

PROCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL ESTADO EPILEPTICO

PROGRAMA NACIONAL DE EPILEPSIA
2019-2020

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades no Transmisibles



CONTENIDO

Glosario	4
Objetivos	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Población Objetivo	5
Alcance	5
Ámbito de aplicación	5
Introducción	6
Marco Conceptual	6
Epidemiología	8
Etiología	8
Clasificación	9
A. Clasificación según semiología	9
B. Clasificación según etiología	9
C. Clasificación según Electroencefalograma	10
D. Clasificación según edad	10
Manejo Clínico	11
Dosificación de los fármacos en niños/ adultos y sus efectos colaterales	12
Complicaciones en la fase aguda del Estado Epiléptico	14
Indicadores de Calidad y Cobertura	14
Autoría y Revisores	15
Anexos	16
Anexo 1. Principales Características de los Fármacos Anti epilépticos	16
Anexo 2. Fármaco AE en EE: Presentación, recomendaciones dosis inicial/dosis de mantención, mecanismo de acción, clearance, unión a proteínas, uso en diálisis y consideraciones	18
Anexo 3. Algoritmo de manejo de estado epiléptico en el Servicio de urgencia	20
Anexo 4. Flujograma según localización del lugar de inicio de la crisis o del evento clínico	21
Listado de Referencias	22

GLOSARIO

BDZ	Benzodiazepina
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
DZP	Diazepam
ECG	Electrocardiograma
EE	Estado Epiléptico
EEC	Estado Epiléptico Convulsivo
EEG	Electroencefalograma
EENC	Estado Epiléptico no Convulsivo
EER	Estado Epiléptico Refractario
EESR	Estado Epiléptico Súper refractario
EV	Endovenoso
FAE	Fármaco Antiepiléptico
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
LEV	Levetiracetam
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
O₂	Oxígeno
P/A	Presión Arterial
PB	Fenobarbital
PHT	Fenitoína
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPA	Ácido Valproico

OBJETIVOS

Objetivo general

Estandarizar la atención a las personas que desarrollen estado epiléptico, procurando entregar el mejor tratamiento en el contexto del manejo de crisis.

Objetivos específicos

Disminuir la variabilidad de la atención y el riesgo de complicaciones en las personas que puedan tener un estado epiléptico, riesgos como presentar en un corto plazo; lesiones corporales, edema cerebral, hipoxia y broncoaspiración; en mediano plazo complicaciones como hipotermia, hipertermia y rhabdomiólisis, y a largo plazo el riesgo de secuelas neurológicas y/o muerte.

Población Objetivo

Profesionales de la salud como médicos generales, neurocirujanos, médicos urgenciólogos, neurólogos de adultos o de niños, químicos farmacéuticos, enfermeras y técnicos paramédicos.

Alcance

Adultos y niños de todas las edades, con o sin antecedentes de epilepsia, que consulten por presentar episodio convulsivo con o sin compromiso de conciencia y que tenga las características clínicas de una crisis de epilepsia focal o generalizada que se ha prolongado más de 5 minutos.

Ámbito de aplicación

- Servicios de Urgencia de Hospitales
- Unidad de Paciente Crítico en Hospitales
- SAMU (Servicio de Atención Médica de Urgencia)
- SAPU (Servicio de Atención Primaria de Urgencia)
- Centros de Atención Primaria

INTRODUCCIÓN

El Estado Epiléptico (EE) es considerado una urgencia médica caracterizada por una crisis de epilepsia que dura más de 5 minutos, o bien, varias crisis intermitentes, ya sea clínicas o eléctricas, que duren más de 30 minutos, con o sin una completa recuperación de conciencia entre ellas. Su pronóstico depende del tipo de EE, refractariedad de las convulsiones y complicaciones de la atención (1-3).

Este cuadro se debe a una falla de los mecanismos responsables para dar término a una crisis de epilepsia o persistencia de aquellos que prolongan los mecanismos de inicio y perpetuación de la crisis. Todo lo anterior conduce anormalmente a crisis prolongadas que pueden tener consecuencias a largo plazo de muerte neuronal, injuria neuronal y alteraciones de la red neuronal dependiendo del tipo y duración de la crisis (2,3).

Se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, por lo que requiere de una inmediata intervención del personal de salud y provoca un aumento en los días de hospitalización y de costos asociados (4-6).

MARCO CONCEPTUAL

La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al cerebro y que cumple con por lo menos una de estas 3 condiciones (7):

- Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Crisis de epilepsia: Es la manifestación clínica de una descarga neuronal anormal y consiste en un fenómeno súbito y transitorio, el cual puede incluir alteraciones de conciencia, motrices, sensoriales, autonómicas o psíquicas, las que son percibidas por la persona afectada o un observador.

Otra definición es "la aparición transitoria de signos y /o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro. La crisis puede presentarse en el contexto de una epilepsia como enfermedad crónica, o bien, deberse a un fenómeno de causa independiente de ella (8).

Definición Operacional del Estatus Epiléptico (considera la duración de la crisis) (9):

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) en 2015 definió al EE en dos dimensiones, la primera correspondiente a la duración, denominado tiempo T1, la cual es resultante del fracaso en los mecanismos responsables del cese de las crisis o de aparición de aquellos involucrados en la prolongación de anomalías epilépticas. La condición de EE puede tener consecuencias a largo plazo, correspondiente a la segunda dimensión y denominados T2, incluyendo lesión o muerte neuronal y alteración en el funcionamiento de las redes neuronales, siendo dependientes del tipo y duración de las crisis epilépticas, Tabla 1.

Esta división en dos dimensiones tiene claras implicancias clínicas: la dimensión T1 determina el tiempo en el que los tratamientos debe considerarse o iniciarse, mientras que la dimensión T2, determina la agresividad del tratamiento implementado para prevenir consecuencias a largo plazo. Estas dimensiones pueden variar considerablemente entre las diferentes formas de EE.

TABLA N°1. DIMENSIONES OPERACIONALES CON T₁ INDICANDO EL TIEMPO CUANDO SE DEBERÍA INICIAR EL TRATAMIENTO DEL EE; Y T₂ INDICANDO EL TIEMPO CUANDO SE ESPERAN CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

Tipo de EE	T ₁	T ₂
EE tónico-clónico generalizado	5 min	30 min
EE focal	10 min	>60 min
EE de ausencia	10-15 min*	Desconocido

T₁: es probable que la crisis se prolongue y conduzca a una condición epiléptica continua.
T₂: cuando una crisis puede causar consecuencias a largo plazo, incluyendo lesión o muerte neuronal, alteración en redes neuronales y déficit funcionales.
*La evidencia es limitada actualmente y datos futuros pueden conducir a modificaciones.

Estado Epiléptico Refractario (EER): Se denomina como refractario a la persistencia del EE después del uso de una benzodiazepina y otro antiepiléptico convencional, en dosis adecuadas (10).

Estado Epiléptico Supra Refractario (EESR): Se denomina EE Super-Refractario para aquellos que persisten después de 24 horas de uso de agentes anestésicos o recaen al intentar retirar este tratamiento (11).

Estado epiléptico no convulsivo: El "Research Foundation Workshop" que tuvo lugar en Oxford (2004) definió Estado Epiléptico no Convulsivo (EENC) como un rango de condiciones que difieren en su etiología, pronóstico y manejo, en las cuales la actividad crítica electroencefalográfica es prolongada y resulta en síntomas clínicos no convulsivos. Entre un 25 a 50 % de todos los EE corresponden a EENC. Los pacientes con EENC pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas: coma, confusión, somnolencia, afasia, síntomas autonómicos anormales, así como manifestaciones motoras sutiles: mioclonías palpebrales, automatismos bucales o manuales, giros versivos de la cabeza o nistagmo. La morbilidad y mortalidad de EENC depende principalmente de su etiología y de la precocidad del diagnóstico, siendo de peor pronóstico cuando se presenta en pacientes comatosos en quienes las crisis e injuria actúan sinérgicamente en la producción de daño cerebral. Si bien el EENC debe ser tratado en forma precoz y activa, no está asociado a la misma gravedad y urgencia de tratamiento o riesgo de secuelas que el Estado Epiléptico Generalizado. Es necesario evitar el sobretratamiento, pues la agresividad del manejo con anticonvulsivantes y anestésicos, también tiene riesgos potenciales de morbilidad y daño. No existen estudios que aporten evidencia de calidad para definir cuál es el mejor tratamiento farmacológico en estos casos, salvo para el Estado Epiléptico de Ausencias, en que se recomienda el Ácido Valproico (12).

EPIDEMIOLOGÍA

El EE es la urgencia neurológica más común en el mundo con una incidencia de 10.3 a 18.3 casos por 100.00 habitantes por año, según cifras internacionales (13-15). La mortalidad es alta y en el EER varía entre 24 a 38% siendo más alta a mayor duración de las crisis y es mayor en adultos que en niños (16). Los factores pronósticos son dependientes de la etiología, siendo las personas con daño anóxico las con peor desenlace (17). Chile, a la fecha, no cuenta con cifras nacionales.

Los factores de riesgo de mortalidad son la edad, la comorbilidad (enfermedad cerebro vascular, hipertensión, cardiopatías, anemia, diabetes, infecciones), etiología y la presencia de complicaciones por el mismo EE.

En la mayor serie prospectiva de EE en niños y adultos, la mayor frecuencia de casos corresponde a menores de 1 año, luego 1-4 años, descendiendo posteriormente y con un alza en adultos mayores (18,19).

En niños con epilepsia el EE es común, representando entre 9,1 a 27% de los casos (20-22).

La mayoría de las personas con EE no tienen historia de epilepsia, pero después de presentarlo las posibilidades de desarrollarla es de 22% hasta 40% en poblaciones de adultos o de niños (23-25).

ETIOLOGÍA

Las circunstancias que predisponen a una crisis o un EE son lesiones cerebrales de cualquier índole, ya sean crónicas o agudas, como tumores o malformaciones, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebro vascular u otra causa (26,27).

La búsqueda de la etiología debe ser precoz. El 69% de los niños con EE presentan patología neurológica preexistente y debe tenerse presente que entre estas patologías podría haber una epilepsia.

Principalmente en el estado epiléptico refractario (EER) es frecuente el antecedente de traumatismos cerebrales, genopatías, infecciones o malformaciones en el Sistema Nervioso Central, alteraciones inmunológicas, alteraciones cerebro vasculares, alteraciones hidroelectrolíticas, hipoxia, intoxicación y otros (17).

Los EE de larga duración y la presencia de alteraciones en el EEG características con descargas periódicas lateralizadas, se asocian a la aparición de anomalías en la resonancia magnética cerebral (17).

NORSE (acrónimo del inglés New-Onset Refractory Status Epilepticus) es una presentación clínica en un paciente sin epilepsia activa u otro trastorno neurológico relevante preexistente, con inicio inaugural de EER sin una clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa. NORSE incluye pacientes que luego son diagnosticados de infecciones virales (incluido el virus del herpes simple - 1) y síndromes autoinmunes (incluida la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA) (28).

FIRES (Fever-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy Syndrome) es una subcategoría de NORSE, aplicable a todas las edades, que requiere una infección febril previa que comienza entre 2 semanas y 24 horas antes del inicio del EER, con o sin fiebre al inicio del estado epiléptico (28).

CLASIFICACIÓN

La clasificación del EE tiene cuatro ejes: según semiología, etiología, EEG y edad:

A. Clasificación según semiología (9)

Los criterios son según si hay o no síntomas motores (tónicas, clónicas, tónico-clónicos, mioclónicos, hipercinético) y según grado de compromiso de conciencia (9,29).

- a. Con síntomas motores predominantes: Convulsivo, Mioclónico, Focal motor, Tónico, Hiperkinético.
- b. Sin síntomas motores prominentes (o EE no convulsivo):
 - Con coma (EE subclínico)
 - Sin coma
 - » sin coma generalizado (ausencia típica, ausencia atípica y ausencia mioclónica)
 - » sin coma focal
 - » sin coma autonómico

B. Clasificación según etiología (9)

- a. Etiología conocida (puede ser de presentación aguda, remota o progresiva):
 - Enfermedad cerebro vascular (Infarto isquémico, hemorragia intracerebral, hemorragia sub aracnoidea, hematoma subdural, hematoma epidural, trombosis del seno venoso, demencia vascular).
 - Infecciones del sistema nervioso central (meningitis bacteriana aguda y crónica, encefalitis viral, leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis, neurocisticercosis, malaria, HIV, Enfermedad Prion, enfermedad por hongos, enfermedad por protozoos, panencefalitis subaguda esclerosante, encefalitis progresiva por rubeola).
 - Enfermedades Neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, degeneración córtico basal, demencia fronto temporal).
 - Tumores intracraneales.
 - Displasias corticales.
 - Traumatismo encéfalo craneano.
 - Alcohol.
 - Intoxicaciones (drogas, metales pesados, neurotóxicos).
 - Suspensión brusca de fármacos antiepilépticos.
 - Anoxia o hipoxia cerebral.
 - Alteraciones metabólicas (falla renal, falla hepática, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.).
 - Enfermedades autoinmunes.
 - Enfermedades mitocondriales.
 - Alteraciones cromosómicas y anomalías genéticas.
 - Síndromes neurocutáneos (Síndrome de Sturge-Weber).

- Enfermedades metabólicas (porfiria, enfermedad de Menkes, enfermedad de Wilson, adrenoleucodistrofias, enfermedad de Alexander y otras).
- Otras.

b. Etiología desconocida

Existen condiciones no claramente definidas, como cuando se presenta en el curso de una encefalopatía, en personas en coma sin alteraciones del EEG o en personas con psicosis más epilepsia.

C. Clasificación según Electroencefalograma (9)

En el informe de un electroencefalograma (EEG) se debe establecer:

- Localización de la anomalía (si es generalizada incluyendo el patrón sincrónico bilateral, lateralizada bilateral independiente o multifocal).
- Tipo de anomalía o patrón EEG (descargas periódicas, actividad delta rítmica, espiga-onda o punta).
- Morfología (grado de agudeza, número de fases, amplitud, polaridad).
- Temporalidad (prevalencia, frecuencia, duración o forma de inicio).
- Modulación (inducidos o espontáneos).
- Efectos de intervención por medicamento.

D. Clasificación según edad (9)

En la Tabla 2 se presenta la clasificación según la edad del paciente.

TABLA N°2. CLASIFICACIÓN DEL ESTATUS EPILEPTICO SEGÚN EDAD

Edad	Ejemplos
1. Neonatal (0 a 30 días) 2. Infancia (1 mes a 2 años)	<ul style="list-style-type: none"> • EE tónico (Síndrome de Ohtahara, Espasmos Masivos) • EE Mioclónico (Síndrome de Dravet) • EE focal • EE febril
3. Niñez (2 a 12 años) y adolescencia	<ul style="list-style-type: none"> • EE autonómico en epilepsia occipital benigna de la niñez o Síndrome de Panayiotopoulos • Síndrome de Angelman • Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas, anomalía del cromosoma 20 • Síndrome de Lennox-Gastaut • Epilepsia mioclónica Progresiva • EE eléctrico del sueño en onda lenta o ESES • Síndrome de Landau-Kleffner
4. Adolescencia y adulto (más de 12 años a los 59 años)	<ul style="list-style-type: none"> • EE mioclónico en Epilepsia Mioclónica Juvenil • EE de ausencia en Epilepsia de Ausencia Juvenil • EE mioclónico en el Síndrome de Down
5. En el adulto mayor (de 60 años y más)	<ul style="list-style-type: none"> • EE mioclónico en Enfermedad de Alzheimer • EE no convulsivo en Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob • EE de ausencia en la vida tardía

MANEJO CLÍNICO

La estrategia del tratamiento es que debe ser considerado una emergencia médica.

Lo más importante es detener la crisis y de manera paralela realizar maniobras para mantener vía aérea y vía venosa permeable ante la posibilidad de compromiso vital. Posteriormente hacer tamizaje en busca de la etiología.

Si la crisis se prolonga, las personas con EE deben ser trasladadas de inmediato a una Unidad de Tratamiento Intensivo y conectada a Monitor Cardio-Respiratorio e idealmente a un Monitoreo EEG (30).

El objetivo del tratamiento tiene tres pilares principales (29,31-33):

1. Eliminar la crisis electro-clínica
2. Prevenir la recurrencia de la crisis
3. Manejar las complicaciones y evitar morbi-mortalidad

Existen 4 fases operacionales en el manejo del EE según tiempo de evolución, Tabla 3.

TABLA N°3. FASES OPERACIONALES SEGÚN TIEMPO (MINUTOS) TRANSCURRIDO DE LA CRISIS, TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y MANEJO BÁSICO (34)

Fases Operacionales (FO) del EE	Tiempo	Alternativas de Fármaco Anti Epiléptico	Manejo Básico
FO 1: EE Precoz	Desde los 5 minutos de crisis hasta los 30 minutos	Midazolam a través de mucosa orofacial, mucosa nasal, IM o EV	Asegurar vía aérea, O ₂ de alto flujo, vía venosa, P/A, aspirar secreciones, exámenes: electrolitos, fosfato, amonio, glucosa, hemograma, Calcemia, Magnesio en sangre, toxicológico en sangre. Niveles plasmáticos de FAE si tiene epilepsia Bajar fiebre, considerar tiamina EV en el adulto.
		Diazepam rectal o EV	
		Lorazepam EV	
FO 2: EE Establecido	Desde los 30 a 60 minutos de crisis	Lorazepam EV	Se puede repetir una vez el Fenobarbital o la Fenitoína a menor dosis. Se recomienda monitoreo EEG continuo. Posterior a estabilizar, buscar etiología con Resonancia Magnética Cerebral o Tomografía Axial Computarizada, estudio de infecciones principalmente del Sistema Nervioso Central.
		Fenitoína EV	
		Ácido Valproico EV	
		Levetiracetam EV	
		Otras alternativas: ▪ Lacosamida ▪ Fenobarbital EV	
FO 3: EE Refractario	Desde los 60 minutos hasta 24 horas de crisis	Midazolam dosis de carga EV y luego en infusión continua	Evitar en enfermedad hepática, renal, Porfiria o en Miastenia.
FO 4: EE Súper Refractario	Sobre las 24 horas de crisis	Tiopental	Precaución con el uso concomitante de esteroides o catecolaminas. Si es menor de 6 meses realizar estudio metabólico genético.
		Propofol	
		Ketamina	
		Otros: paraldehído, lidocaína, clonazepam en neonato (tienen muchos efectos colaterales)	

Dosificación de los fármacos en niños/ adultos y sus efectos colaterales

En la siguiente Tabla se estipulan el tipo de fármacos y dosis tanto para población pediátrica como adulta.

TABLA N°4. TIPO DE FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO, DOSIS Y EFECTOS COLATERALES (35)

Fármaco	Dosis en pediátrica	Dosis en el adulto	Efectos Colaterales
Midazolam	Mucosa oral o nasal: 0,3 a 0,5 mg/Kg/dosis, máximo 10 mg (vía oral) IM: 0,2 mg /Kg/máximo 10 mg, EV: 0,1 mg/Kg, en bolo, (Max 5 mg). Luego infusión continua de 0,2 mg a 0,4 mg /Kg/ hora	Dosis única: 0,3-0,5 mg/ Kg/dosis (IM o EV) Dosis Estándar: 10 mg IM Dosis de Carga: 0,1-0,2 mg /Kg BIC 0,1-0,4 mg/Kg/hora (EV) hasta 1 mg /Kg/hora (luego titular)	Hipotensión Depresión respiratoria Sedación Hipnosis Alergia Daño hepatorenal Riesgo de tolerancia y recurrencia de crisis Genera acumulación, en especial en infusión prolongada, aumentando el riesgo de acumulación en infusiones de prolongada duración y en pacientes obesos
Diazepam	EV: 0,3 a 0,5mg /Kg/ dosis, máx. 10 mg por dosis. Velocidad de infusión: hasta 1mg por minuto Puede repetirse cada 15 minutos hasta 3 dosis como máximo. Vía rectal: 0,5 mg/Kg (máximo 20 mg)	Dosis Estándar: Rectal: 10 mg (5 mg en el adulto mayor o en el menor de 50 Kg) EV: 0,15 mg/Kg (máximo 10 mg)	Depresión respiratoria Hipotensión Sedación prolongada Hipersecreción bronquial
Lorazepam³⁵⁻³⁹	EV: 0,1 mg/Kg/dosis (máximo 4 mg), se puede repetir en 10 minutos) con un máximo de 3 dosis. Se administra cómo bolo, o Intra ósea, en caso de ineficacia.	0,1 mg/Kg (hasta 4 mg máximo). (velocidad hasta 2mg/ min) Si se recomienda menor dosis, podría conllevar a un manejo sub - óptimo de la crisis.	Depresión respiratoria Hipotensión Sedación prolongada Hipersecreción bronquial Arritmia
Fenitoína	EV: lento 20 mg/Kg con monitor ECG (velocidad de infusión 1 mg/ Kg/min) para lograr una concentración terapéutica a las 6-24 h.	EV: 20 mg/Kg (a 25mg/ min). Máximo 1.000 mg. La velocidad de infusión no debe superar los 50mg/min (20 a 30mg/ min en adultos mayores) y continuar con 5 mg/Kg/ día. La administración de la dosis de carga toma entre 20 a 30 minutos.	Arritmia Hipotensión Agrava crisis mioclónica Depresión cardio-respiratoria, acidosis metabólica

Fármaco	Dosis en pediátrica	Dosis en el adulto	Efectos Colaterales
Fenobarbital	Dosis de carga: 20 mg/Kg (a pasar a 2 mg/Kg/min EV o intra óseo Máximo 60 mg /min. Dosis máxima 1.200 mg	Se usa el Pentobarbital como anestésico en el EE super refractario	Depresión respiratoria Sedación Hipotensión Toxicidad cardiaca
Ácido Valproico	Se sugiere una dosis inicial de 30 mg/Kg, a pasar en 1 hora (en EE refractarios convulsivos generalizados se puede pasar en 5 min) Mantención seguir 5 mg/Kg/h (máximo 1800 mg de carga)	Dosis única: 20 a 30 mg por kilo por 1 vez, con un máximo de 1.500 mg EV En bolo a pasar en 30 minutos	Hiperamonemia, Trombocitopenia Pancreatitis Toxicidad hepática en niños <2 años
Levetiracetam	EV: 30 a 60 mg/Kg, a pasar 5 mg/Kg/min dosis máxima 2,5 g	40 a 60 mg /Kg (máximo 2.000 mg) Velocidad: a pasar en 15 minutos	Baja permeabilidad de Barrera hematoencefálica
Lacosamida⁴¹	5 a 6 mg / Kg EV, velocidad de infusión de 14 a 18 mg/min	Dosis Única: 100mg a 200mg EV a pasar en 30 minutos Dosis Estándar: 200 mg EV	Administración cuidadosa en pacientes con problemas de conducción cardíaca Somnolencia, visión anormal, diplopía y ataxia
Tiopental	EV: Dosis de carga: 2 a 3 mg/Kg Dosis de mantención: 3 a 5mg/Kg/h	Bolo: 2-7 mg/Kg Infusión: 3 mg/Kg/h	Hipotensión, edema laríngeo, broncoespasmo, pancreatitis y disfunción hepática Depresor C-R Inmunosupresión
Propofol	EV: Dosis de carga: 3 a 5 mg/Kg Dosis de mantención: 5 a 10 mg/Kg/h	Carga: 2-5 mg /Kg BIC: 5-10 mg /Kg/ hora Infusión continua estándar 3 mg/Kg/hora, luego titular	Pro convulsivante (mioclonías), la infusión prolongada produce hiperlipemia y acumulación de metabolitos glucurónicos y acidosis metabólica. Depresión C-R Alergia Acidosis metabólica, Aumento de la creatinquinasa, rabdomiolisis, bradiarritmia y falla miocárdica progresiva
Ketamina	EV: Dosis de carga: 1 a 3 mg/Kg Dosis de mantención: 5 mg/Kg/h	Bolo: 1 a 3 mg/Kg, continuando con infusión de 1 a 5 mg/Kg/h (42)	Hipertensión Potencial neurotóxico Evitar en niños
Considerar piridoxina 100 mg EV o IO en menores de 1 año de edad			

min: minutos, h: horas

En los Anexos 1 y 2 se presentan las principales características de los FAE, así como su presentación, recomendaciones dosis inicial/dosis de mantención, mecanismo de acción, clearance, unión a proteínas, uso en diálisis y consideraciones.

Por otra parte, en el Anexo 3 y 4. se presenta el algoritmo de manejo de estado epiléptico en el servicio de urgencia, así como el flujograma de derivación.

COMPLICACIONES EN LA FASE AGUDA DEL ESTADO EPILÉPTICO

Las complicaciones del EE son diversas y se consideran como tal cuando aparecen durante el tratamiento hospitalario del EE y está relacionado con él.

En un seguimiento del EE convulsivo luego de 2 años se observa que la presencia de complicaciones puede bajar a futuro el nivel funcional de las personas hasta en un 40%, siendo el número promedio de complicaciones observadas de 3,8 (rango de 0-10 y mediana de 3) (43).

Las complicaciones se pueden clasificar como las siguientes:

- Hipotensión
- Aumento de presión intra-craneana
- Hemorragia intracerebral o isquemia cerebral
- Anoxia cerebral y sistémica
- Complicaciones cardiovasculares
- Falla Sistema respiratorio (como atelectasias, necesidad de intubación endotraqueal, ventilación mecánica)
- Falla renal
- Alteraciones del Sistema Autonómico
- Anormalidades metabólicas y bioquímicas (hipo o hiperglicemia)
- Infecciones
- Reacciones alérgicas de la piel
- Otras (CID, disfunción multiorgánica, fracturas, tromboflebitis)

La presencia de complicaciones es uno de los principales predictores del outcome, además de la edad, la etiología, la duración, la refractariedad, el tipo de crisis y la comorbilidad (44).

La presencia de complicaciones aumenta la mortalidad de un EE la que varía entre 1,9% a 40% (45).

INDICADORES DE CALIDAD Y COBERTURA

Número de personas que presentaron EE en las que se usó benzodiazepina como primera línea X100/
Número de personas que presentaron EE en un Servicio de urgencia determinado en el plazo de 1 año.

AUTORÍA Y REVISORES

Autores

- Dr. Ximena Varela. Neurólogo de niños, Hospital Roberto del Río. Clínica Las Condes.
- Dr. Fernando Molt. Neurólogo de adultos, Hospital San Pablo de Coquimbo, Universidad Católica del Norte, Coquimbo.
- Dr. Rubén Darío Ramírez. Neurólogo de adultos, Hospital Salvador.
- Dra. Scarlet Witting. Neuróloga Pediátrica, Encargada Epilepsia en Servicio de Neurología y Psiquiatría Infantil Hospital San Borja Arriarán, Sociedad de Epileptología de Chile, Docente Universidad de Chile, Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia, Liga chilena contra la epilepsia.
- Dra. Lilian Cuadra. Neuróloga Pediátrica, Coordinadora Programa Epilepsia de la Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.

Revisores

- Dr. Reinaldo Uribe. Neurólogo de Adultos, Coordinador Programa Epilepsia Ministerio de Salud, Hospital Dr. Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile, Encargado de grupo de Epilepsia de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Miembro de la Sociedad de Epileptología de Chile.
- Dr. Jorge Förster. Neurólogo Pediátrico, Unidad de Neurología Infantil Complejo Hospitalario Sótero del Río, Presidente Liga Chilena Contra la Epilepsia, Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia.
- Dra. Adriana Wegner. Intensivista de niños, Complejo Hospitalario Sótero del Río.
- Dra. Sandra Peón. Intensivista de niños. Instituto de Neurocirugía Asenjo.
- QF. Milka Darlic. Farmacéutico Clínico, Instituto de Neurocirugía Asenjo.
- EU. Victor Ovalle. Enfermero Clínico, Unidad de Paciente Crítico del Hospital San Pablo de Coquimbo.
- Dra. Natalia Acosta Gallegos. Pediatra, Hospital Instituto de Neurocirugía Asenjo.
- Dr. José Fernández Vergara. Pediatra, Hospital Instituto de Neurocirugía Asenjo.

Editora

- Dra. Mélanie Paccot. Jefa Depto. Enfermedades no Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría Salud Pública, Ministerio de Salud

Responsables Técnicos

- Dra. Sylvia Santander. Jefa División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría Salud Pública, Ministerio de Salud.
- Dra. Mélanie Paccot. Jefa Depto. Enfermedades no Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría Salud Pública, Ministerio de Salud.

ANEXOS

Anexo 1. Principales Características de los Fármacos Anti epilépticos

A. Sitio de acción

Los principales sitios de acción de los FAEs son la membrana pre sináptica y la membrana postsináptica como se presenta en el cuadro siguiente.

1. En Membrana Pre sináptica

- Inhibición de los canales de sodio voltaje dependiente: Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico, Lamotrigina, Topiramato.
- Inhibición de los canales de calcio voltaje dependiente: Carbamazepina, Fenobarbital, Ácido Valproico, Lamotrigina, Topiramato.
- Inhibición de acción de vesícula proteica pre sináptica relacionada con exocitosis: Levetiracetam.

2. En Membrana Post sináptica (46)

- Unión a receptor AMPA: Topiramato
- Unión a receptor NMDA: Felbamato
- Unión a receptor GABA A: benzodiazepinas, barbitúricos, Felbamato, Topiramato

B. Consideraciones generales

<p>Midazolam (MDZ)</p>	<p>El midazolam (MDZ) bucal es más efectivo y de más fácil aplicación que diazepam (DZP) e igual de efectivo por vía nasal que DZP EV. De rápida eliminación, pero la vida media aumenta con el tiempo de uso. Tasa de respuesta hasta 90%. Es mejor a otras benzodiazepinas por ser soluble en agua a un pH adecuado, a pH fisiológico es altamente lipofílico, lo que le permite atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica. Estas propiedades han permitido el empleo de las vías intra-nasal, intramuscular y nasal (40,44).</p> <p>MDZ preparado de 10 mg en 2 mL administrado a través de la mucosa bucal alcanza un máximo de concentración a los 30 minutos, con una biodisponibilidad del 75%. Su uso intranasal alcanza niveles máximos a los 12 minutos, con una biodisponibilidad del 55% (existe una formulación con ciclodextrina que permite biodisponibilidad entre 68 % y 80 % entre los 7 y los 12 minutos). El MDZ vía IM alcanza niveles pico a los 25 minutos, con una biodisponibilidad de 80-100%. Su vida media de distribución y de eliminación es muy breve. Por ello la tendencia a la reactivación de las crisis después de un bolo único es fuerte. Pero por lo mismo es la BZD de elección para uso como infusión, por su menor tendencia a la acumulación.</p> <p>Sus efectos tóxicos son los mismos de otras benzodiazepinas: sedación, hipotensión, depresión cardio respiratoria. Puede ocurrir paro cardio-respiratorio, incluso después de inyección intramuscular.</p>
<p>Diazepam (DZP)</p>	<p>En estado inicial puede darse por vía rectal, con lo cual alcanza niveles pico a los 20 minutos o por vía intravenosa, con lo cual alcanza niveles terapéuticos dentro de un minuto de una dosis standard. Se distribuye rápidamente después de administración aguda, por lo cual su acción es relativamente breve. Después de dosis repetidas se acumula, resultando en niveles más altos, que se mantienen y que produce riesgo de depresión respiratoria.</p>

Lorazepam (LZP)	<p>El LZP y el DZP vía EV han mostrado igual eficacia, controlando como monoterapia hasta 65% de los EE. Se recomienda uso de LZP vía EV antes que DZP vía EV por sus propiedades farmacocinéticas de más rápida acción y mayor vida media. Tiene un volumen de distribución menor y es menos liposoluble que el diazepam, por lo cual su acción comienza más lentamente, pero se mantiene por más tiempo.</p> <p>Se usa sólo en la fase inicial, en la cual su no acumulación en los depósitos de grasa, su fuerte unión cerebral y su acción prolongada por cerca de 12 horas, son ventajas importantes sobre diazepam. Su principal desventaja es el rápido desarrollo de tolerancia, por lo cual las dosis repetidas son mucho menos eficaces.</p> <p>El riesgo de hipotensión o de colapso respiratorio es menor que con otras BZD debido a su baja liposolubilidad y la no-acumulación luego de bolo único (49).</p>
Fenobarbital (PB)	<p>Si bien tiene efectividad demostrada, se encuentra en desuso en algunos centros por sus efectos sobre el nivel de conciencia y depresión respiratoria, pero tiene recomendación empírica en menores de 6 meses. Es de elección cuando no hay monitor cardíaco disponible, en usuarios crónicos de fenitoína o en patología cardiovascular.</p>
Fenitoína (PHT)	<p>Considerada de elección, logra control inmediato y evita recurrencias de crisis. Precipita fácilmente si se mezcla con otros líquidos endovenosos, pudiendo provocar flebitis. Otras complicaciones como hipotensión y arritmias cardíacas son raras en niños. Su metabolización es variable en niños, por lo que se requiere medición de niveles plasmáticos. La combinación PHT con BZD es más segura que la asociación de PB con otros fármacos.</p> <p>No se debe dar en suero glucosado porque precipita. Tampoco se puede dar intramuscularmente porque cristaliza y puede provocar abscesos estériles. Su uso EV puede provocar flebitis y en caso de extravasación puede provocar "síndrome del guante morado" (purple glove syndrome), con necrosis y desprendimiento de la piel. Su cinética de eliminación es no-lineal porque es capaz de saturar completamente la enzima que la metaboliza. En concentraciones bajas su cinética es de primer orden, es decir la cantidad metabolizada es proporcional a la concentración, pero en concentraciones altas la eliminación sigue una cinética de orden 0, es decir, la cantidad de droga metabolizada por unidad de tiempo es fija. Después de la carga EV la fenitoína puede continuarse por vía oral o EV.,</p> <p>Contraindicación absoluta: antecedente de alergia.</p> <p>Contraindicación de fuerza mediana: trastorno del ritmo cardíaco.</p> <p>Contraindicación débil: antecedente de atrofia cerebelosa. Paciente polimedcado por otras enfermedades.</p>
Ácido Valproico (VPA)	<p>Efectivo en el EE resistente a BDZ y PHT, con rápido control de crisis y mejor perfil de seguridad. Presenta menor depresión respiratoria e hipotensión. No recomendado en enfermedad hepática previa o mitocondriales, especialmente en niños menores de 3 años. No existen datos suficientes que justifiquen su uso antes que la PHT.</p>
Levetiracetam (LEV)	<p>Presenta un amplio espectro de acción y buen perfil farmacocinético, con un mecanismo de acción relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la liberación de los neurotransmisores pre-sinápticos. Además, inhibe canales de calcio activados por alto voltaje y revierte la inhibición de moduladores alostéricos negativos de GABA y glicina. La formulación EV es equivalente a la oral, bien tolerada, incluso a altas dosis o rápida velocidad de infusión. Reportes en niños y adultos es efectivo cercano al 70% de ellos, con efectos adversos en 10% de los casos. Administrar con precaución en pacientes con psicosis y trastornos de conducta.</p>
Lacosamida	<p>Aminoácido que actúa optimizando la inactivación lenta de los canales de sodio, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiper- excitables. Los efectos colaterales pueden ser rush, vómitos, diarrea, nistagmus, arritmia, bradicardia, taquicardia y/o depresión respiratoria.</p>

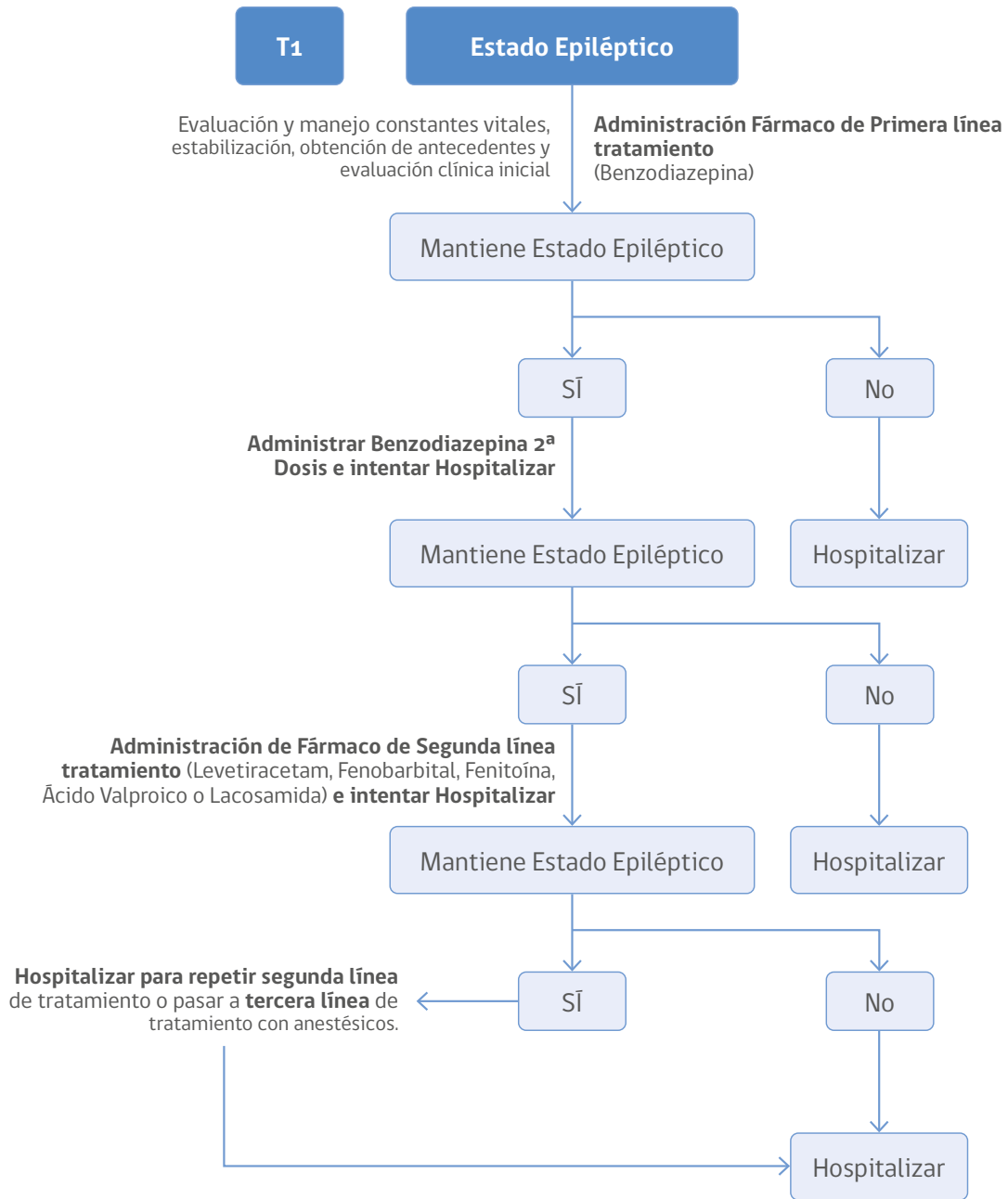
Anexo 2. Fármaco AE en EE: Presentación, recomendaciones dosis inicial/dosis de mantención, mecanismo de acción, clearance, unión a proteínas, uso en diálisis y consideraciones

Fármaco	Presentación	Mecanismo de acción	Clearance	Unión a Proteína	Remoción por diálisis	Consideraciones
Lorazepam	Ampolla: 4 mg/2mL (Refrigerada)	Agonista GABA	Hepático	85%	No	Diluir 1:1 en SF 0,9% Contiene propilenglicol (80%)
	Amp: 5 mg/1 mL	Agonista GABA	Hepático. Metabolito activo excretado vía renal	97%	No	Rápido inicio de acción, corta duración del efecto. Infusión prolongada sin acumulación
Amp: 15 mg/3 mL	Rápido inicio de acción, corta duración del efecto. La ampolla de 10 mg/2 mL se puede administrar por vía rectal (VR).					
Diazepam	Amp: 10 mg/2 mL	Agonista GABA	Hepático	98%	No	
Ácido Valproico	Amp de 500mg en 5 mL	Modulación de canales de Na, potenciación GABA e inhibición glutamato/NMDA	Hepático	80-93%	< 20%	
	Amp de 100m mg					Contiene propilenglicol. Interacción con nutrición enteral al administrar por SNG. Interacción: Inductor del CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4.
Fenitoína	Amp de 100m mg	Modulación de canales de Na+	Hepático	90%	< 5%	
Levetiracetam	Amp de 500 mg en 5 mL	Unión a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas		3%	50%	
	Diluir en 100 mL de solución fisiológica, SG 5%, o Ringer lactato.					
Lacosamida	Amp de 200mg en 20 mL	Unión a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas		14%	50%	
Fenobarbital	Amp 100 mg			48%		

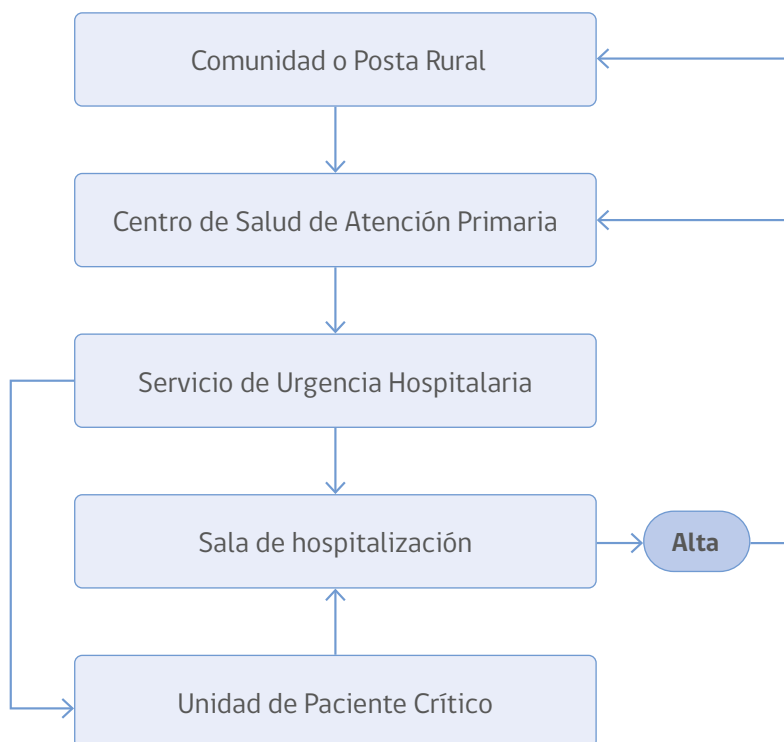
Fármaco	Presentación	Mecanismo de acción	Clearance	Unión a Proteína	Remoción por diálisis	Consideraciones
Propofol	Emulsión 10 mg/mL	Actúa sobre sistema gabaminérgico	hepático	Se une a proteínas		Administrar solo por anestesiistas. No combinar con naercóticos. Acción rápida y efectos de corta duración
Pentobarbital						FAE potente Experiencia clínica Baja t° central Rol neuroprotector
Thiopental						FAE potente Experiencia clínica Baja t° central Rol neuroprotector
Ketamina		Antagonista no competitivo de receptores NMDA.				No es cardiodepresor ni hipotensor

Anexo 3. Algoritmo de manejo de estado epiléptico en el Servicio de urgencia

Manejo de Estado Epiléptico en Servicio de Urgencia



Anexo 4. Flujograma según localización del lugar de inicio de la crisis o del evento clínico



LISTADO DE REFERENCIAS

1. Hawkes MA, Hocker SE. Systemic Complications Following Status Epilepticus. Vol. 18, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
2. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
4. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia*. 2017 Sep 1;58(9):1533-41.
5. Kortland LM, Alfter A, Bähr O, Carl B, Dodel R, Freiman TM, et al. Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*. 2016 Dec 1;57(12):2056-66.
6. Strzelczyk A, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM. Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. *Seizure*. 2013 Dec;22(10):882-5.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jan 14];55(4):475-82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12550>
8. Fisher RS, Helen Cross J, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct 1;56(10):1515-23.
10. Hillman J, Lehtimäki K, Peltola J, Liimatainen S. Clinical significance of treatment delay in status epilepticus. *Int J Emerg Med*. 2013 Dec;6(1).
11. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Vol. 134, *Brain*. Oxford University Press; 2011. p. 2802-18.
12. Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation Workshop Reports. In: *Epileptic Disorders*. Springer Paris; 2005. p. 253-96.
13. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* [Internet]. 2000 Sep 12 [cited 2019 Dec 11];55(5):693-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980736>
14. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029-35.
15. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50(3):735-41.

16. Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jan 1;135(1):92-9.
17. Fertl M, Hocker S, Trinka E, Shorvon S, Singh G, Kalviainen R, et al. Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit. *Epilepsia*. 2018 Oct 1;59:100-7.
18. Joshi S, Kapur J. Mechanisms of status epilepticus: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor hypothesis. *Epilepsia*. 2018 Oct 1;59:78-81.
19. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):696-703.
20. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* [Internet]. 1999 May [cited 2020 Jan 14];45(5):618-23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1531-8249%28199905%2945%3A5%3C618%3A%3AAID-ANA10%3E3.0.CO%3B2-3>
21. Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):303-10.
22. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* [Internet]. 2004 Sep 28 [cited 2020 Jan 14];63(6):1027-34. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000138425.54223.DC>
23. Non-convulsive Status Epilepticus: A Prospective Study in an Adult General Hospital. *QJM An Int J Med* [Internet]. 1987 Feb [cited 2020 Jan 14]; Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/62/2/117/1557900/Nonconvulsive-Status-Epilepticus-A-Prospective>
24. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of non-convulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):340-5.
25. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent non-convulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833-40.
26. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: A systematic review. Vol. 67, *Archives of Neurology*. 2010. p. 931-40.
27. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 May 14];23(10):1534-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415411>
28. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs), and related conditions. Vol. 59, *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 739-44.
29. Sofou K, Kristjánsdóttir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. Vol. 24, *Journal of child neurology*. 2009. p. 918-26.

30. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(8):2314-28.
31. Hill CE, Blank LJ, Thibault D, Davis KA, Dahodwala N, Litt B, et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):E9-18.
32. Trinka E, Shorvon S. A decade of progress in status epilepticus 2007-2017: Proceedings of the 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 May 9];59:67-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.14487>
33. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma [Internet]. Vol. 51, *Epilepsia*. 2010 [cited 2020 May 9]. p. 177-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744116>
34. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. Vol. 75, *Drugs*. Springer International Publishing; 2015. p. 1499-521.
35. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 9];16(1):48-61. Available from: <http://epilepsycurrents.org/doi/10.5698/1535-7597-16.1.48%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900382%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4749120>
36. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: Status epilepticus review. Vol. 30, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2014. p. 751-64.
37. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Vol. 17, *Neurocritical Care*. 2012. p. 3-23.
38. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus [Internet]. Vol. 19, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2013 [cited 2020 May 9]. p. 767-94. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=59807624&lang=fr&site=ehost-live>
39. Brophy GM, Human T. Pharmacotherapy Pearls for Emergency Neurological Life Support. *Neurocrit Care*. 2017 Sep 1;27:51-73.
40. Parenteral phenobarbital in status epilepticus revisited: Mayo Clinic experience - Hocker - 2018 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2020 Jan 3]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14488>
41. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Vol. 58, *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc.; 2017. p. 933-50.
42. Höfler J, Trinka E. Intravenous ketamine in status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Jan 3];59:198-206. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.14480>
43. Kämpfi L, Ritvanen J, Strbian D, Mustonen H, Soinila S. Complication Burden Index—A tool for comprehensive evaluation of the effect of complications on functional outcome after status epilepticus. *Epilepsia*. 2018 Oct 1;59:176-81.
44. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1561-6.

45. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohracher A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015;22(2):273-82.
46. Caraballo R, Fejerman N. Tratamiento de las Epilepsias. *Médica Panam*. 2009;5:173-96.
47. Detyniecki K, Van Ess PJ, Sequeira DJ, Wheless JW, Meng T, Pullman WE. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* [Internet]. 2019 Sep 29 [cited 2020 May 9];60(9):1797-808. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.15159>
48. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jul 16;366(9481):205-10.
49. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Aug 30 [cited 2020 Jan 14];345(9):631-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa002141>

