgo asociados en el estatus epiléptico; al igual no se cuenta con un protocolo de manejo institucional, estandarizado y basado en guías internacionales para el manejo de dicha patología.

Debido a la movilidad y mortalidad que representa el EE y la necesidad de establecer un manejo basado en guías internacionales actualizadas, es necesario realizar estudios epidemiológicos sobre dicha patología y con estos poder crear algoritmos de manejo con los recursos farmacológicos disponibles en los diferentes Centros Hospitalarios en México y así disminuir la morbilidad y mortalidad del grupo de población afectada por ésta patología.

IV. HIPÓTESIS

En el Hospital del Niño DIF hay una falta de apego a las guías internacionales del manejo del estatus epiléptico.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar el manejo del estatus epiléptico así como el apego a las recomendaciones internacionales propuesta por la American Epilepsy Society en el Hospital Del Niño DIF Hidalgo, del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.

5.2 Objetivos específicos

Describir el panorama epidemiológico del paciente con estatus epiléptico.

Describir los factores de riesgo asociados al estatus epiléptico.

Diseñar un protocolo de manejo del estatus epiléptico de acuerdo a la bibliografía actual con medicamentos disponibles en nuestro medio.

VI. MÉTODOS

5.1 Contexto de la investigación

La presente investigación se clasifica como “Investigación sin riesgo”, en base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17.

5.2 Diseño de estudio

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, donde se describió la epidemiología del estatus epiléptico.

5.2 Selección de la población

Todos los expedientes de los pacientes pediátricos que cursaron con diagnóstico de estatus epiléptico y fueron hospitalizados, del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016

5.2.1 Criterios de inclusión

Niños entre el rango de edad de 1 mes a 17 años 11 meses de vida con diagnóstico de estatus epiléptico

5.2.2 Criterios de exclusión

Paciente quien no cuente con nota médica especificando el diagnósticos de estatus epiléptico

Expediente incompleto o extraviado.

Paciente con alta voluntaria y no haya permitido dar manejo médico

5.3 Marco muestral

Muestra a conveniencia, se selecciono a todos los pacientes con diagnósticos de estatus epiléptico en el periodo de tiempo descrito.

5.3.1 Tamaño de la muestra

Muestra a conveniencia, se selecciono a todos los pacientes con diagnósticos de estatus epiléptico en el periodo de tiempo descrito.

5.3.2 Muestreo

Muestra a conveniencia, se selecciono a todos los pacientes con diagnósticos de estatus epiléptico en el periodo de tiempo descrito.

5.4 Definición operacional de variables

Variable	Tipo de Variable	
Edad	Cuantitativa	Continuas
Sexo	Cualitativa	Dicotómica
Tiempo de Crisis convulsivas	Cuantitativa	Continuas
Causa de Estatus	Cualitativa	Nominal
Etiología de Estatus	Cualitativa	Nominal
Muerte	Cualitativa	Dicotómica
Origen	Cualitativa	Nominal

5.4.1 Instrumentos de recolección

Ver anexo 1

5.5 Criterios éticos

Normatividad Nacional:

Ley General de Salud

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

5.6 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizo de manera descriptiva a través de medidas de tendencia central tipo Promedio, Media, Moda, Mediana, Desviación estándar; así como análisis estadístico tipo razón de momios.

VII. RESULTADOS

Se realizó la revisión de 4621 expedientes de enero del 2011 a diciembre del 2016 obteniéndose un total de 88 pacientes quienes cursaron con el diagnóstico de estatus epiléptico lo que traduce una prevalencia de 19 casos de estatus epiléptico por cada 1000 habitantes.

De los 88 pacientes diagnosticados con estatus epiléptico, 41(47%) fueron femeninos y 47(53%) masculinos(Figura 7). La edad media al diagnóstico fue de 20 meses con una desviación estándar de ± 49 observándose una presentación mínima a la edad de 1 mes de vida y máxima 17 años.

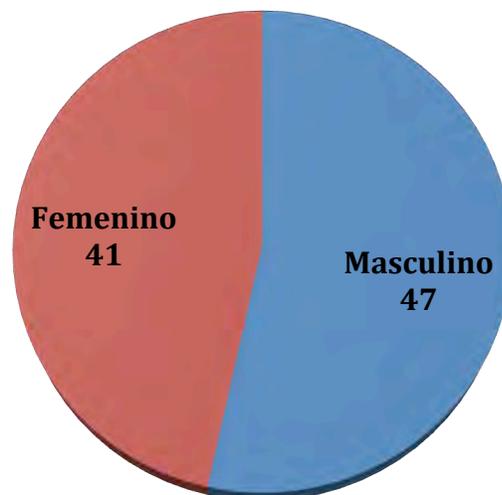


Figura 7: Sexo de los pacientes con estatus epiléptico

Al ser el único Hospital Pediátrico del Estado de Hidalgo, se recibe un alto porcentaje de traslados, por lo que se observó que de los pacientes que cursaron con el diagnóstico de estatus epiléptico el 51% (45) fueron referidos de diferentes unidades públicas y privadas (Figura 8)

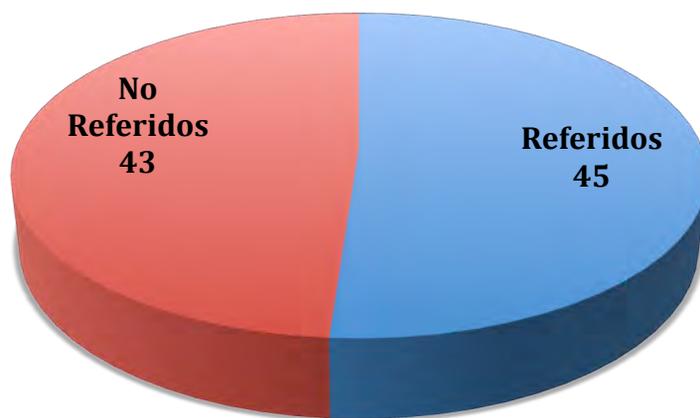


Figura 8: Origen de los pacientes con estatus epiléptico

El tiempo medio en el que el paciente estuvo con crisis convulsivas hasta recibir atención médica fue de 16.8 ± 63 minutos; un promedio de 33.9 minutos, presentado como tiempo mínimo 5 minutos y máximo 480 minutos, sin embargo, al diferenciar a los pacientes que fueron referidos de los que acudieron de primera instancia al Hospital del Niño DIF, podemos observar una clara diferencia, siendo en los pacientes referidos una media de 28.2 ± 77.3 minutos y un promedio de 50.1 minutos en contraste de los pacientes no referidos donde la media fue de 9.7 ± 35.9 minutos y el promedio de 16.9 minutos.

Al agrupar a los pacientes en la fase del estatus epiléptico en la cual ingresaron a nuestro hospital se observa que el 87%(40) de los pacientes que ingresaron en la fase de estatus epiléptico incipiente(5-30min) acudieron de primera instancia a nuestro hospital, en comparación el 93.5%(29) de los pacientes que ingresaron en fase de Estatus epiléptico refractario(>60min) fueron referidos a nuestra unidad, a su vez en dicha fase llegaron 2 pacientes a nuestra unidad, cabe destacar estos pacientes llevaban más de 24hrs de evolución con el cuadro clínico y el factor que retraso la atención fue la distancia a este hospital o la falta de preocupación de los familiares por el paciente(Figura 9).

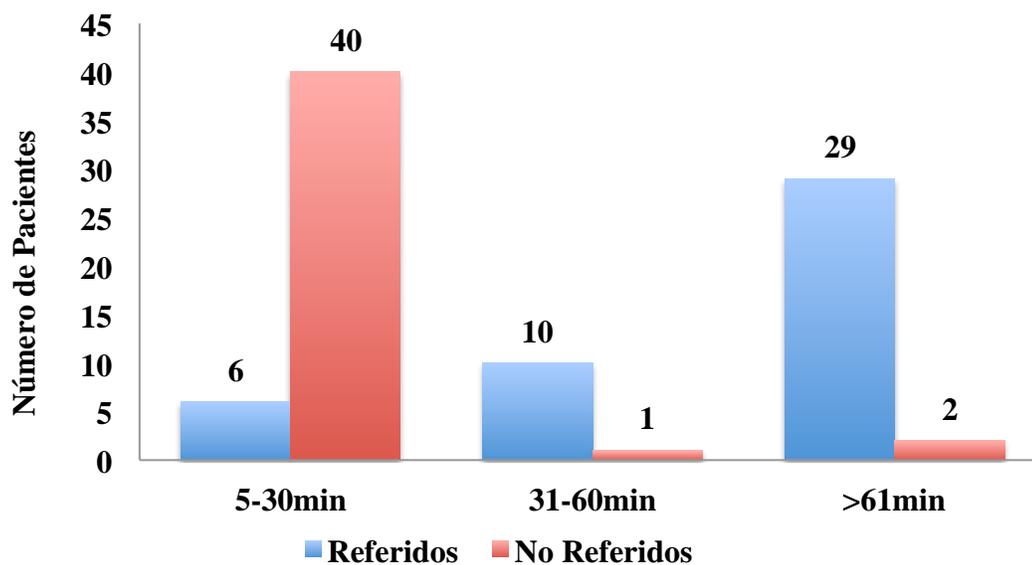


Figura 9: Tiempo y origen de los pacientes con estatus epiléptico

La etiología más común observada en el estudio fue de epilepsia focal reportada en el 61.3%(54) seguida de la generalizada en 23.8%(21), la desconocida en 12.5% y la combinada y síndromes epilépticos en 1.1%(1) respectivamente(Figura 10).

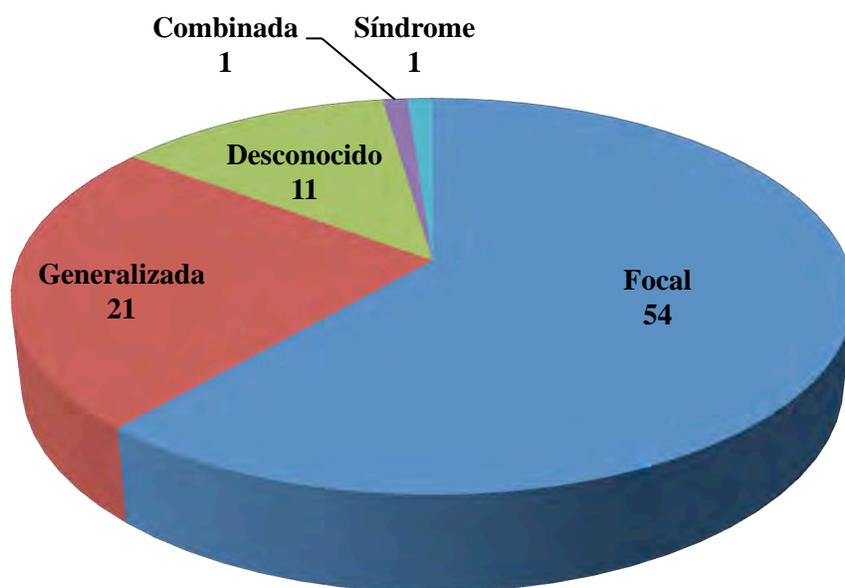


Figura 10: Etiología del estatus epiléptico

La principal causa que desencadenó el estatus epiléptico fue un proceso infeccioso cuantificándose en el 53.4%(47), de los casos, de éstos, el 28%(13) fueron secundarios a infección del sistema nervioso central(Meningitis/Encefalitis)(Figura 12). El debut de una epilepsia se reportó en 13.6%(12), infarto cerebral y eventos postraumáticos en 6.8%(6) respectivamente, abandono del manejo establecido en el 5.6%(5) secundario a ingesta de tóxico y metabólico en 4.5%(4) respectivamente, secundario a hipoxia en el 3.4%(3) y por la refractariedad al manejo en el 1.14%(1) (Figura 11)

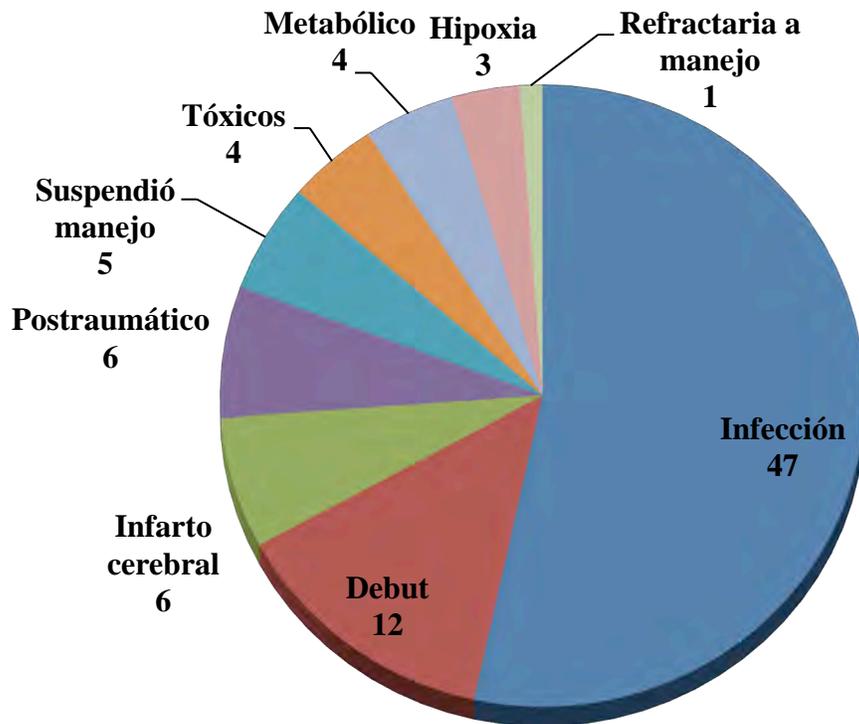


Figura 11: Causa desencadenante del estatus epiléptico

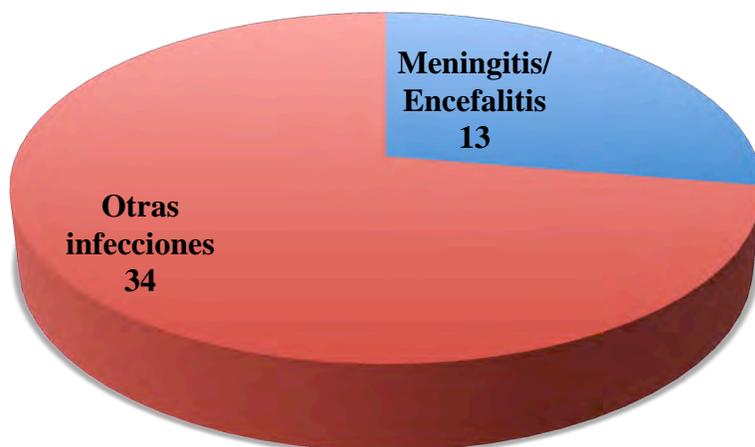


Figura 12: Causa infecciosa desencadenante del estatus epiléptico

En esta revisión se observó que el 22.7%(20) de los pacientes que cursaron con estatus epiléptico fallecieron, lo que traduce una tasa de mortalidad de 0.6 muertes por cada 1000 pacientes(Figura 13)



Figura 13: Mortalidad del estatus epiléptico

Como ya se refirió previamente el 51% de los pacientes fue referido de otras unidades médicas por lo que al dividir a nuestra población en pacientes referidos y no referido se observa una mortalidad en los pacientes referidos del 28.8%, prácticamente el doble, que la observada en los pacientes que acudieron de primera instancia a nuestro Hospital.(16.28%) (Figura 14)

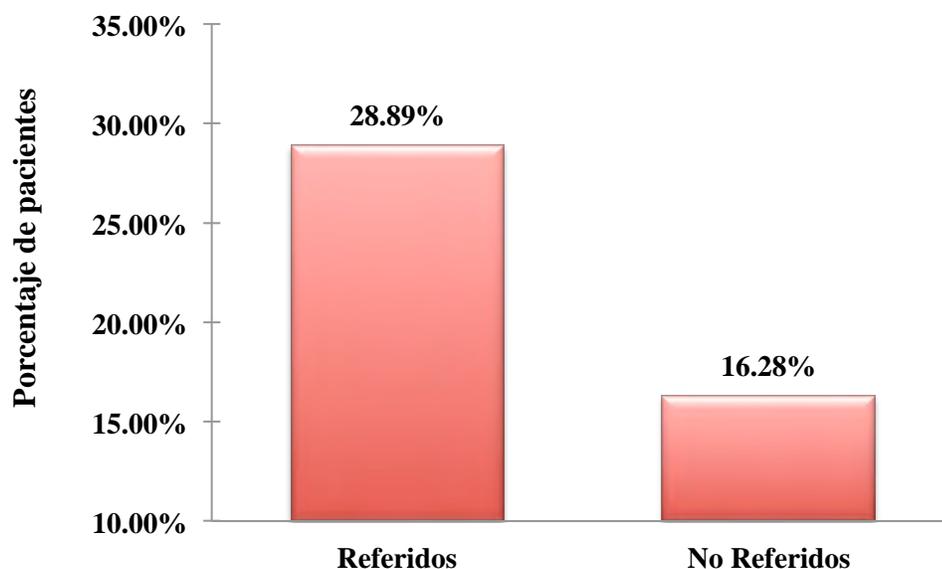


Figura 14: Mortalidad del estatus epiléptico según su origen

La primera causa de muerte fue isquemia cerebral en el 60%(12) de los pacientes y en segundo lugar el choque séptico 30%.(6) (Figura 15)

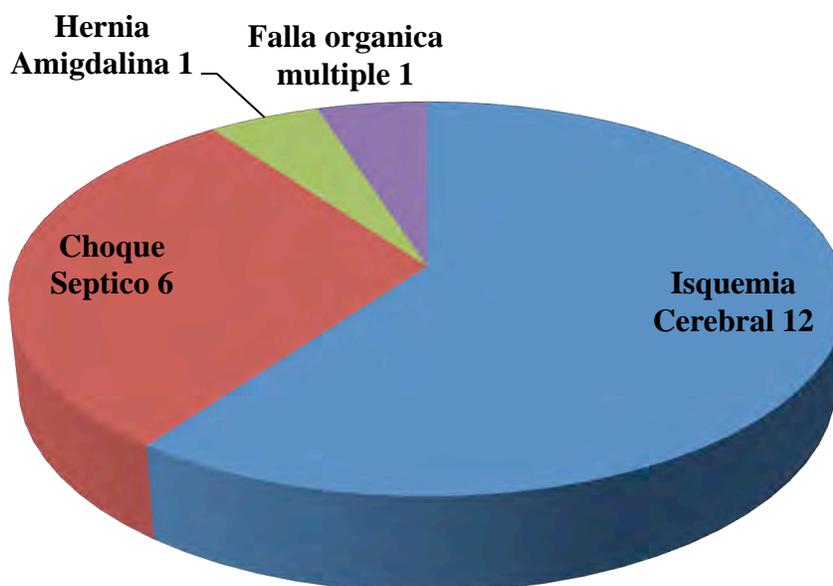


Figura 15: Causa de muerte del estatus epiléptico

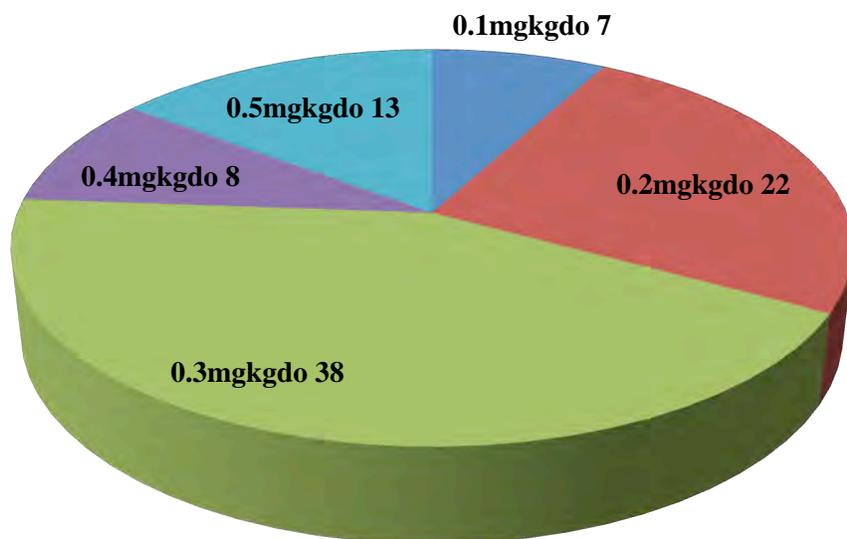
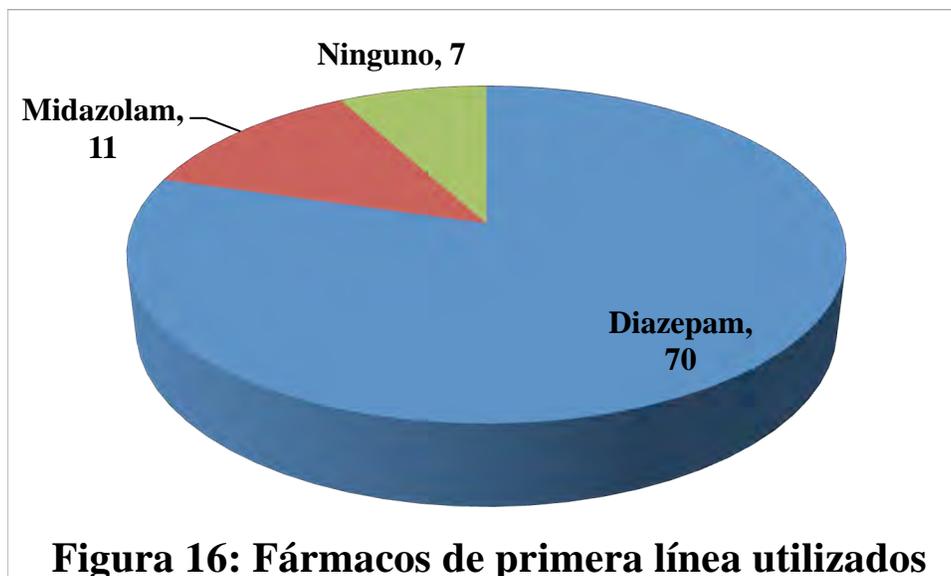
El factor de riesgo que mas se asoció a la mortalidad fue el presentar crisis convulsivas por más de 30 minutos con un Odds Ratio de 2.35, seguido de ser referidos de otras unidades médicas con un Odds Ratio de 2.08, otros factores asociados se observan en la tabla 1.

Tabla 8: Factores de riesgo asociados a estatus epiléptico

Factores	OR	Probabilidad
Sexo Femenino	1.19	54.41%
Convulsionar > 30 minutos	2.35	70.20%
Infección como desencadenante del estatus	1.41	58.58%
Ser Referido	2.08	67.73%

En lo que respecta al manejo que se implementó en los pacientes previamente comentados el fármaco de primera línea más utilizado fue el Diazepam (79.5%) en una dosis media de 0.27mgkgdo y una desviación estándar de ± 0.1 mgkgdo (Figura 16) observándose que se utilizó dosis tan bajas como de 0.1mgkgdo hasta tan elevadas como 0.5mgkgdo(Figura 17);

al igual podemos observar que se administró más de dos dosis repetidas en el 29.6%(24)(Figura 18)



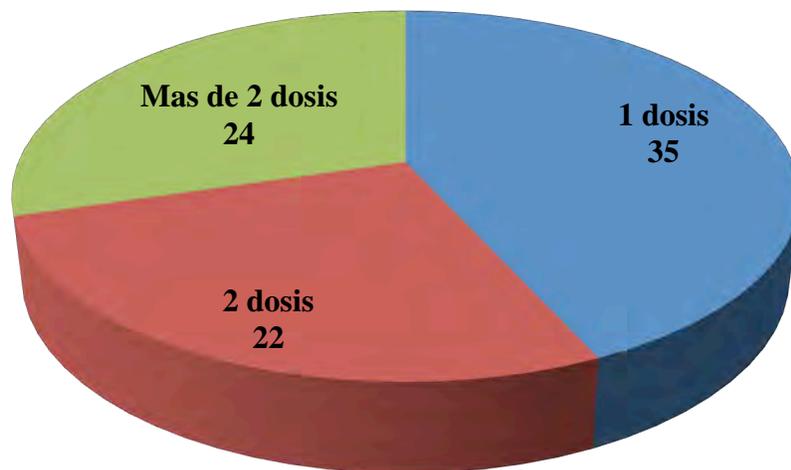


Figura 18: Dosis repetidas de diazepam utilizadas

En la segunda línea de manejo el 100%(88) recibió Fenitoína (DFH), el 14%(12) Acido Valpróico (AVP) y el 22%(19) Levetiracetam (LVZ) (figura 17); el DFH se administró a una dosis de impregnación media de 17.9 ± 5.95 mgkgdo recibiendo dosis tan bajas como 5mgkgdo y tan elevadas como 40mgkgdo(figura 19).

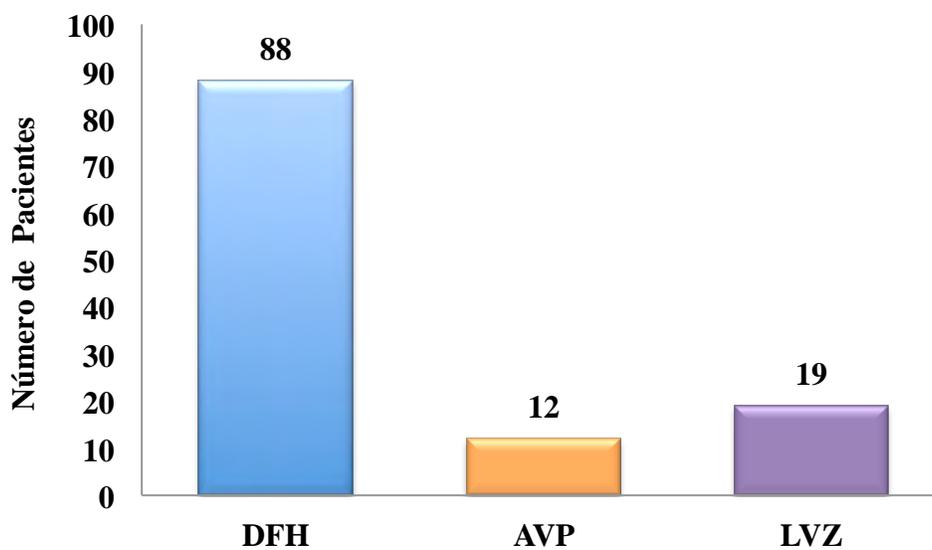


Figura 19: Fármacos de segunda línea utilizados

El 38%(33) de los pacientes que recibió DFH la recibió a dosis de impregnación recomendadas por las guías internacionales(20mgkgdo)(figura 20)

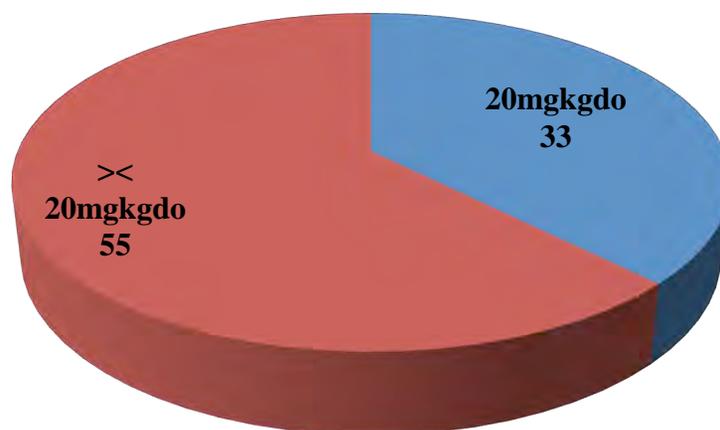


Figura 20: Dosis de DFH utilizada vs recomendada

En lo que respecta al AVP la dosis de impregnación media fue de 29.5 ± 9.8 mgkgdo y el 16.7%(2) recibió una dosis de impregnación recomendada por las guías internacionales(40mgkgdo) (figura 21)

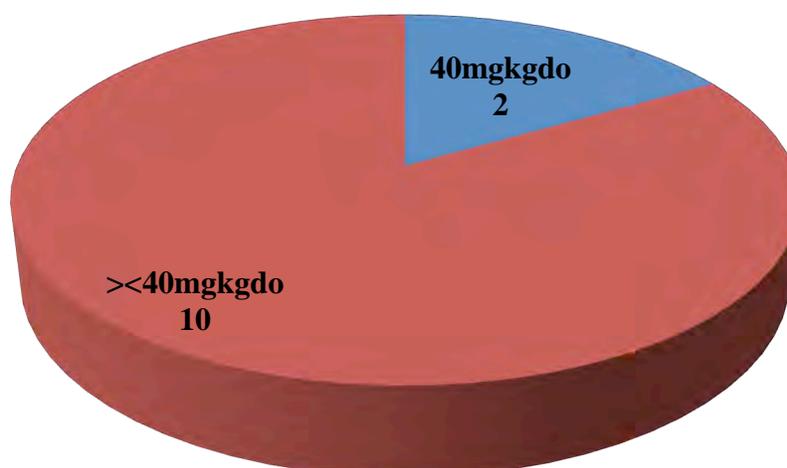


Figura 21: Dosis de AVP utilizada vs recomendada

Por último el levetiracetam se administró a una dosis de $33.9 \pm 8.4 \text{ mg/kg}$, sin embargo al ser un medicamento reciente, las dosis se ha ido ajustado con respecto a recomendaciones siendo previos al 2016 de 30 a 50 mg/kg .

En la tercera línea de manejo que incluye a medicamentos sedantes, se utilizó en el 92%(81) de los pacientes midazolam, en el 42%(37) tiopental y en el 35.2%(31) tanto midazolam como tiopental. En ningún paciente se utilizo propofol ni ketamina. (Figura 22)

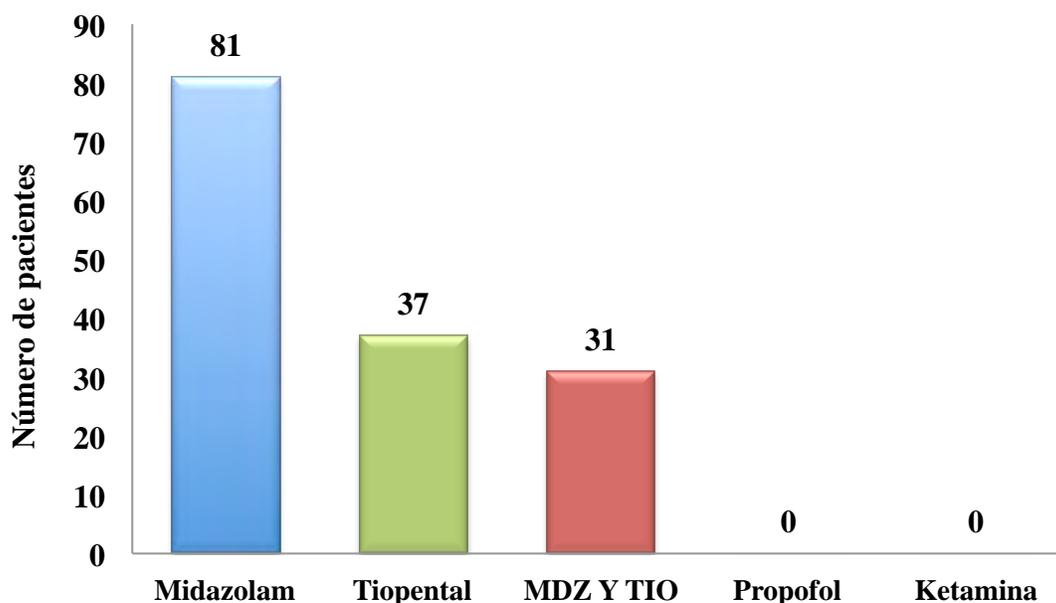


Figura 22: Fármacos de tercera línea utilizados

El midazolam se utilizó a dosis de $528 \pm 557 \text{ mcg/kg/hr}$, siendo la dosis de mantenimiento más usada de 1000 mcg/kg/hr ; el tiopental se utilizó a dosis de impregnación de $4.8 \pm 1.3 \text{ mg/kg}$ y se llevo a dosis de mantenimiento de $5.1 \pm 2.6 \text{ mg/kg/hr}$ observándose dosis máximas de hasta 15 mg/kg/hr .

Como agregado se pudo observar que el 50%(10) de los pacientes que fallecieron recibieron tiopental y a su vez que el 30%(6) de los pacientes que recibieron manejo con tiopental la causa de defunción fue muerte cerebral. El 30%(3) de los pacientes manejados con tiopental y que fallecieron no recibieron apoyo aminérgico al inicio de este sedante.

Con los resultados previamente señalados y las recomendaciones establecidas en las últimas guías de manejo de estatus epiléptico se realizó el siguiente algoritmo de manejo para el paciente pediátrico con estatus epiléptico. (figura 23)

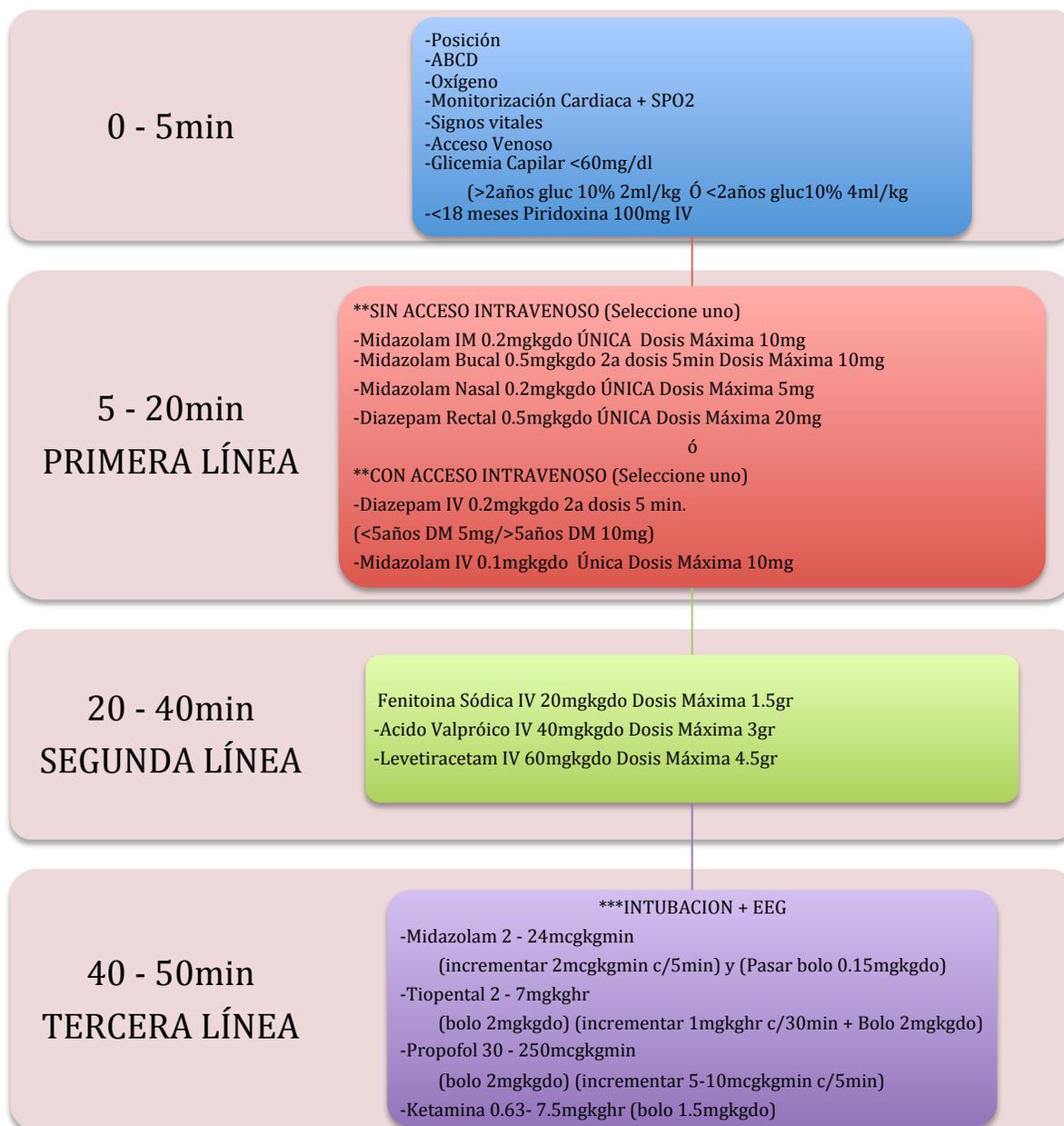


Figura 23: Algoritmo de manejo del estatus epiléptico del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

VIII. DISCUSIÓN

El estado epiléptico es una emergencia neurológica común, representa el 1% a 2% de las atenciones en el departamento de urgencias; del 10 al 30% de los estatus epilépticos son el debut de una epilepsia y a su vez, se refiere que del 2 al 20% de los pacientes con epilepsia cursaran con un cuadro de estatus epiléptico en su vida, llegando a presentar secuelas en un tercio de los casos y la mortalidad del 1 al 2% de los casos.

En el reporte de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de esta oscila entre 4 y 10 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año. La tasa de prevalencia en los países latinoamericanos es más elevada a comparación de países desarrollados, actualmente se calcula una prevalencia de 14 a 57 por cada 1 000 habitantes. En nuestro estudio se reporta una prevalencia de 19 casos por cada 1000 habitantes, que coincide con las reportadas por la ILAE en países latinoamericanos.

Se observo una relación hombre-mujer de 1.12:1 la cual se correlaciona con los resultados obtenidos por Cortes Gayol en un estudio realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre en 2006 y Melendez Sagaon en el Hospital Pediátrico Legaria en 2015.

La edad media de presentación del estatus epiléptico fue a los 20 meses de vida, que corresponde al grupo etario de lactante y concuerda con los reportes de la ILAE tanto en Europa como en Norteamérica donde el pico máximo de presentación es en los primeros 2 años de vida; al igual se observo los mismos hallazgos en los estudios realizados en los centros hospitalarios del 1° de Octubre y Pediátrico Legaria.

Si bien, se clasifica como estatus epiléptico al evento convulsivo tónico clónico generalizado por más de 5 minutos, este se puede dividir subsecuentemente en incipiente(<30min), establecido(30-60min), refractario(>120min) y súper refractario(>24hrs); lo anterior se correlaciona a que la media de tiempo en que los pacientes recibieron atención médica el cual fue de 16.8 ± 63 min con un promedio de 33.9 minutos, lo que clasifica a la mayoría de nuestros pacientes que ingresan a nuestro hospital

como un estatus epiléptico establecido al momento de recibir la atención médica, ahora bien, en nuestro Hospital el 51% de los pacientes fueron referidos de unidades tanto públicas como privadas y al subdividir en dos poblaciones podemos observar una clara diferencia, siendo en los pacientes referidos una media de 28.2 ± 77.3 minutos y un promedio de 50.1 minutos en contraste de los pacientes no referidos donde la media fue de 9.7 ± 35.9 minutos y el promedio de 16.9 minutos; por lo que podemos clasificar los pacientes referidos como estatus epiléptico establecido y a su vez los no referidos como estatus epiléptico incipiente, lo anterior es importante ya que no se encontraron estudios donde diferencie pacientes ingresados de manera directa a un hospital o referidos de otras instancias hospitalarias y dado que en los datos previamente expresados la media del tiempo del estatus hasta recibir atención es 3 veces mayor entre los referidos de los no referidos, nos habla de que esta subpoblación requerirá manejos más agresivos y a su vez un mayor riesgo de mortalidad por la patología *per se*.

Al agrupar a los pacientes en la fase del estatus epiléptico en la cual ingresaron a nuestro hospital se observa que el 87% de los pacientes que ingresaron en la fase de estatus epiléptico incipiente (5-30 min) no fueron referidos, en comparación, el 93.5% de los pacientes que ingresaron en fase de Estatus epiléptico refractario (>60 min) fueron referidos de otras unidades médicas, lo anterior si se compara con el tiempo en reportado en recibir atención médica por Melendez Sagaon el cual fue del 47% de 5 a 10 minutos, podemos observar que es la población de pacientes trasladados la que incrementa 3 veces el tiempo medio de recibir manejo médico en la población total de pacientes ingresados con diagnóstico de estatus epiléptico en este hospital comparado con otras unidades médicas.

La causa principal observada que desencadenó el estatus epiléptico fue un proceso infeccioso representando el 60% de los casos, semejante a lo reportado por Melendez Sagaon del 47%. En segundo lugar con un 14% se encuentra el debut de una epilepsia lo cual se correlaciona con los datos reportados Moreno-Medillina *et al*, al reportar el debut de epilepsia entre el 10 y el 30% de los casos de estatus epilépticos.

Ya que el Hospital del Niño DIF Hidalgo, no cuenta con un protocolo propio actualizado para el manejo del estatus epiléptico, se realizó un análisis de los medicamentos utilizados de primera, segunda y tercera línea, observándose que el fármaco de primera línea más

utilizado fue el Diazepam en un 79.5%, lo cual se correlaciona con lo propuesto por las guías del 2016 de la American Epilepsy Society con un nivel de Evidencia A para dicho fármaco, las dosis ponderales fueron variables $0.27\pm 0.1\text{mg/kg}$, así como el número de veces que se repitió la dosis administrada ya que se reporta que hasta en un 30% de los pacientes recibieron más de 2 dosis; por lo que debemos ajustar este manejo a lo establecido en la guía a dosis de 0.2mg/kg y aplicar un máximo de 2 dosis con intervalo de 5 min, ya que la evidencia señala que administrar más de este número de dosis no genera un impacto en yugular las crisis, sin embargo incrementa el riesgo de deterioro respiratorio y necesidad de ventilación mecánica. Dada la disponibilidad en nuestro hospital de midazolam una opción viable y que al igual reporta un nivel de evidencia A es su administración por vía intramuscular de no contar con vía intravenosa.

En lo que a segunda línea se refiere el 100% de los pacientes recibió manejo con DFH, sin embargo solo un 38% de estos lo recibió a dosis de impregnación recomendada por la American Epilepsy Society de 20mg/kg ; por otro lado el AVP se administró a 12 pacientes que representan el 14% de la totalidad, a una dosis media de $29.5\pm 9.8\text{mg/kg}$, la cual se encuentra por debajo de la dosis recomendada de 40mg/kg , cabe mencionar que esta fármaco es el único con un nivel de recomendación B como fármaco de segunda línea, por lo que se deberá incrementar el uso de dicho fármaco así como ajustar a dosis de impregnación recomendadas. En lo que concierne al levetiracetam se utilizó en el 22% de los pacientes sin embargo a dosis de $33.9\pm 8.4\text{mg/kg}$, siendo estas muy por debajo de las recomendadas de 60mg/kg ; con respecto a este fármaco en especial existen importantes limitantes como lo son su disponibilidad y su elevado costo.

En tercera línea se manejó dos fármacos, Midazolam y Tiopental, utilizándose el primero en el 92% de los pacientes, el segundo en el 42% de los pacientes y conjuntamente en 35.2%. El medicamento de primera elección fue midazolam utilizándose a dosis de $528\pm 557\text{mcg/kg/hr}$, siendo la infusión de 1000mcg/kg/hr la más utilizada, este manejo concuerda con las recomendaciones actuales para el manejo de estatus epiléptico, observándose en ciertas publicaciones que se puede llevar a dosis máximas de hasta 2900mcg/kg/hr , otra recomendación propuesta por H. Grover *et al* en una publicación de Febrero del 2016 es administrar un bolo a 0.2mg/kg de midazolam e infusión continua a

100mcgkg/hr al administrar los medicamentos de 2ª línea, por lo que se deberá considerar como una terapia alternativa para evitar la refractariedad al manejo. En lo que la tiopental se refiere son ampliamente conocidos los efectos adversos como lo son depresión miocárdica, disminución del gasto cardiaco, síndromes neuroendocrinos y como secundarios a estos desencadenar muerte cerebral; en nuestra población se reporta el uso de una dosis de impregnación de 4.8 ± 1.3 mg/kg/día y de mantenimiento en 5.1 ± 2.6 mg/kg/hr, sin embargo se utilizaron dosis de hasta 15 mg/kg/hr, esto no se correlaciona con las dosis de impregnación recomendadas por las guías internacionales las cuales recomiendan impregnación de 2 mg/kg/día e infusiones de 2 a 7 mg/kg/hr, pero coincide con lo recomendado por las Guías Mexicanas de manejo de Estatus epiléptico, permitiendo bolos de impregnación de 2 a 4 mg/kg/día e infusión de 2 a 8 mg/kg/hr, cabe mencionar que en Estados Unidos no es producido, utilizándose para el coma barbitúrico Pentobarbital e incluso se prefieren utilizar otras opciones farmacológicas dado los múltiples efectos adversos. Entre estas opciones contamos con el Propofol el cual se recomienda a dosis de impregnación de 1-2 mg/kg/día e infusión continua de 30 a 250 mcg/kg/min, cabe mencionar se cuenta con este medicamento en nuestro hospital sin embargo en ninguno de los pacientes se administro. Otra opción farmacológica recomendada es la Ketamina a dosis de impregnación de 1.5 mg/kg/día y de mantenimiento a 0.3 a 7.5 mg/kg/hr.

La mortalidad que se registró en los pacientes con estatus epiléptico en el Hospital del Niño DIF fue del 22.7% lo que representa una tasa de mortalidad del 0.6 muertes por cada 1000 pacientes atendidos; la primera causa de ésta fue por muerte cerebral en el 60% y el choque séptico en el 30%; ahora bien, como se comentó antes el 51% de los pacientes fue referido por lo que se considera un factor importante en la mortalidad, ya que se observa que la mortalidad en los pacientes trasladados fue prácticamente el doble que en los pacientes no referidos (65% vs 35%) y al correr pruebas estadísticas se observa que los pacientes referidos tiene una Razón de Momios de 2.08 lo que traduce un incremento de la probabilidad de muerte en un 67.63% con respecto a los pacientes no referidos. Al igual se observó que de los pacientes cuyo diagnóstico de defunción fue isquemia cerebral el 66.7% fue referido, esto se hace estadísticamente significativo registrarse una Razón de Momios de 1.2 lo que traduce un incremento del 55% de probabilidad de fallecer por isquemia cerebral en los pacientes referidos por estatus epiléptico.

De igual manera se observó que de los pacientes que fallecieron el 50% recibió tiopental como parte del manejo farmacológico, y a su vez el 30% de los pacientes que recibieron dicho fármaco la causa de defunción fue isquemia cerebral; a su vez se registró una mortalidad del 30% a los pacientes manejados con tiopental y sin inicio simultáneo o previo de apoyo aminérgico, por lo que dado son ampliamente conocidos los efectos adversos de dicho fármaco, consideramos se deben utilizar fármacos recomendados por las guías internacionales como el propofol y la ketamina, así como realizar estudios de casos y controles para poder valorar un impacto en la mortalidad al utilizar terapias farmacológicas diferentes a las ahora manejadas.

IX. CONCLUSIONES

- 1.-Existe una falta de apego a las guías internacionales para el manejo del estatus epiléptico en el Hospital del Niño DIF.
- 2.-El estatus epiléptico es una emergencia neurológica asociada a una alta mortalidad y morbilidad.
- 3.-La alta mortalidad general que se observó en el Hospital del Niño DIF se asocia a que es un hospital de referencia.
- 4.-Los factores de riesgo que incrementan la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de estatus epiléptico son el sexo femenino, crisis convulsivas por más de 30 minutos (estatus epiléptico establecido), que el estatus epiléptico fuera desencadenado por un cuadro infeccioso y ser referido de otra unidad médica.

X. RECOMENDACIONES

- 1.-Implementar la guía de manejo de estatus epiléptico del Hospital del Niño DIF en las unidades de primer y segundo nivel públicas y privadas.
- 2.-Todo paciente ingresado como estatus epiléptico al servicio de urgencias se deberá clasificar como un estatus epiléptico establecido y deberá recibir manejo de primera y segunda línea directa sin retrasarse dicho manejo.
- 3.-Se debe contar con una reserva permanente en el servicio de urgencias de Fenitoína, Acido Valpróico y Levetiracetam.
- 4.- Ya que la principal causa desencadenante del estatus epiléptico en nuestro hospital fue infecciosa se deberá abordar y descartar o tratar dicha patología como desencadenante del estatus epiléptico.
- 5.-Dar seguimiento prospectivo al algoritmo de manejo recomendado en este trabajo para poder demostrar el impacto directo en la mortalidad.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(4):260-289
2. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med*. 2016 Apr;5(4):47
3. Moreno-Medinilla EE, Negrillo-Ruano R, Calvo-Medina R, et al. Estado epiléptico en pediatría: estudio retrospectivo y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2015;60(9):394-400
4. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, 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 Currents* 2016;16(1):48-61
5. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(4):260-289
6. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med*. 2016 Apr;5(4):47
7. Moreno-Medinilla EE, Negrillo-Ruano R, Calvo-Medina R, et al. Estado epiléptico en pediatría: estudio retrospectivo y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2015;60(9):394-400
8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, 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 Currents* 2016;16(1):48-61
9. Patten W, Naqvi SZ, Raszynski A, et al. Complications during the management of pediatric refractory status epilepticus with benzodiazepine and pentobarbital infusions. *Indian J Crit Care Med* 2015 May;19(5):275-277
10. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 Aug;17(1):3-23
11. Zhao Z, Wang H, Wen B, et al, A Comparison of Midazolam, Lorazepam and Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children: A Network Meta-analysis. *J Child Neurol* 2016;31(9):1093-1107
12. Paz Vargas C, Varela X, Kleinstauber K, et al. Revision del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepiléptico. *Rev Med Chile* 2016;144:83-93

13. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, et al. Lidocaine for Status Epilepticus in Pediatrics
Can J Neurol Sci 2015;42:414-426
14. Isgüder R, Güzel O, Ceylan G, et al. A Comparison of Intravenous Levetiracetam and
Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children. J Child
Neurol 2016;31(9):1120-1126
15. Poddar K, Sharma R, Yu-Tze N. Intravenous Lacosamide in Pediatric Status
Epilepticus: An Open-Label Efficacy and Safety Study. Pediatr Neurol 2016;61:83-86
16. Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, et al. Efficacy of ketamine in refractory convulsive
status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre,
randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01) BMJ Open
2016;6:e011565
17. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, et al. Plasmapheresis for refractory status
epilepticus Part II: A scoping systematic review of the pediatric literatura. Seizure
2016;43:61-68
18. Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of
refractory status epilepticus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2.
Art. No.: CD009202
19. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status
epilepticus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.:
CD003723.
20. Fallahian F, Hashemian SM. Critical Management of Status Epilepticus. J Clin
Intensive Care Med. 2017; 2: 001-015.
21. Broomall E, Natale J, Grimason M, et al. Pediatric Super-Refractory Status Epilepticus
Treated with Allopregnanolone. Ann Neurol 2014;76:911-915
22. Cavanagh S, Liversedge T. Status Epilepticus in Children Anaesthesia Tutorial of the
Week 248. World Federation Of Societies Of Anaesthesiologist. 2012
23. Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with generalized
convulsive status epilepticus. Paediatr Child Health 2011;16(2):91-7
24. Bashiri FA, Hamad MH, Amer YS, et al. Management of convulsive status epilepticus
in children: an adapted clinical practice guideline for pediatricians in Saudi Arabia.
Neurosciences 2017;22(2):146-155

25. Goldstein J. Status Epilepticus in the Pediatric Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med* 2008;9:96-100
26. Behera K, Rana S, Kanitkar M, et al. Status Epilepticus in Children. *MJAFI* 2005;61:174-178
27. Sofou K, Kristjánisdóttir R, Papachatzakis NE, et al. Management of Prolonged Seizures and Status Epilepticus in Childhood: A Systematic Review. *J Child Neurol* 2009;24(8):918-926
28. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, et al. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases. *J Child Neurol*. 2016;31(10):1257-1264
29. Appavu B, Vanatta L, Condie J, et al. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2016;41:62-65
30. Chen XQ, Zhang WN, Yang ZX, et al. Efficacy of Levetiracetam in Electrical Status Epilepticus During Sleep of Children: A Multicenter Experience. *Pediatric Neurology* 2014;59:243-249
31. Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, et al. Correlation Between Efficacy of levetiracetam and Serum Levels Among Children With Refractory Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2015;52:624-628
32. Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia
33. Manriquez GE, Hernández Aguilar J. Estado epiléptico: etiología y evolución. Experiencia del Hospital Infantil de México en cinco años. Tesis para obtener el título de Pediatría Medica. México: UNAM, 1993.
34. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-1523
35. Fuhrman B, Zimmerman J, Carcillo J, et al. *Pediatric Critical Care*. Elsevier 2011, Fourth edition.
36. Gaspard N, Foreman B, Judd L, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 54(8):1498–1503, 2013

37. Grover E, Nazzari Y, Hirsch L. Treatment of Convulsive Status Epilepticus, *Curr Treat Options Neurol*,18:11, 2016
38. Cortes Gayol E, Ramírez González MM. Estado epiléptico: prevalencia en el paciente pediátrico y correlación de causas, manejo y pronóstico neurológico. Tesis para obtener el título de Pediatría Medica. México: UNAM, 2016.
39. Gallegos Antonio T. Estado epiléptico en niño. Tesis para obtener el título de Pediatría Medica. México: UNAM, 1994.
40. Garza Gonzalez LE. Estado epiléptico en la unidad de terapia intensiva del Hospital del Estado de Sonora. Tesis para obtener el título de Pediatría Medica. México: UNAM, 2002.
41. Meléndez Sagaón K, Díaz Sotelo JF. Apego la guía de práctica clínica SSA-092-08: “Diagnóstico y tratamiento oportuno del Estado Epiléptico en el primer y segundo nivel de atención” en el Hospital Pediátrico Legaria. Tesis para obtener el título de Pediatría Medica. México: UNAM, 2015.

XII. ANEXOS

1.- Formato Recolección de datos.

Nombre			
Edad	meses	Municipio	
Sexo	F	M	
Min de Estatus			
Etiología			
Causa de EE			
Muerte	Si	No	
Causa de muerte			
Bzd usada	Dosis		# De dosis
DFH	Si	No	
Dosis			
AVP	Si	No	
Dosis			
Levetiracetam	Si	No	
Dosis			
Midazolam	Si	No	
Dosis max			
Tiopental	Si	No	
Dosis max			
Ketamina	Si	No	
Dosis max			
Propofol	Si	No	
Dosis max			