

Estado epiléptico refractario en el entorno de la terapia intensiva

José Fidencio Mata Vicente*

RESUMEN

Existen diferencias entre las definiciones y éstas varían entre unas y otras dependiendo de los autores. El término estado epiléptico (EE) generalmente se refiere a la aparición de una crisis, que bien puede ser única e incesante con una duración de entre 5 a 10 minutos o un grupo de convulsiones clínicas frecuentes sin un retorno de la conciencia.¹⁻³

Palabras clave: Mortalidad, pronóstico, predictores, encefalopatía, refractario, estado epiléptico.

SUMMARY

There are differences between the definitions and these vary between each other depending on the authors, the term status epilepticus (SE) generally refers to the emergence of a crisis that may well be unique and relentless with a duration of 5-10 minutes or a group of frequent clinical seizures without a return of consciousness.¹⁻³

Key words: Mortality, forecast, predictors, encephalopathy, refractory, status epilepticus.

EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos se presentan de 100 a 200,000 episodios de EE cada año.⁴ En nuestro país no contamos con un reporte oficial, pero se estima que hasta dos millones de personas padecen epilepsia. De esta población, hasta 2% puede cursar con EE refractario. El EER se define como la presencia de las crisis permanentes que no responden a la terapia medicamentosa de primera y segunda línea; se observa en 30 a 40% de los pacientes con epilepsia.^{5,6}

Anteriormente el EE se ligaba a periodos prolongados de hospitalización y malos resultados funcionales; en la actualidad esto ha cambiado. No obstante, el EER representa mayor mortalidad. Existen factores que predisponen a pobres resultados: la falta de apego al manejo y la presencia de encefalitis.

ETIOLOGÍA

El abordaje adecuado del paciente con EE requiere la identificación y corrección de cualquier factor predisponente. Prácticamente cualquier lesión cerebral aguda o crónica, así como un número de anomalías tóxico-metabólicas pueden causar un EE.^{1,7} El cuadro I descarta algunos de los factores predisponentes.

El EE puede también formar parte de un síndrome, en el cual el paciente epiléptico crónico se agudiza de forma subyacente. La enfermedad de Landau-Kleffner o encefalitis de Rasmussen puede estar asociada con cualquiera de las epilepsias generalizadas. El EER de nueva aparición (NOR-SE, por sus siglas en inglés) es un síndrome en el cual los pacientes cursan con convulsiones generalizadas graves de difícil control y de etiología poco clara en el contexto de una enfermedad fe-

* Unidad de Terapia Intensiva. Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur.

Cuadro I. Factores predisponentes comúnmente asociados a EE.

Metabólicos	Relacionadas al tratamiento	Lesiones estructurales	Síndromes de abstinencia	Fármacos que incrementan el umbral convulsivo
Hiponatremia Hipoglucemia	Dosis inadecuadas Niveles subóptimos de fármacos	Tumor craneal Metástasis	Alcohol Benzodiacepinas	Teofilina Imipenem
Encefalopatía hepática Uremia Hipocalcemia Hipomagnesemia	Omisión de dosis Poco apego	Síndrome postparo Neurocirugía Malformaciones	Barbitúricos	Quinolonas Antidepresivos Flumazenil Metronidazol

bril prodrómica,⁸⁻¹² generalmente los pacientes no responden a los medicamentos antiepilépticos y la morbimortalidad es alta.

La tasa de mortalidad de los adultos que presentan un primer episodio de EE oscila entre 20% aproximadamente.^{4,13} Las estimaciones varían ampliamente en función de la etiología subyacente y el tipo de pacientes que se incluyeron en los estudios, de esta manera los pacientes con anoxia cerebral tienen un pronóstico más reservado.^{1,14-16} La mortalidad para el EE en los pacientes que sufrieron anoxia oscila en rangos que van desde 69 hasta 81%.^{4,7,17} Los factores como edad avanzada o la presencia de comorbilidad médica y un puntaje alto de la escala de APACHE son factores de riesgo independientes para la mortalidad.^{16,18-20} En la serie presentada por Shorvon, 89% de las muertes en pacientes con EE se atribuyeron a la etiología subyacente.²¹

El estudio realizado por Claassen analiza pacientes con EE sintomático agudo, encontrando un aumento del riesgo de mortalidad seis veces mayor en comparación con el EE derivado de epilepsia crónica.²² Por otro lado, Rossetti sugiere que la mortalidad es menor en las personas que ya han sobrevivido a un episodio de EE frente a los que tuvieron recurrencia (15.6 y 4.8%, respectivamente), en este estudio la edad y la falta de recuperación de la conciencia, además de la etiología subyacente, fueron consideradas como factor determinante de los resultados en el estado epiléptico.¹⁹

La mortalidad de EE es debida en parte al estrés metabólico y muscular que se observa durante las crisis tónico-clónicas generalizadas. La presencia de rabdomiólisis y acidosis láctica, así como la aparición de otras complicaciones como neumonía por aspiración, el edema pulmonar neurogénico e insuficiencia respiratoria secundaria complican la evolución y el manejo de estos pacientes.¹

Koubeissi analiza grupos de pacientes que requirieron ventilación mecánica *versus* los que no, el primer grupo mostró un aumento de la mortalidad de 3-1.¹⁶ Se ha descrito la presencia de lesión miocárdica como consecuencia de la liberación masiva de catecolaminas, este tipo de lesiones pueden contribuir con un pronóstico desfavorable.^{23,24} La muerte neuronal se presenta en un periodo de 30 a 60 minutos de *ictus* continuo.²⁵⁻²⁷ La característica patológica de este fenómeno llamado necrosis cortical laminar se observa en estudios de imagen T2 en la IRM o en imágenes de difusión ponderada de la corteza cerebral.^{28,29}

La manifestación clínica de la morbilidad neurológica es un incremento de la duración de las crisis, incluso después de que el disparador etiológico se ha eliminado.^{26,30} En consecuencia, los sobrevivientes de EE tienen un incremento significativo de riesgo de presentar convulsiones recurrentes y algunos autores sugieren que 10 y hasta 50% de estos pacientes pueden presentar déficits neurológicos.^{22,31,32} La presencia de EE y/o crisis convulsivas prolongadas son factores de riesgo para presentar discapacidad a largo plazo. En Minnesota, Hesdorffer dio seguimiento a un grupo de pacientes durante 10 años, encontrando que el EE puede llegar a repetirse en un tercio de ellos.³³ Aun cuando fueron excluidos los pacientes con enfermedad neurológica progresiva, el riesgo que presentaron llegó a ser de hasta 25% independientemente de la etiología. Reportaron factores para la recurrencia: sexo femenino, así como la falta de respuesta al primer fármaco administrado para el control del EE.

DIAGNÓSTICO

Puede ser complicado cuando los datos clínicos son confusos y afectan las funciones cognitivas centrales como el lenguaje. Éste descansa principalmente en el examen neurológico y la interpretación elec-

troencefalográfica (EEG), el cual es fundamental para hacer el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo. De particular importancia es la evaluación del nivel de conciencia y observar los movimientos automáticos o mioclonías y cualquier otra característica asimétrica en el examen que puede indicar una lesión estructural focal. Algunos patrones EEG ictal son difíciles de reconocer o son controvertidos, por lo cual existen algunas limitaciones en la utilización del EEG en este contexto.³⁴ Particularmente si se muestra actividad ictal no clara como la que se observa en el estado epiléptico parcial. Si bien, muchos casos de estado epiléptico pueden ser diagnosticados sobre la base de la exploración neurológica, los datos de EEG son de gran valor en el diagnóstico de casos complejos. Ciertos patrones de EEG en pacientes que no responden al manejo son diagnósticos de EE, incluyendo los patrones que muestran evolución temporal. El significado de las descargas epileptiformes periódicas (PLED lateralizado) (*Figura 1*) es controvertido; el tratamiento farmacológico agresivo en un paciente cuyo EEG muestra sólo PLEDS sin evolución y cuyo examen físico no revela alteración neurológica se debe evitar.³⁵ Si el estudio inicial no es concluyente serán necesarios registros continuos.

La tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT) es capaz de demostrar áreas con aumento de la perfusión durante el EE. Éstas pueden persistir durante semanas después del control de las crisis.³⁶ La SPECT también es de utilidad

para diagnosticar el EE cuando el EEG no es concluyente. Los resultados de estos estudios deben ser interpretados en conjunto con los hallazgos clínicos.

La resonancia magnética (RM) no es una prueba de primera línea para el diagnóstico de EE. Sin embargo, puede revelar áreas de aumento de la intensidad de la señal en FLAIR T2 o de difusión de las imágenes ponderadas en presencia de EE.^{37,38} Estos incrementos representan zonas de edema cerebral de estructuras corticales y límbicas, particularmente del hipocampo, capaces de inducir crisis convulsivas.³⁹ Estas zonas de edema pueden persistir durante días o semanas, especialmente si las convulsiones se prolongan, y en última instancia evolucionarán hacia la resolución; o bien, hacia la atrofia y esclerosis focal. Estas lesiones no son específicas y pueden estar asociadas con otros procesos.

CLASIFICACIÓN

Clasificar el tipo de crisis que presenta un paciente es primordial para controlar el cuadro, establecer la agresividad del manejo y determinar la morbilidad asociada con el mismo (*Cuadro II*).

Es importante considerar los posibles diagnósticos diferenciales.⁴⁰ Por otro lado, los biomarcadores como pueden ser los niveles séricos de prolactina no han demostrado ser de utilidad para el diagnóstico,⁴¹ quizá el más prometedor sería la creatinina.⁴²

Figura 1.

PLEDs hemisferio derecho; descargas periódicas epileptiformes lateralizadas.

Modificado de: Chong DJ, Hirsch, LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22:79.



AGENTES FARMACOLÓGICOS

Básicamente disponemos de cuatro categorías (*Cuadro III*) de medicamentos para tratar el EE: benzodiazepinas, fenitoína, barbitúricos y propofol.² Si bien, la anestesia general con agentes inhalados como isoflurano o de otro tipo puede ser eficaz temporalmente, debe utilizarse solamente en circunstancias extremas debido a problemas logísticos. Otros agentes tales como el clorometiazol se

están usando en Europa (Reino Unido), pero estos fármacos aún no están disponibles en los EUA ni en nuestro país.⁴³

Las benzodiazepinas pueden controlar rápidamente las convulsiones y siguen siendo el tratamiento de primera línea para el EE.⁴⁴ Está ampliamente descrita la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos. Los más usados son: diazepam, lorazepam y midazolam. Todos aumentan la conductancia del ion cloruro en el sistema nervioso central (sistema GABA_A) y, por tanto, reducen la excitabilidad neuronal, pero al parecer el midazolam puede tener un efecto superior para yugular las crisis.⁴⁵ El diazepam (Valium®) tiene una alta solubilidad en lípidos y, por lo tanto, una capacidad de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, es efectivo para yugular las crisis cuando se administra a dosis de 0.1 a 0.3 mg/kg por vía intravenosa. Los efectos pueden ser valorados tan rápidamente como 10 a 20 segundos posteriores a la administración del fármaco. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) las concentraciones alcanzan su valor máximo alrededor de tres minutos. Sin embargo, debido a la redistribución posterior del fármaco en el tejido adiposo, la duración del efecto anticonvulsivo puede ser <20 minutos. El control de las crisis se logra en 50 a 80% de los pacientes,⁴⁶ sin embargo, la tasa de recurrencia es alta, pudiendo llegar hasta 50% en las próximas dos horas si no se proporciona otra medicación.^{47,48} No obstante, el diazepam sigue siendo el fármaco de primera elección por muchas razones: es estable en forma líquida por largos periodos de tiempo a

Cuadro II. Clasificación del estado epiléptico.

Generalizado	Focal
Convulsivo	
EETCG	EE motor
Primariamente generalizada	Epilepsia parcial continua
Secundariamente generalizada	
Mioclónico	
Tónico	
Clónico	
Atónico	
No convulsivo	
Ausencia clásica	Otras focales sin características motoras:
Otras crisis no convulsivas generalizadas	Afasia; EE sensitivo EE parcial complejo Crisis prolongadas o repetidas

Cuadro III. Fármacos endovenosos para el manejo del estado epiléptico refractario.

	Dosis de carga (mg/kg)	Velocidad máxima infusión (mg/min)	Dosis máxima en bolo (mg)	Rango de infusión continua (mg/k/h)	Dosis de mantenimiento (mg/k/día)
Lorazepam	0.05-0.2	2	10		
Diazepam	0.1-0.3	2-5	50		2-4
Clonazepam	0.02-0.03	0.5-1	3		
Fenitoína	18-20	50	30mg/k		5-8
Fosfenitoína	18-20	150			
Fenobarbital	20	50-100			1-4
Ácido valproico	15-60	En 3 a 5 min		1	15-30
Levetiracetam	20	En 5 min			3.000 mg/día
Midazolam	0.1-0.3	4		0.1-2.0	
Propofol	1-2	En 5 min		2-10	
Pentobarbital	5 a 15	En 60 min		0.5-3	
Tiopental	3 a 5	En 2-3 min		2-5	

temperatura ambiente; está disponible en diferentes presentaciones, incluso existen preparados en gel transrectal cuando el acceso intravenoso es problemático o para uso en el hogar en los pacientes que tienen crisis frecuentes repetitivas o prolongadas.⁴⁹ El lorazepam (Lozam®) es tan efectivo como el diazepam para yugular las crisis; sin embargo, el inicio de la acción es largo y desde el momento de la inyección hasta su pico máximo pueden pasar dos minutos. La ventaja clínica de lorazepam es que la duración efectiva del fármaco puede llegar a periodos de cuatro a seis horas debido a su redistribución menos pronunciada en el tejido adiposo. El estudio de Treiman et al., con 570 pacientes diagnosticados como EE comparó cuatro regímenes de tratamientos iniciales:⁴⁶ lorazepam (0.1 mg/kg), fenitoína (18 mg/kg), diazepam (0.15 mg/kg) más fenitoína (18 mg/kg) o fenobarbital (15 mg/kg). En el subgrupo de 384 pacientes con evidente estado epiléptico convulsivo generalizado, el tratamiento sólo con lorazepam fue más eficaz para controlar las convulsiones a los 20 minutos y el mantenimiento de un estado libre de crisis en los primeros 60 minutos posteriores al tratamiento (65 frente a 58% con fenobarbital, diazepam más fenitoína 56 y 44% con fenitoína sola). Esta observación es apoyada por una revisión Cochrane de 11 estudios que abarcó 2,017 pacientes.⁵⁰ No se observaron diferencias significativas en las tasas de éxito de los diferentes regímenes y en general no hubo diferencias significativas en la recurrencia de las crisis, durante el periodo de estudio de 12 horas el resultado fue de 30 días, o en la incidencia de eventos adversos.

En general, el midazolam es muy eficaz para terminar las crisis de forma aguda (con frecuencia en menos de un minuto), pero tiene una vida media corta en el sistema nervioso central. La ventaja de midazolam sobre las otras dos benzodiazepinas es que se puede utilizar en infusión continua para el control del EER y se asocia con un mínimo de efectos secundarios cardiovasculares.⁴⁵ La dosis intravenosa inicial de midazolam es de 0.2 mg/kg en bolo, seguida de infusión continua a una velocidad de 0.75 a 10 µg/kg por minuto. Algunos utilizan dosis más altas. Una infusión de midazolam continua puede ser menos eficaz que altas dosis de barbitúricos o propofol para el tratamiento del EER, aunque no hay estudios de alta calidad que comparen directamente estos tratamientos. Hay reportes de administración de midazolam por diferentes vías como pueden ser intramuscular, nasal y enteral para yugular las crisis cuando los

accesos vasculares son difíciles o no están disponibles.⁵¹⁻⁵³

En el estudio de Silbergleit en el que participaron 893 pacientes asignados aleatoriamente para recibir 10 mg de lorazepam IV *versus* midazolam 4 mg IM para tratamiento de EE durante el prehospitalario.⁵⁴ A la llegada al hospital, los pacientes que recibieron midazolam IM tuvieron una mayor tasa de control de las crisis (73 *versus* 63%) que los pacientes que recibieron lorazepam IV. En este estudio de manejo prehospitalario se logró observar la superioridad de la administración IM, sugiriendo que la dificultad y el tiempo requerido para insertar un catéter y medicamento IV afecta la respuesta al tratamiento de lorazepam IV; de esta manera el midazolam IM fue más rápido para control (1.6 frente a 3.3 minutos) contando desde el momento de la administración del medicamento, mientras que el tiempo de administración de midazolam fue más corto en comparación con los pacientes tratados con lorazepam (1.2 frente a 4.8 minutos). Las reacciones adversas fueron similares para ambos tratamientos y el estudio concluye que el midazolam IM es tan seguro y eficaz como el lorazepam por vía intravenosa para el control prehospitalario del estado epiléptico.

La fenitoína es un fármaco comúnmente usado para el tratamiento de las crisis convulsivas, la principal ventaja de la fenitoína se deriva de su eficacia en la prevención de la recurrencia del estado epiléptico durante largos periodos de tiempo. Este fármaco se infunde a una velocidad de hasta 50 mg/minuto para una dosis total de 20 mg/kg, pero es crítico modificar la tasa de infusión en presencia de efectos adversos, hipotensión u otros trastornos cardiovasculares. Los riesgos de hipotensión y arritmias cardíacas aumentan con velocidades de infusión más altas, debido en parte al glicol de propileno usado para solubilizar la fenitoína. Además, los riesgos locales, el dolor y el daño (incluyendo trombosis venosa) con tasas de incremento más rápidas de la infusión. El monitoreo cardíaco durante la perfusión inicial es obligatorio porque pueden aparecer bradi o taquiarritmias. El ensayo descrito anteriormente comparó el tratamiento inicial de estatus epiléptico convulsivo generalizado únicamente con lorazepam, y demostró que fue más eficaz que el tratamiento de diazepam y fenitoína.⁴⁶ Se ha reportado que la fenitoína y la fosfenitoína pueden ser útiles en el manejo de crisis inducidas por químicos o medicamentos, tal es el caso de la cocaína y otros anestésicos locales, además de la teofilina o lindano.⁵⁵⁻⁵⁷

La fosfenitoína es un profármaco de fenitoína que se hidroliza a fenitoína por fosfatasas en suero, es altamente soluble en agua y, por lo tanto, poco probable que precipite durante la administración intravenosa. Debido a que la fosfenitoína se convierte en una base molar de 1:1 a fenitoína, la dosificación de fosfenitoína es idéntica. Al menos dos estudios han sugerido que la incidencia de efectos adversos hemodinámicos con infusiones de fosfenitoína y fenitoína son similares.^{58,59}

Los barbitúricos actúan de manera similar a las benzodiazepinas en el sentido de que también se unen a receptores (GABA_A), ejercen su efecto antiepiléptico principal facilitando la inhibición mediada por el ácido γ -amino-butírico. Esta acción está vinculada a la interacción alostérica del fenobarbital con los receptores (GABA_A) de la neurona postsináptica. De esta manera, se promueve la activación de los receptores, incrementando la duración promedio de apertura del canal sin afectar la frecuencia de apertura ni la conductancia. El flujo incrementado de iones de cloro hiperpolariza la membrana neuronal postsináptica.⁶⁰ Este proceso permite un flujo creciente de iones a través de la membrana, causando una hiperpolarización neuronal.

El fenobarbital es un anticonvulsivo excelente, especialmente en el tratamiento agudo de las convulsiones. Los estudios han mostrado una tasa de control de las convulsiones de aproximadamente 60% cuando es usado como fármaco único, esta tasa es similar a la observada con lorazepam solo o la combinación de fenitoína y diazepam.^{46,61} A pesar de su eficacia, generalmente no se utiliza como un tratamiento de primera línea en adultos porque la administración es lenta, provoca sedación prolongada que conlleva un mayor riesgo de hipoventilación e hipotensión que las benzodiazepinas o fenitoína. Generalmente se utilizan dosis iniciales de 20 mg/kg infundidas a una velocidad de 30 a 50 mg/minuto, supervisando el estado respiratorio y teniendo particular cuidado en ancianos. Con el fin de minimizar el riesgo de aspiración se debe tener una vía aérea segura, sobre todo si se administra fenobarbital o benzodiazepinas. El riesgo de sedación prolongada con fenobarbital es mayor que con los otros anticonvulsivos, debido a su vida media de 87 a 100 horas.

El tiopental se utiliza para el tratamiento del estado epiléptico refractario, por lo general con una dosis de carga de 10 mg/kg infunde a una velocidad de hasta 100 mg/minuto.⁶² Después de la dosis de carga se utiliza infusión continua

de tiopental a razón de 1 a 4 mg/kg/hora con el fin de mantener al paciente en un estado libre de convulsiones. La velocidad de perfusión final se determina por la cantidad de fármaco necesario para terminar el estado epiléptico, pero puede ser limitado por hipotensión debido al efecto inotrópico negativo y vasodilatador de la droga. Algunos centros han reportado un gran número de problemas con este fármaco.⁴³ Invariablemente requiere de protección de la vía aérea y apoyo con vasopresores. El tiopental se degrada en metabolitos activos (pentobarbital), se acumulan con infusiones prolongadas. El tiopental puede tener también efectos inmunosupresores sobre la función de los neutrófilos y el aclaramiento mucociliar.^{63,64} En la serie estudiada por Parviainen et al., de adultos con EE, señalaron que las dosis altas de tiopental son efectivas para el control clínico y electrofisiológico de las crisis.⁶⁵ Las dosis altas del fármaco dieron lugar a retraso en la recuperación de la conciencia y en esta serie algunos pacientes desarrollaron neumonía e intubación prolongada.

El propofol es un compuesto diisopropilfenol con propiedades anticonvulsivas. El fármaco no está relacionado con ninguno de los agentes anteriores ni otros agentes anestésicos intravenosos. Dependiendo de la dosis puede presentarse hipotensión y depresión respiratoria. La experiencia con propofol en el tratamiento del estado epiléptico es limitada, pero se han reportado resultados prometedores.^{18,26,66} Stecker comparó los resultados del tratamiento con barbitúricos y propofol en 16 pacientes con EER.⁶⁷ En este estudio el control de las crisis fue significativamente más rápida en el grupo de pacientes tratados con propofol (media de 3 *versus* 123 minutos), pero no hubo una tendencia significativa hacia un mayor éxito global que en los pacientes tratados con barbitúricos (82 *versus* 63%). El propofol se asocia con complicaciones raras pero graves, efectos adversos potencialmente mortales como el síndrome de acidosis metabólica, rabdomiólisis, insuficiencia renal y disfunción cardíaca.⁶⁸ Esto se puede prevenir evitando utilizar dosis altas del medicamento y monitoreo estrecho de laboratorio.

La FDA aprobó el uso de ácido valproico por vía intravenosa (IV), debiendo administrarse a tasas de infusión lenta (20 mg/min). Sin que se reporten efectos adversos sobre la presión sanguínea o el ritmo cardíaco.⁶⁹⁻⁷³ Se deben de alcanzar concentraciones séricas > 100 μ g/mL. Los datos disponibles sugieren que el valproato puede ser útil en

el tratamiento agudo de EE.^{72,74-76} El estudio de Misra en 68 pacientes con EE convulsivo sugiere que altas dosis de valproato (infusiones de 30 mg/kg durante 15 minutos) yugulan las crisis más rápidamente que las infusiones de fenitoína (18 mg/kg a 50 mg/min).⁷⁶ En otros estudios el valproato y la fenitoína fueron igualmente eficaces, pero el valproato tiende a ser mejor tolerado.⁷⁷ El riesgo de encefalopatía e hiperamonemia debido al valproato puede plantear problemas de diagnóstico en el entorno postictal.⁷⁸

LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Aunque los resultados preliminares son prometedores, se necesitan más estudios antes de que los nuevos FAE tengan un papel definido en el tratamiento del estado epiléptico. El topiramato es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, administrado por sonda nasogástrica, pueden tener algún efecto en EER como sugieren algunas series pequeñas.⁷⁹⁻⁸¹ Sin embargo, su uso no se recomienda en este momento, ya que se necesitan más estudios para definir el papel del topiramato. El levetiracetam parece ser seguro y eficaz según las series de casos de 18 a 43 pacientes con EER a las benzodiazepinas y/o a otros fármacos antiepilépticos.⁸²⁻⁸⁴ Sin embargo, la eficacia del levetiracetam en relación con otros agentes todavía no tiene el apoyo de estudios controlados prospectivos. En el estudio de Álvarez, el levetiracetam se asoció con una tasa alta de fracaso para controlar las convulsiones en comparación con el valproato (48 frente a 25%) cuando se utiliza como tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico.⁸⁵ La lacosamida (200 a 400 mg IV) parece ser un fármaco efectivo y prometedor cuando se le usa como tratamiento de primera línea o para tratamiento de EER⁸⁶ según la serie que reporta Höfler en 48 pacientes.

TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de EE requieren de una rápida evaluación y tratamiento.⁸⁷ Existen múltiples enfoques farmacológicos, los cuales se han desarrollado empíricamente, ya que existen pocos estudios controlados que comparen los diferentes regímenes.^{2,3} Aunque hay diferencias en la eficacia y el perfil de los efectos secundarios de los agentes, es importante conocer y familiarizarse con un método principal.

Dividimos el manejo inicial en tres fases:

1. Evaluación/tratamiento de apoyo.
2. Terapia farmacológica inicial.
3. Farmacoterapia secundaria (si fuera necesaria) para el tratamiento de convulsiones refractarias (*Figura 2*).

Se debe realizar una rápida exploración neurológica para realizar una clasificación preliminar del tipo de EE y su etiología probable. El paciente debe someterse a una evaluación general rápida con especial atención al estado respiratorio y circulatorio, y la terapia de apoyo que se debe instituir según el caso (oxígeno, ventilación mecánica). Durante este tiempo deberá de efectuarse un A, B, C, incluyendo la colocación de catéteres intravenosos y obtención de sangre para muestras de laboratorio (electrolitos, glucosa y toxicología) biometría hemática, así como gases en sangre, monitoreo cardíaco y oximetría de pulso. Estas tareas pueden requerir de uno a cinco minutos y puede solaparse con la siguiente fase de tratamiento (*Figura 2*).

La terapia inicial farmacológica para los pacientes en un entorno hospitalario es lorazepam de 0.02 a 0.03 mg/kg, debe ser administrada por vía intravenosa y valorar su efecto aproximadamente en un minuto. Si no está disponible el lorazepam se puede sustituir por diazepam de 0.1 mg/kg IV o 0.05 mg/kg de midazolam IV. Si el acceso IV no está disponible en pacientes con un peso corporal > 40 kg la alternativa será midazolam de 10 mg IM.⁵⁴ En caso de que las crisis continúen, se administrarán dosis adicionales. Mediante un segundo catéter de forma concomitante administrar fenitoína a dosis de carga. El tratamiento con fenitoína está indicado para prevenir la recurrencia de las convulsiones, incluso si las crisis se controlan posteriormente a la dosis inicial de la benzodiazepina. La fenitoína y cualquiera de las benzodiazepinas son incompatibles y se precipitarán si son infundidas a través de la misma vía intravenosa. Una infusión de fenitoína de 20 mg/kg a dosis de 25 a 50 mg/min vigilando la aparición de efectos adversos. Esta fase del tratamiento suele durar unos 30 minutos (*Figura 2*).

El EER a los anticonvulsivantes de primera línea sugiere un pronóstico grave y requiere manejo dentro de una unidad de cuidados intensivos. Después de un fallo de la terapia de primera línea, el siguiente paso es considerar infusión de otros 10 mg/kg de fenitoína y nueva dosis de benzodiazepina. Se deben de tratar todas las alteraciones metabólicas que se observen en los estudios iniciales de laboratorio. Si las crisis continúan, es

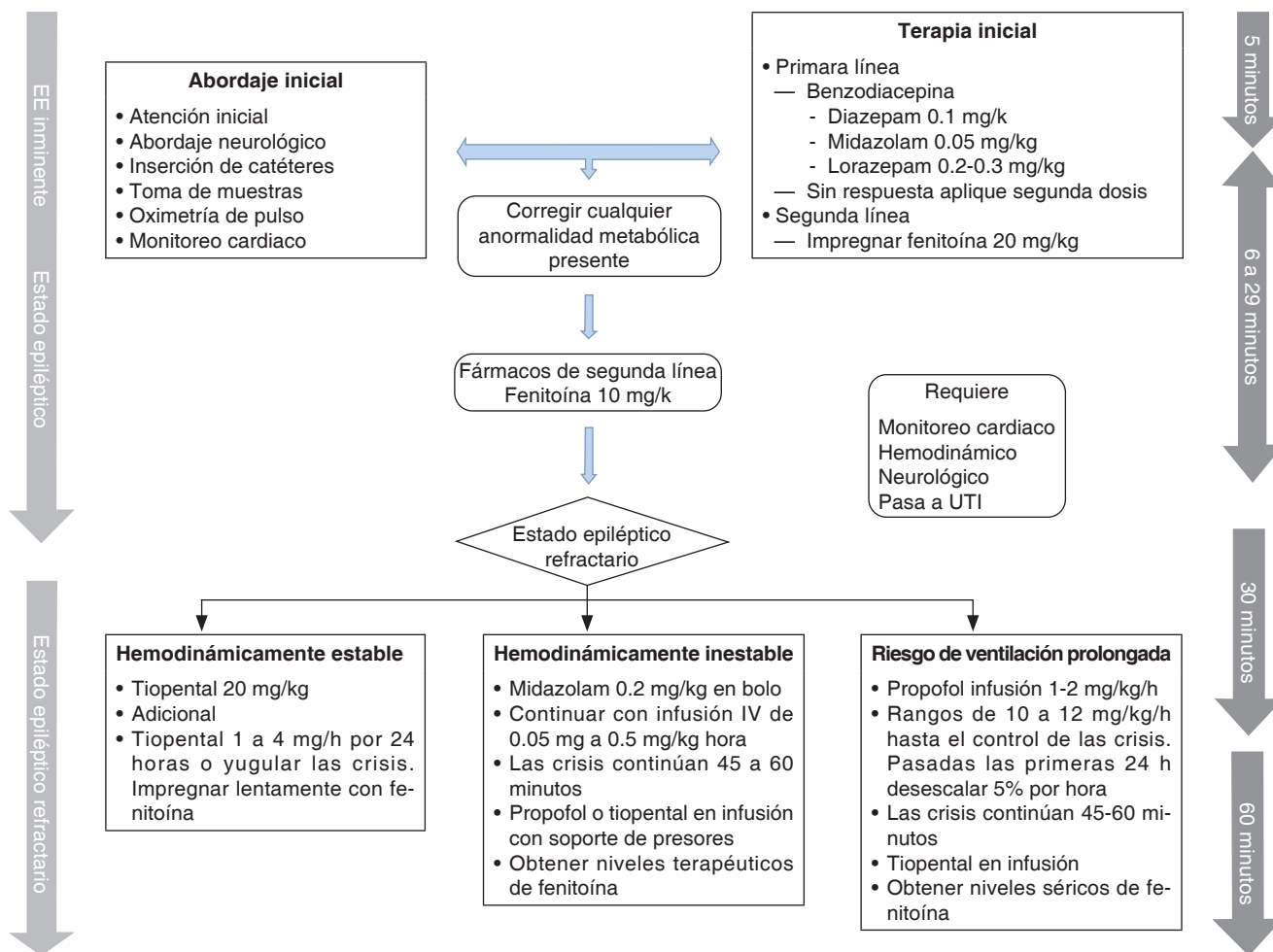


Figura 2. Estado epiléptico refractario, manejo propuesto.

fundamental proporcionar apoyo ventilatorio y hemodinámico. Los pacientes con convulsiones refractarias deben ser monitoreados mediante electroencefalograma.⁸⁸ Los principales fármacos utilizados para el EER son midazolam, fenobarbital, tiopental y propofol. No hay consenso acerca de cuál orden se debe utilizar en primer lugar. Claassen et al., evaluaron en una revisión sistemática los datos de 193 pacientes en 28 ensayos en un intento de aclarar esta cuestión.⁸⁸ La mortalidad global fue de 48%, pero no había asociación entre la selección de medicamentos y el riesgo de muerte. El tiopental fue más eficaz que el propofol o el midazolam en prevenir las convulsiones (12 *versus* 42%), pero se asoció con una incidencia significativamente mayor de hipotensión, definida como una presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg (77 frente a 34%). El estudio de Rossetti

con 107 pacientes no demuestra una influencia de la terapia utilizada en el resultado del estado refractario.⁸⁹ La terapia farmacológica en este punto se basa principalmente en la estabilidad hemodinámica del paciente y el riesgo de requerir ventilación mecánica prolongada (Figura 2). El tratamiento con altas dosis de barbitúricos (fenobarbital o tiopental) sigue siendo común, debido a la mayor experiencia con su uso.⁶² Sin embargo, el propofol está ganando aceptación en el contexto de los pacientes que ya están intubados, porque la respuesta a la terapia es muy rápida, permitiendo un cambio a otro régimen si la infusión de propofol no tiene éxito. Se debe instituir la monitorización con EEG continuo como parte de la terapia junto con la continua oximetría de pulso y la monitorización de la presión arterial a través de un catéter arterial, así como inicio de vasopresores.

En el EEG pueden evidenciarse convulsiones subclínicas posteriores al control clínico de las crisis. Es por eso que el monitoreo con EEG tiene importancia en el tratamiento del EE refractario y se debe fomentar su práctica para valorar la terapia. El estudio de Rossetti además reportó que el EE refractario es más prevalente que el EE recurrente y se asocia con una mayor mortalidad. En este estudio la evolución fue independiente de los agentes utilizados como inductores de coma y el grado de supresión del EEG. Lo que sugiere que la causa subyacente representa su principal determinante.⁸⁹ La tasa de mortalidad asociada con el coma barbitúrico puede alcanzar hasta 80% debido a los efectos hemodinámicos adversos y la severidad del proceso neurológico subyacente. La infusión con tiopental de 1 a 4 mg/kg hora debe mantenerse durante 24 horas y disminuirla durante las siguientes 24 horas para el control del EE. Algunos médicos recomiendan prolongar la duración de la terapia si se observan descargas focales epileptiformes en el EEG posteriores al tratamiento.

Cuando la sedación condiciona inestabilidad hemodinámica, la opción a considerar es infusión de midazolam, el cual es mejor tolerado en este contexto.^{3,45} Generalmente, se inicia la terapia con un 0.2 mg/kg de bolo, seguido de una infusión continua de 0.05 a 0.5 mg/kg por hora. Si esto no tiene éxito dentro de 45 a 60 minutos, se progresará a propofol o tiopental.

Los pacientes que están en alto riesgo de requerir ventilación mecánica prolongada (por ejemplo, aquellos con EPOC grave, debilidad muscular o cáncer) pueden ser tratados con propofol en un intento de minimizar la duración de sedación.⁶⁷ Se recomienda una infusión inicial en 1 a 2 mg/kg por hora. Esta infusión debe ajustarse en los próximos 20 a 60 minutos para mantener un estado libre de convulsión. Sin embargo, pueden ser necesarias tasas de infusión de hasta 10 a 12 mg/kg/hora, pero no deben ser mantenidas por más de 18 a 48 horas, debido al riesgo del síndrome de infusión de propofol. Si las convulsiones se controlan con propofol, la velocidad de perfusión eficaz debe mantenerse durante 24 horas y luego disminuirla a una velocidad de 5% por hora. Esto previene los ataques de recurrencia que ocurren comúnmente con la interrupción abrupta de propofol. Es fundamental alcanzar niveles terapéuticos de al menos un anticonvulsivo (niveles de fenitoína > 25 mg/L [99 mmol/L] o niveles de fenobarbital en > 30 mg/L [129 mmol/L]) antes de recuperar la conciencia con el fin de reducir el riesgo de recurrencia de crisis.

El tratamiento con propofol debería considerarse fallido si no yugula la actividad convulsiva dentro de 45 a 60 minutos. Las infusiones de propofol para el estado epiléptico refractario son relativamente nuevas en comparación con los barbitúricos o midazolam. Sin embargo, la experiencia clínica con propofol crece en la unidad de cuidados intensivos, este agente se utiliza cada vez más en pacientes con un estado refractario que persiste después de la intubación.

El término estado epiléptico «maligno» se ha introducido para referirse a un estado epiléptico que, o bien no responde a las terapias discutidas anteriormente o recurre rápidamente.⁹⁰ Holtkamp informó que hasta 20% de los pacientes con EER evolucionan a EE maligno, esta entidad está asociada con un pronóstico desfavorable. En el estudio de Alldredge que involucró a 205 pacientes con EE, 66 recibieron lorazepam, 68 diazepam y 71 recibieron placebo.⁹¹ Se valora el tratamiento del EE fuera del hospital por paramédicos, refiriendo ser una forma segura y efectiva. En este estudio el EE se había controlado a la llegada a la sala de emergencia (lorazepam, diazepam y placebo 59, 43, y 21%, respectivamente). El tratamiento activo también redujo las tasas de complicaciones respiratorias o circulatorias (10.6, 10.3 y 22.5%, respectivamente). En otro estudio aleatorizado en el ámbito prehospitalario, 10 mg de midazolam IM fue al menos tan eficaz como el lorazepam (4 mg IV) en adultos, especialmente si el acceso intravenoso no estaba disponible.⁵⁴

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Hay algunas publicaciones en los Estados Unidos dirigidas a la población, escritas con un lenguaje fácil de entender con un nivel de dificultad que no rebasa el quinto grado de primaria en nuestro medio. Próximamente estará disponible un texto similar.⁹³

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

El EE se refiere a la presencia de un ataque incesante único con una duración de más de 5 a 10 minutos o crisis clínicas frecuentes sin un retorno interictal al estado clínico basal. Las etiologías incluyen el incumplimiento de las drogas antiepilépticas (DAE), síndromes de supresión por alcohol o drogas, lesión cerebral aguda o infección, y trastornos metabólicos, entre otros. El pronóstico depende más fuertemente de la etiología subyacente; sin embargo, hay alguna evidencia de

que el EE se asocia de forma independiente con la mortalidad y las secuelas neurológicas. El diagnóstico del EE puede ser difícil. Es esencial un examen neurológico cuidadoso. Los estudios como el electroencefalograma (EEG) son especialmente importantes en situaciones en las que hay un alto riesgo de EE no convulsivo o hay alguna duda en el diagnóstico correcto. La evaluación inicial y el tratamiento de un paciente en EE deben transcurrir simultáneamente.

La monitorización hemodinámica y la respiratoria son fundamentales, con el fin de evitar los efectos secundarios de la terapia de sedación (Figura 2). Se recomienda lorazepam 0.02 a 0.03 mg/kg IV como tratamiento inicial para el EE (grado 1A). Esto se repetirá según sea necesario hasta 0.1 mg/kg. Posteriormente una dosis de carga de fenitoína con el fin de mantener el efecto anticonvulsivo (grado 1B). Hay diversos enfoques descritos para el tratamiento del EE. Nosotros recomendamos el abordaje descrito y resumido en el protocolo que acompaña (Figura 2) (grado 2C). Los médicos deben emplear los regímenes de medicación con los que ellos y el equipo de atención estén familiarizados, con el fin de evitar que se produzcan complicaciones de la terapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med.* 1980;69:657.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA.* 1993;270:854.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;338:970.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1995;12:316.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59:205.
- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:534.
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35:27.
- Boyd JG, Taylor S, Rossiter JP, et al. New-onset refractory status epilepticus with restricted DWI and neuronophagia in the pulvinar. *Neurology.* 2010;74:1003.
- Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:417.
- Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults-infectious or not? *J Neurol Sci.* 2009;277:26.
- Rathakrishnan R, Wilder-Smith EP. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *J Neurol Sci.* 2009;284:220; author reply 220.
- Bausell R, Svoronos A, Lennihan L, Hirsch LJ. Recovery after severe refractory status epilepticus and 4 months of coma. *Neurology.* 2011;77:1494.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, et al. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia.* 1997;38:1344.
- Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology.* 1990;40:9.
- Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2004;11:800.
- Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology.* 2007;69:886.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980's. *Neurology.* 1993;43:483.
- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2001;42:380.
- Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of etiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:611.
- Canouï-Poitine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia.* 2011;52:1849.
- Shorvon S. Prognosis and outcome of status epilepticus. In: Shorvon S. *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults.* Cambridge: Cambridge University Press; 1999: p. 293.
- Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, et al. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology.* 2002;58:139.
- Manno EM, Pfeifer EA, Cascino GD, et al. Cardiac pathology in status epilepticus. *Ann Neurol.* 2005;58:954.
- Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology.* 1984;34:255.
- Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1995;12:326.
- Payne TA, Bleck TP. Status epilepticus. *Crit Care Clin.* 1997;13:17.
- Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia.* 2001;56:648.
- Donaire A, Carreno M, Gómez B, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:104.
- Parmar H, Lim SH, Tan NC, Lim CC. Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings. *Neurology.* 2006;66:1732.
- Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia.* 1994;35:1104.
- Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol.* 2009;66:1505.
- Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010;38:2295.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, Hauser WA. Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 2007;69:73.

34. Westmoreland BF. Epileptiform electroencephalographic patterns. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:501.
35. Reiher J, Rivest J, Grand'Maison F, Leduc CP. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;78:12.
36. Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med.* 1994;35:1087.
37. Henry TR, Drury I, Brunberg JA, et al. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35:35.
38. Chu K, Kang DW, Kim JY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in nonconvulsive status epilepticus. *Arch Neurol.* 2001;58:993.
39. Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated abnormalities in epilepsy: evidence from MR imaging. *Epilepsia.* 2005;46:760.
40. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res.* 1994;18:155.
41. Chen DK, So YT, Fisher RS, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;65:668.
42. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology.* 2006;66:1727.
43. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia.* 1995;50:130.
44. Treiman DM. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia.* 1989;30(Suppl. 2):S4.
45. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med.* 1992;20:483.
46. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:792.
47. Premsky AL, Raff MC, Moore MJ, Schwab RS. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity. *N Engl J Med.* 1967;276:779.
48. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ.* 2005;331:673.
49. Fakhoury T, Chumley A, Bensalem-Owen M. Effectiveness of diazepam rectal gel in adults with acute repetitive seizures and prolonged seizures: a single-center experience. *Epilepsy Behav.* 2007;11:357.
50. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003723.
51. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav.* 2004;5:253.
52. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:205.
53. de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia.* 2010;51:478.
54. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366:591.
55. Wills B, Erickson T. Chemically induced seizures. *Clin Lab Med.* 2006;26:185.
56. Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med.* 1988;17:135.
57. Blake KV, Massey KL, Hendeles L, et al. Relative efficacy of phenytoin and phenobarbital for the prevention of theophylline-induced seizures in mice. *Ann Emerg Med.* 1988;17:1024.
58. Coplin WM, Rhoney DH, Rebeck JA, et al. Randomized evaluation of adverse events and length-of-stay with routine emergency department use of phenytoin or fosphenytoin. *Neurol Res.* 2002;24:842.
59. Swadron SP, Rudis MI, Azimian K, et al. A comparison of phenytoin-loading techniques in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2004;11:244.
60. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol.* 1989;25:213.
61. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology.* 1988;38:202.
62. Yaffe K, Lowenstein DH. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology.* 1993;43:895.
63. Kress HG, Segmüller R. Intravenous anesthetics and human neutrophil granulocyte motility *in vitro*. *Anaesthesist.* 1987;36:356.
64. Forbes AR, Gamsu G. Depression of lung mucociliary clearance by thiopental and halothane. *Anesth Analg.* 1979;58:387.
65. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology.* 2002;59:1249.
66. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45:757.
67. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia.* 1998;39:18.
68. Zarovnya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia.* 2007;48:1002.
69. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology.* 2000;55:722.
70. Ramsay RE, Cantrell D, Collins SD, et al. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;52:189.
71. Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004;63:1507.
72. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology.* 2005;64:353.
73. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia.* 2007;48:478.
74. Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1465.
75. Yu KT, Mills S, Thompson N, Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status

- epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia*. 2003;44:724.
76. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate versus phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006;67:340.
 77. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007;16:527.
 78. Rossetti AO, Bromfield EB. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*. 2005;65:500.
 79. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;60:332.
 80. Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav*. 2003;4:757.
 81. Reuber M, Evans J, Bamford JM. Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2002;9:111.
 82. Knake S, Gruener J, Hattemer K, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:588.
 83. Möddel G, Bunten S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:689.
 84. Eue S, Grumbt M, Müller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav*. 2009;15:467.
 85. Álvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*. 2011;52:1292.
 86. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia*. 2011;52:e148.
 87. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest*. 2004;126:582.
 88. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43:146.
 89. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1698.
 90. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005;62:1428.
 91. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631.
 92. INEGI: comunicado 087/06
 93. Comunicación verbal con el Dr. Horacio Senties. Presidente del Capítulo Mexicano de la Liga contra la Epilepsia.

Correspondencia:

Dr. José Fidencio Mata Vicente
 Unidad de Terapia Intensiva.
 Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur.
 Primer piso de hospitalización.
 Puente de Piedra Núm. 150,
 Col. Toriello Guerra, 14050,
 Tlalpan, México, D.F.
 E-mail: gamma2001mx@yahoo.com.mx