

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Directrices para la evaluación y el tratamiento del estado epiléptico

**Gretchen M. Brophy • Rodney Bell • Jan Claassen • Brian Alldredge • Thomas P. Bleck • Tracy Glauser • Suzette M. LaRoche • James J. Riviello Jr. • Lori Shutter • Michael R. Sperling • David M. Treiman • Paul M. Vespa • Comité redactor de las directrices del estado epiléptico de la Neurocritical Care Society**

© Springer Science+Business Media, LLC 2012

**Resumen** Las estrategias de tratamiento del estado epiléptico (EE) que aplican los centros varían notablemente debido a la falta de datos que respalden las diversas opciones terapéuticas existentes. A fin de facilitar una orientación para el tratamiento agudo del EE en pacientes críticos, la Neurocritical Care Society organizó un comité de redacción para evaluar la bibliografía y elaborar una guía de práctica clínica basada en la evidencia y consensuada por expertos. Se efectuaron búsquedas bibliográficas en PubMed y se evaluaron los estudios según los criterios definidos por el comité de redacción. Asimismo, se elaboraron recomendaciones basadas en la bibliografía, utilizando métodos de evaluación armonizados de la American Heart Association y sistemas de clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), así como con la opinión de expertos en los casos en que no existían datos suficientes.

**Palabras clave** Status epilepticus • Seizure • Guideline • EEG • Antiepileptic treatment

### Introducción

El estado epiléptico (EE) requiere un tratamiento urgente y específico para reducir la morbimortalidad de los pacientes. La bibliografía refleja la controversia que existe en torno al modo y el momento de tratar este trastorno [1-3]. En 2008 se creó el Comité para la Redacción de las Directrices del Estado Epiléptico de la Neurocritical Care Society con el propósito de redactar unas directrices consensuadas por expertos y basadas en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento del EE. La Neurocritical Care Society designó a los copresidentes junto con otros 10 especialistas en neurología intensiva y epileptología de Estados Unidos. Tras la redacción de un primer borrador de las directrices basado en la revisión bibliográfica y en el consenso del comité, las recomendaciones fueron revisadas por un grupo externo de expertos en el tratamiento del EE, cuyos comentarios se incorporaron en el documento definitivo.

G. M. Brophy Departments of Pharmacotherapy & Outcomes Science and Neurosurgery, Virginia Commonwealth University, Medical College of Virginia Campus, 410 N. 12th Street, P.O. Box 980533, Richmond, VA 23298-0533, EE.UU. e-mail: <a href="mailto:gbrophy@vcu.edu">gbrophy@vcu.edu</a>	T. Glauser Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, EE.UU.
R. Bell • M. R. Sperling Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, EE.UU.	S. M. LaRoche Emory University, Atlanta, GA, EE.UU.
J. Claassen Columbia University, New York, NY, EE.UU.	J. J. Riviello Jr. New York University, New York, NY, EE.UU.
B. Alldredge University of California, San Francisco, San Francisco, CA, EE.UU.	L. Shutter University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH, EE.UU.
T. P. Bleck Rush University, Chicago, IL, EE.UU.	D. M. Treiman Arizona State University, Tempe, AZ, EE.UU.
	P. M. Vespa University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, EE.UU.

Estas directrices se elaboraron con el fin de abordar la evaluación y el tratamiento del EE en niños y adultos críticos y no contemplan el tratamiento del EE en neonatos. En ellas se describirán específicamente las definiciones de EE y la clasificación, etiología, evaluación diagnóstica, pronóstico, tratamiento, supervisión y perspectivas futuras de este trastorno. Los principios presentados son aplicables tanto a niños como a adultos, si no se indica lo contrario.

### Metodología

Durante el mes de agosto de 2011, a fin de hallar artículos publicados relevantes se llevó a término una búsqueda bibliográfica en PubMed/Medline con los siguientes términos de búsqueda: estado epiléptico, crisis refractarias y estado epiléptico no convulsivo más tratamientos para las crisis epilépticas individuales, incluidos los medicamentos clásicos y otros tratamientos anticonvulsivos (p. ej., enfriamiento y dieta cetógena). La búsqueda se limitó a los artículos relativos a casos con humanos y publicados en lengua inglesa; se admitieron ensayos clínicos, metanálisis, artículos de revisión y directrices de práctica clínica. Los estudios que describían tratamientos se limitaron a los que incluían como mínimo 5 pacientes. Los resultados se complementaron con bibliografía recomendada por el comité o hallada en listas de referencia.

Los artículos seleccionados para ser incluidos en las recomendaciones terapéuticas fueron revisados por el comité de redacción. Acto seguido, a las recomendaciones se les asignó un nivel de evidencia basado en el documento *Statement and Guideline Development* (Desarrollo de Directrices y Declaraciones) de la American Heart Association (Tabla 1) [4]. Se asignó una recomendación para el diagnóstico y el tratamiento del EE, basada en el sistema de clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*; GRADE) [5]. El sistema GRADE ofrece dos categorías de recomendaciones:

"fuerte" y "débil". Las definiciones sobre la calidad de la evidencia son las siguientes:

- Calidad alta: es poco probable que nuevos estudios alteren la confianza en la estimación del efecto
- Calidad moderada: es probable que nuevos estudios influyan notablemente en la confianza depositada en la estimación del efecto y puedan cambiarla
- Calidad baja: es muy probable que nuevos estudios influyan notablemente en la confianza depositada en la estimación del efecto y es probable que ésta cambie
- Calidad muy baja: cualquier estimación del efecto es sumamente incierta.

Una ventaja del sistema GRADE es que se puede hacer una recomendación fuerte contando con una evidencia débil o moderada según los siguientes cuatro factores:

- (1) Balance entre los efectos positivos y negativos: si el efecto es muy deseable, se ofrece una recomendación más fuerte.
- (2) Calidad de la evidencia.
- (3) Valores y preferencias: si los valores y las preferencias son similares, o existe una gran certeza sobre ellos, se da una recomendación más fuerte.
- (4) Costos (asignación de recursos): los menores costos de una intervención (p. ej., menor consumo de recursos) hacen más probable que reciba una recomendación fuerte.

Todos los participantes estuvieron de acuerdo con las recomendaciones presentadas en estas directrices. Muchas decisiones terapéuticas se toman sin contar con ensayos controlados y aleatorizados de diseño prospectivo que fundamenten las recomendaciones terapéuticas para el EE. Por consiguiente, se presentan aquí también los datos de encuestas ya publicadas [6] y de un estudio de opinión realizado a un panel internacional de expertos específicamente para la redacción de estas directrices. Además, las recomendaciones de los revisores externos incluían

citas de varios artículos de revisión importantes que no cumplían los criterios de búsqueda especificados.

Categoría de clase		Nivel de evidencia	
I	La intervención es útil y eficaz. Los beneficios del tratamiento compensan claramente los riesgos.	A	Existe una evidencia adecuada aportada por numerosos ensayos clínicos a gran escala y aleatorizados, o por metanálisis
IIa	La evidencia/opinión de los expertos sugiere que la intervención es útil/eficaz.	B	Existe evidencia limitada procedente de datos menos rigurosos, como unos pocos ensayos aleatorizados a pequeña escala, ensayos no aleatorizados o análisis observacionales
IIb	La solidez de la evidencia/opinión de los expertos sobre la utilidad/eficacia de la intervención no está tan bien establecida. Se necesitan más datos; no obstante, el uso de este tratamiento, si está justificado, es razonable.	C	La evidencia está basada en la opinión de los expertos/consenso, casos clínicos, o normas asistenciales
III	La intervención no es útil ni eficaz y puede ser nociva. El beneficio no compensa el riesgo		

### Definición, clasificación y evaluación del EE

A efectos de estas directrices, el EE se definió como 5 min o más de (i) actividad epiléptica clínica y/o electroencefalográfica continua o (ii) actividad epiléptica recurrente sin recuperación (retorno a las condiciones basales) entre las crisis. Esta definición se adoptó por las siguientes razones:

- La mayoría de las crisis epilépticas clínicas y electroencefalográficas duran menos de 5 min y las que duran más no suelen remitir espontáneamente [7-10].
- Los datos obtenidos en animales sugieren que el daño neuronal [11] y la farmacorresistencia [12-14] pueden aparecer antes de que transcurran los 30 min de actividad epiléptica continua estipulados por la definición tradicional.
- En fecha más reciente, los expertos han sugerido una definición revisada del EE que incluye crisis de 5 min o más [8, 12, 15-19], aunque todavía existe cierta controversia [1, 20, 21].

Como otra prueba de la controversia que rodea la definición del EE, algunos autores han calificado las crisis que duran al menos 5 min como "estado epiléptico inminente" [12], "primeros avisos del estado" o "estado epiléptico temprano" [22]. El Comité reconoce que la definición propuesta de 5 min englobará a ciertos pacientes con crisis prolongadas que no cumplen los criterios tradicionales del estado epiléptico. Sin embargo, esta definición revisada del EE se fundamenta en el reconocimiento de que el tratamiento de emergencia es primordial para los pacientes que presentan una actividad epiléptica prolongada [12, 19].

El estado epiléptico se puede clasificar según la semiología, la duración y la etiología subyacente del mismo. A efectos de estas directrices, nos centraremos en el EE convulsivo, no convulsivo y refractario.

#### Estado epiléptico convulsivo

- Definido como convulsiones asociadas con sacudidas rítmicas de las extremidades.
- Signos característicos del estado epiléptico convulsivo generalizado (EEGC):

- Movimientos tónico-clónicos generalizados de las extremidades
  - Alteración del estado mental (coma, letargia, confusión)
  - Pueden aparecer déficits neurológicos focales en el periodo post-ictal (p. ej. parálisis de Todd, un déficit neurológico temporal que se prolonga durante horas o días después de la crisis epiléptica)
- El estado epiléptico focal motor y la epilepsia parcial continua no quedan incluidos en esta definición.

#### Estado epiléptico no convulsivo (EENC)

- Definido como actividad epiléptica observada en el electroencefalograma (EEG) sin signos asociables al EEG.
  - Del EENC se han descrito dos fenotipos bastante distintos:
    - (1) El paciente que "deambula confuso" y llega al servicio de urgencias con un pronóstico relativamente bueno [24] o síndromes epilépticos crónicos [25] o,
    - (2) El paciente gravemente enfermo que presenta un estado mental muy alterado, con o sin movimientos motores sutiles (p. ej., tics musculares rítmicos o desviación ocular tónica que a su vez suelen aparecer en el contexto de una lesión cerebral aguda) [15, 25-29]. Este término también ha sido calificado como "estado sutil" [12, 30].
  - A efectos de las presentes directrices nos centraremos en el paciente gravemente enfermo que presenta una alteración del estado mental. Este tipo de EE aparece con frecuencia tras un EEG incontrolado y se observa a menudo en el marco de los cuidados intensivos.
- El espectro semiológico de las crisis no convulsivas es muy variable [31, 32].
- Los síntomas negativos incluyen anorexia, afasia/mutismo, amnesia, catatonía, coma, confusión, letargia y mirada fija.
  - Los síntomas positivos consisten en agitación/agresión, automatismos, parpadeo, lloro, confusión, ideas delirantes, ecolalia, tics faciales, risas, náuseas/vómitos, nistagmo/desviación ocular, perseveración, psicosis y temblores.

#### EE refractario (EER)

- Se considera que los pacientes que no responden a los regímenes de tratamiento habituales del estado epiléptico sufren un EER [32]. A efectos de las presentes directrices, se consideran refractarios los pacientes que siguen experimentando crisis clínicas o electroencefalográficas tras recibir dosis adecuadas de una primera benzodiazepina seguida por un fármaco antiepiléptico (AE) aceptable.
- No existe un consenso general sobre la definición del EER; los puntos controvertidos son, entre otros:
  - El número de antiepilépticos (AE) que los pacientes deben tomar infructuosamente. La mayoría de expertos acepta que es pertinente hablar de EER cuando han fracasado la benzodiazepina inicial y un AE.
  - La duración del EE después del inicio del tratamiento. La mayoría de expertos no considera que la duración sea un criterio válido para la clasificación del EER.

---

**Tabla 2** Posible etiología subyacente

---

Procesos agudos [8, 12]

Trastornos metabólicos: desequilibrio electrolítico, hipoglucemia, insuficiencia renal

Septicemia

Infección del sistema nervioso central: meningitis, encefalitis, absceso

Ictus: ictus isquémico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis de senos cerebrales

Traumatismo craneal con o sin hematoma epidural o subdural

Problemas farmacológicos

Toxicidad por medicamentos

Síndrome de abstinencia de opioides, benzodiacepinas, barbitúricos o alcohol

Incumplimiento del tratamiento con AE

Hipoxia, paro cardíaco

Encefalopatía hipertensiva, síndrome de encefalopatía posterior reversible

Encefalitis autoinmunitaria (anticuerpos anti-receptor NMDA, anticuerpos anti-complejo VGKC), síndromes paraneoplásicos

Procesos crónicos

Epilepsia preexistente: crisis durante el tratamiento o tras la interrupción de los AE

Alcoholismo crónico en el marco de intoxicación etílica o síndrome de abstinencia

Tumores del SNC

Patología remota del SNC (p. ej., ictus, absceso, traumatismo craneoencefálico, displasia cortical)

Consideraciones especiales en niños

El EE agudo sintomático es más frecuente en los niños pequeños afectados por EE [33]

Las convulsiones febriles prolongadas son la causa más frecuente de EE en los niños [34]

Las infecciones del SNC, especialmente la meningitis bacteriana, los trastornos congénitos del metabolismo, y la ingestión son causas frecuentes del EE [34, 35]

---

*AE* fármaco antiepiléptico; *SNC* sistema nervioso central; *NMDA* ácido N-metil-D-aspartico; *EE* estado epiléptico; *VGKC* canal de potasio regulado por voltaje

---

**Tabla 3** Estudio diagnóstico recomendado [21]

---

Los pasos incluidos en el estudio diagnóstico se deben efectuar con la mayor rapidez posible y en paralelo con el tratamiento.

---

A todos los pacientes

1. Determinación de la glucosa mediante punción en el dedo
2. Monitorización de las constantes vitales.

3. Tomografía computerizada (TC) craneal (apropiada para la mayoría de casos)
4. Pruebas analíticas: glucemia, hemograma completo, panel metabólico básico, calcio (total e iónico), magnesio, concentraciones de AE.
5. Monitorización electroencefalográfica (EEG) continua

Según el cuadro clínico del paciente, se debe considerar

1. Resonancia magnética cerebral (RMN)
2. Punción lumbar (PL)
3. Panel toxicológico completo que incluya toxinas que suelen causar convulsiones (isoniazida, antidepresivos tricíclicos, teofilina, cocaína, simpatomiméticos, alcohol, organofosfatos y ciclosporina)
4. Otras pruebas analíticas: pruebas de función hepática, troponinas seriadas, determinación del tipo sanguíneo, estudios de coagulación, gasometría arterial, concentraciones de AE, cribado toxicológico (orina y sangre), y trastornos metabólicos congénitos

---

#### AE fármaco antiepiléptico

La etiología, el estudio diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con EE se resumen en las Tablas 2, 3 y 4.

#### Resumen de las recomendaciones para la definición y la clasificación del EE

1. El EE se debe definir como un episodio igual o superior a 5 min de actividad epiléptica clínica y/o electroencefalográfica continua o actividad epiléptica recurrente sin recuperación entre crisis (*recomendaciones fuertes, calidad moderada*).
2. El EE se debe clasificar como EE convulsivo (convulsiones asociadas a sacudidas rítmicas de las extremidades) y EE no convulsivo (actividad epiléptica observada en el EEG sin los signos clínicos asociados al EE convulsivo) (*recomendación fuerte, calidad alta*).

---

#### Tabla 4 Pronóstico

##### *Estado epiléptico convulsivo*

##### Mortalidad

Al alta hospitalaria: 9-21 % [19, 36-38]

A los 30 días: 19-27 % [30, 39, 40]

A los 90 días: 19 % [41]

Tasa de mortalidad estandarizada a 10 años: 2.8 en la población general [42]

En niños, la mortalidad oscila entre 3 y 11 % en series retrospectivas [43]. En un estudio prospectivo, la mortalidad fue del 3 % [34]

##### Morbilidad

Secuelas neurológicas o cognitivas graves: 11-16 % [19, 44-46]

Deterioro del estado funcional 23-26 % [19, 36, 38]

A los 90 días del EE, el 39 % presenta una acusada alteración funcional (puntuación en la escala de Glasgow 2-4) y el 43 % una buena recuperación (puntuación en la escala de Glasgow 5) [41]

Factores asociados con un mal desenlace después de un EEEG

Etiología subyacente, aparición *de novo* del EE en pacientes hospitalizados, edad avanzada, alteración de la conciencia, duración de las crisis, signos neurológicos focales iniciales, y presencia de complicaciones médicas [36, 37, 40, 41, 47-19]

La tasa de mortalidad es mayor (61 %) cuando el EE aparece *de novo* en pacientes hospitalizados [49]

Si los pacientes reciben el tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad puede ser tan sólo del 8 % pero si el tratamiento es insuficiente puede alcanzar el 45 % (dosis insuficiente, vía de administración errónea, retraso injustificado entre tratamientos, ventilación inadecuada, complicaciones médicas o carencia de monitorización EEG para orientar el tratamiento) [47]. El cumplimiento de un protocolo terapéutico estuvo asociado a un mejor control de las crisis y una menor duración del ingreso hospitalario y del tiempo en la UCI [50].

### *Estado epiléptico no convulsivo*

#### Mortalidad

Al alta hospitalaria: 18-52 % [51-53]

A los 30 días: 65 % [30]

Factores asociados con un mal desenlace tras un EENC:

Etiología subyacente, alteración grave del estado mental, duración prolongada de la crisis [28, 51, 53, 54]

En los pacientes diagnosticados durante los 30 min posteriores al inicio de la crisis, la mortalidad fue del 36 % en comparación con el 75 % de los pacientes diagnosticados  $\geq 24$  h después del inicio de las crisis [51]

Los pacientes con EENC tratados y controlados en el plazo de 10 h manifestaron una mortalidad del 10 % frente al 85 % en los casos en que las crisis se prolongaron más de 20 h [51]

La mortalidad al alta hospitalaria en el EENC ascendió al 27 % frente al 3 % cuando se compararon pacientes con y sin una causa médica aguda conocida [53]

### *Estado epiléptico refractario*

#### Mortalidad

Al alta hospitalaria: 23-61 % [26-28, 38, 55-67]

A los 3 meses: 39 % en un ECA que comparaba las infusiones de propofol y de barbitúricos [68]

En niños con EER, la tasa de mortalidad resultó muy baja [69] del 32% [70], pero la más elevada se dio en el EE sintomático agudo [70, 71]

En un metanálisis de EER en niños, la tasa de mortalidad fue del 20 % en el EE sintomático y del 4 % en el EE idiopático [72]

#### Morbilidad

El retorno al estado funcional inicial es más probable en los pacientes con EE que en los pacientes con EER [66], y se observó en el 39 % de los pacientes con EER a los 3 meses [68].

Al alta hospitalaria, de 13 supervivientes: 23 % estado vegetativo, 62 % incapacidad grave, 15 % independientes pero con incapacidad moderada [28, 73]. La epilepsia post-EE puede verse con más frecuencia en los supervivientes a largo plazo de un EER que en aquellos que han sufrido EE no refractarios (88 % frente a 22 %) [65]

En niños con EER, se produjo un nuevo déficit en el 36 %, y el 32 % recuperó el estado inicial [70]. Los déficits motores y visuales se pueden apreciar hasta un año después del EE [69]. No obstante, ningún niño con EER sintomático agudo recuperó el estado inicial [71] y la morbilidad y la mortalidad alcanzaron los valores más elevados con el EE sintomático o la encefalopatía progresiva [34, 74]

Factores asociados con un mal desenlace después de un EER:

Etiología subyacente, edad avanzada (p. ej. >50 años), larga duración de las crisis y puntuaciones elevadas en la escala APACHE-2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-2) [51, 63, 67, 75]

En fecha reciente un estudio reportó cómo después de efectuar una corrección que tenía en cuenta la etiología subyacente, el coma y el tipo de EE, la duración no apareció asociada con el desenlace [64]

---

*EEG* electroencefalograma; *ECCG* estado epiléptico convulsivo generalizado; *EENC* estado epiléptico no convulsivo; *UCI* unidad de cuidados intensivos; *ECA* ensayo clínico aleatorizado; *EER* estado epiléptico refractario; *EE* estado epiléptico

3. El EE refractario se debe definir como un EE que no responde a los regímenes de tratamiento habituales, como una benzodiacepina inicial seguida por otro antiepiléptico (*recomendaciones fuertes, calidad moderada*).
4. La etiología del EE debe diagnosticarse y tratar tan pronto como sea posible (*recomendación fuerte, calidad alta*).

### Tratamiento del EE

El objetivo primordial del tratamiento es detener cuanto antes la actividad epiléptica clínica y electroencefalográfica. La estrategia de tratamiento inicial incluye la valoración y el mantenimiento simultáneos de las vías aéreas, la respiración y la circulación (abrir una vía i.v., administrar O<sub>2</sub> y asegurar la permeabilidad de las vías aéreas si es necesario), tratamiento farmacológico que detenga las convulsiones (benzodiacepina), cribado para averiguar la causa del EE y tratamiento inmediato de las causas que pueden provocar la muerte (p. ej. meningitis, lesión intracraneal con efecto masa).

El tratamiento del estado epiléptico debe incluir los elementos adecuados de medicina intensiva señalados en la Tabla 5. El tratamiento del EE debe reflejar otras estrategias de reanimación que consisten en una supervisión estrecha y directa del paciente por un equipo que incluya un médico y una enfermera. Se resumen los elementos de reanimación como la protección de las vías aéreas, la reanimación hemodinámica y el acceso intravenoso. La protección de las vías aéreas puede verse facilitada por la adopción desde el principio de métodos no invasivos, pero es recomendable intubar sin dilación cuando es preciso administrar AE por vía intravenosa de forma continua. El tratamiento posterior debe estar orientado por el estudio diagnóstico, como se ha comentado antes.

**Tabla 5** Resumen del tratamiento intensivo del EE convulsivo y no convulsivo que debe implementarse antes o tras la llegada a la unidad de cuidados intensivos (Nota: el tiempo es meramente orientativo, ya que todas las intervenciones deben practicarse lo antes posible).

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

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

Una vez que el EE está bajo control y las constantes vitales se han estabilizado, se pueden realizar estudios de diagnóstico específicos. Dichos estudios dependerán de los antecedentes del paciente y de la exploración física. No todos los pacientes precisan todos los estudios diagnósticos. Por ejemplo, la punción lumbar en general es necesaria si se sospecha una infección del sistema nervioso central (SNC), pero puede no serlo si no existen indicios de meningitis, sobre todo si el paciente no ha tomado correctamente los AE. Si el paciente está siendo tratado con AE, deben comprobarse las concentraciones del fármaco y averiguar si cumple el tratamiento. Si no existe una etiología clara del EE conviene efectuar un análisis toxicológico completo. Y si los antecedentes o la exploración física parecen indicar la presencia de una toxina concreta deben realizarse pruebas toxicológicas específicas. En los pacientes en que se sospecha presión intracraneal elevada y/o efecto de masa, puede ser pertinente suministrar tratamiento intensivo adicional.

Por convención, el tratamiento del EE se administra en etapas. Dichas etapas se han denominado tradicionalmente 1ª, 2ª, 3ª y 4ª línea, criterio que no refleja la apremiante necesidad de controlar el EE. A la vista de ello, las presentes directrices han revisado el paradigma terapéutico tradicional del EE para el tratamiento inicial de emergencia, el tratamiento de control urgente y el tratamiento de los casos refractarios. Los pacientes que presenten un EE refractario al tratamiento inicial deben ser atendidos en centros con experiencia que tratan muchos casos.

Es preciso lograr el control total del EE durante los primeros 60 min. Todos los pacientes que presentan un cuadro de EE deben recibir un tratamiento AE inicial de emergencia (1ª línea) y otro tratamiento AE de control urgente (2ª línea) además del tratamiento AE de mantenimiento, aunque el EE sea controlado inmediatamente. Por definición, el tratamiento del EE refractario (3ª y 4ª líneas) se reserva para los casos que fracasan con los 2 primeros AE. Si el EE está causado por un trastorno metabólico (p. ej. hipoglucemia) es preciso corregir dicho trastorno, lo que de lograrse puede hacer innecesario el tratamiento de mantenimiento.

A continuación se esboza un abordaje terapéutico heurístico del EE. Dada la escasez de datos procedentes de ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento del SE, el comité de redacción consultó a un selecto grupo de expertos internacionales en este trastorno para que complementaran las recomendaciones terapéuticas de las presentes directrices. Los detalles concretos de esta consulta se publicarán por separado. Es preciso reconocer que pese a que el tratamiento se administra por etapas, se trata de un espectro continuo y el objetivo en todas ellas es el cese inmediato de la actividad epiléptica.

#### Tratamiento de emergencia inicial

Pese al gran número de AE que han sido estudiados para el tratamiento de primera línea del SE, la evidencia respalda que las benzodiazepinas han de ser el fármaco de elección como tratamiento de emergencia inicial, y los expertos están de acuerdo en este punto. Si se dispone de personal sanitario capacitado, es preferible optar por la vía intravenosa (i.v.), aunque las benzodiazepinas también pueden ser administradas por vía intramuscular (i.m.), rectal, nasal o yugal si la primera vía no es factible. Para el tratamiento i.v., el antiepiléptico preferido es el lorazepam; en el caso de la vía i.m. lo es el midazolam (también pueda administrarse por vía nasal o yugal); y el diazepam se prefiere para la vía rectal (Tabla 6). Estudios controlados han comparado el lorazepam con diazepam, fenobarbital, fenitoína, y midazolam i.m., [19, 30, 83, 84]. El midazolam i.m. resultó ser al menos tan eficaz como el lorazepam i.v. en pacientes que sufrieron un EE durante el curso de una hospitalización [84]. Si bien existen reparos sobre la administración de benzodiazepinas en los pacientes sin intubar, este hecho podría ser menos relevante en los pacientes diagnosticados con un estado epiléptico no convulsivo en el contexto de una lesión neurológica, que ya podrían estar intubados o requerir intubación. El clonazepam también ha sido estudiado como tratamiento del EE, pero se utiliza poco en Estados Unidos debido a la carencia de una formulación i.v. [85,86].

El tratamiento de soporte se debe proporcionar del modo indicado en la Tabla 5, puesto que la administración rápida de benzodiazepinas puede causar hipotensión y depresión respiratoria. No obstante, entre los pacientes con EEG tratados con benzodiazepinas en el marco de un ensayo controlado y aleatorizado, la depresión respiratoria se observó con menos frecuencia que en los receptores de placebo [19].

La Tabla 7 ofrece las recomendaciones posológicas y las consideraciones de todos los medicamentos para el tratamiento AE. Conviene recordar que no se dispone de ensayos controlados que permitan definir los intervalos posológicos óptimos para el tratamiento del EE; por consiguiente, todas las dosis de AE se basan en datos observacionales y en la opinión de los expertos. Las dosis utilizadas en la práctica clínica pueden ser mayores que las citadas en las tablas y deben ajustarse en función de los signos clínicos y EEG. Asimismo, las infusiones de

fenitoína y fosfenitoína deben practicarse con monitorización cardíaca, debido al incremento del riesgo de arritmias y prolongación del QT [170].

**Tabla 6** Recomendaciones terapéuticas para el EE

Tratamiento	Clase/nivel de evidencia	Referencias
Tratamiento de emergencia		
Lorazepam	Clase I, nivel A	[19, 30, 52, 83, 87-98]
Midazolam	Clase I, nivel A	[84, 99-108]
Diazepam	Clase IIa, nivel A	[30, 87, 90, 95, 97-105, 107, 109-114]
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIb, nivel A	[30, 87, 94, 115-119]
Fenobarbital	Clase IIb, nivel A	[30, 87, 114]
Valproato sódico	Clase IIb, nivel A	[116, 117, 120-122]
Levetiracetam	Clase IIa, nivel C	[119, 123-130]
Tratamiento de urgencia		
Valproato sódico	Clase IIa, nivel A	[117, 120-122, 131-136]
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIa, nivel B	[30, 87, 97, 107, 114, 115, 117, 119, 132, 133, 137]
Midazolam (infusión continua)	Clase IIb, nivel B	[106]
Fenobarbital	Clase IIb, nivel C	[138, 139]
Levetiracetam	Clase IIb, nivel C	[119, 123, 125-127, 129, 133, 140, 141]
Tratamiento de los casos refractarios		
Midazolam	Clase IIa, nivel B	[28, 106-108, 142-150]
Propofol	Clase IIb, nivel B	[26, 36, 62, 66, 68, 144, 151-155]
Pentobarbital/tiopental	Clase IIb, nivel B	[26, 27, 56, 58, 59, 62, 63, 66, 68, 107, 115, 139, 154, 156-158]
Valproato sódico	Clase IIa, nivel B	[120, 121, 131, 136, 159-161]
Levetiracetam	Clase IIb, nivel C	[37, 66, 125-127, 129, 140, 141, 159, 162-164]
Fenitoína/fosfenitoína	Clase IIb, nivel C	[57, 165]
Lacosamida	Clase IIb, nivel C	[166-168]
Topiramato	Clase IIb, nivel C	[169]
Fenobarbital	Clase IIb, nivel C	[138]

### Tratamiento de control urgente

Todos los pacientes afectados por un EE precisan un tratamiento de control urgente con AE tras la administración de las benzodiacepinas de acción rápida, a menos que la causa inmediata del mismo sea conocida y haya sido corregida definitivamente (p. ej. hipoglucemia grave). El tratamiento de control urgente tiene por propósito dos objetivos: en los pacientes que responden al tratamiento de emergencia inicial y presentan una resolución completa del EE, el objetivo estriba en alcanzar rápidamente las concentraciones terapéuticas del AE administrado y continuar sin pausa con el tratamiento de mantenimiento; en los pacientes que no mejoran con el tratamiento inicial de emergencia, el objetivo del tratamiento de control urgente consiste en detener el EE. En cuanto a qué fármaco es más eficaz para el control urgente, los datos disponibles son contradictorios; no existe unanimidad entre los expertos y la elección suele depender de las circunstancias de cada paciente. El ensayo VA Cooperative Trial ha sido el mejor intento para determinar el fármaco más adecuado para el tratamiento del SE, pero muchos de los AE más nuevos no estaban disponibles en aquel momento [30]. Los fármacos preferidos en general para el control urgente del EE son: fosfenitoína/fenitoína, valproato sódico, fenobarbital, levetiracetam por vía i.v. o midazolam en infusión continua. De estos, la fosfenitoína puede ser la preferida para la mayoría de pacientes, con la excepción de aquellos (sobre todo niños) que presentan antecedentes de epilepsia generalizada primaria, en los cuales el valproato sódico sería la mejor opción. Un estudio apunta a que el valproato sódico i.v. podría tener una eficacia similar a la fenitoína como tratamiento de control urgente [117, 132]. La Tabla 6 ofrece una lista de otros fármacos que han sido calificados como útiles en los tratamientos de control urgente. La situación clínica puede utilizarse caso por caso para escoger una de estas alternativas como tratamiento de control urgente, pero en general el principio de la administración rápida de un AE que alcance con rapidez una concentración terapéutica exige seleccionar un fármaco administrable por vía intravenosa. En los pacientes epilépticos que han recibido un AE antes del ingreso es razonable administrar un bolo i.v. de ese mismo AE, si está disponible, antes de administrar otro fármaco distinto. Ello puede incluir bolos adicionales que generen concentraciones del AE más altas de lo normal a fin de lograr la respuesta terapéutica deseada, es decir, el cese de la actividad epiléptica.

## Tratamiento del EE refractario

En la mayoría de los casos de EE, el EEG continuo (EEGc) y/o la exploración física determinarán la persistencia del EE tras la administración del tratamiento inicial de emergencia y el tratamiento de control posterior. En este caso, el paciente presenta un EER y se recomienda comenzar a administrar inmediatamente otros fármacos. La principal decisión en este momento consiste en optar por repetir un bolo del AE de control urgente o en administrar inmediatamente otros antiepilépticos. No existe un periodo de observación bien definido que se considere seguro y tampoco existen datos que sugieran que una espera atenta resulte más segura que iniciar un tratamiento más radical. En estas directrices recomendamos proceder inmediatamente con el tratamiento adicional, junto con el tratamiento intensivo descrito en la Tabla 5.

**Tabla 7** Administración intermitente de fármacos en el EE

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

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

Llegados a este punto, si los bolos intermitentes no consiguen controlar el EE, se recomienda suministrar los AE en una infusión continua para suprimir las crisis. No obstante, el uso del valproato sódico, levetiracetam y fenitoína/fosfenitoína en bolos intermitentes también puede ser una opción si no se han administrado antes, sobre todo en los pacientes con EENC que presentan estabilidad hemodinámica y no precisan intubación. Se deben administrar dosis en bolo del mismo AE escogido para la infusión continua, dosis que podrán ser repetidas para tratar los EE surgidos durante el tratamiento, además de comenzar la infusión continua. Si la primera infusión continua o el AE escogido para tratar el EER fracasan, se recomienda cambiar a otra infusión continua o comenzar con otro fármaco de la lista indicada arriba.

Los AE más recomendados para el uso en infusión continua son: midazolam, propofol y pentobarbital; en algunos países, también se utiliza el tiopental. Los pormenores sobre la posología de estos fármacos se analizan en

**Tabla 8** Recomendaciones posológicas para el EER

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

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

Tabla 8. En estos momentos no existen suficientes datos para saber si el fármaco preferido debe ser midazolam, propofol o pentobarbital [3, 171]. El propofol es una opción, pero conviene tener en cuenta su perfil de seguridad, ya que puede causar el síndrome de infusión de propofol. De los otros dos compuestos, el midazolam puede causar menos hipotensión puesto que no contiene propilenglicol como disolvente y puede ser el más idóneo en ciertos cuadros clínicos. El pentobarbital podría llegar a controlar con más rapidez el EER que el midazolam, pero puede causar más efectos adversos [63]. El uso de AE en infusión continua requiere con frecuencia ventilación asistida y monitorización cardiovascular. También puede ser necesaria la administración de vasopresores, debido a la aparición de hipotensión o depresión cardiopulmonar vinculada con estos fármacos [172].

#### *Intensidad y duración del tratamiento del EER*

A día de hoy no existen datos que avalen un régimen terapéutico estandarizado según la intensidad y la duración del EER.

La intensidad del tratamiento la dicta normalmente el EEGc, siendo el objetivo terapéutico el cese de las crisis electroencefalográficas o del patrón de brote-supresión. Los escasos datos disponibles, indican que la actividad EEG de fondo no predice el control de la crisis [27, 156]. Se recomienda que sean los datos del EEGc, y no las concentraciones en suero de los fármacos, los que orienten el tratamiento.

Se desconoce cuál es la duración más adecuada para el control electroencefalográfico durante las crisis en los pacientes con EER, ya que existen pocos datos que indiquen la duración que debe tener el tratamiento para mantener el control. Normalmente el control de las crisis electroencefalográficas se mantiene durante 24-48 h, y después se procede a la retirada gradual del AE en infusión continua. Los pacientes pueden sufrir un EER recurrente tras la retirada inicial del AE en infusión continua, lo que exige volver a administrar dosis iguales o mayores del mismo durante más tiempo, en ocasiones acompañado de otro fármaco.

**Tabla 9** Tratamientos alternativos del EER

	Número de artículos relacionados con el tratamiento del EER	Serie de casos $n > 3$	Comentarios	Referencias
<b>Farmacológicos</b>				
Ketamina	9	2	Goteo intravenoso, neurotoxicidad potencial	[178, 179]
Corticosteroides	16	2	Encefalitis de Rasmussen, encefalopatía de Hashimoto	[180, 181]
Anestésicos inhalados	19	2	Alta tasa de complicaciones /morbilidad	[182, 183]
Inmunomodulación (IVIG o PE)	3	1	Encefalitis de Rasmussen, EPC	[181]
<b>No farmacológicos</b>				
Estimulación vagal	8	2	Epilepsia catastrófica en lactantes	[184, 185]
Dieta cetógena	20	3	Síndrome de Landau-Kleffner, pediátricos	[186-188]
Hipotermia	4	2	Casos aislados o series pequeñas	[189, 190]
Terapia electroconvulsiva	5	1	Casos aislados o series pequeñas	[191]
Estimulación magnética transcraneal	9	1	EPC en la mayoría de casos	[192]
Tratamiento quirúrgico	13	4	Utilizado casi siempre con éxito en pacientes pediátricos	[193-196]

*EPC* epilepsia parcial continua

Como corolario, no existe una duración definida para el control electroencefalográfico de las crisis ni un "número de tentativas" para conseguirlo tras el cual el tratamiento se pueda considerar inútil. Los datos indican que los pacientes con EER pueden de ser tratados de forma eficaz durante semanas o meses, pasados los cuales es posible que se consiga una plena recuperación funcional. [40,64,65,68,173] Por consiguiente, la duración acumulada del tratamiento con AE en infusión continua no parece ser un indicador del pronóstico a largo plazo.

#### *Transición del tratamiento del EER por infusión continua al tratamiento de mantenimiento con AE*

No existen datos que sirvan de orientación para la transición del tratamiento por infusión continua al tratamiento de mantenimiento intermitente tras la remisión del EER. En general, los AE de mantenimiento se administran en dosis suficientes para mantener las concentraciones terapéuticas durante la retirada gradual de la infusión continua y después de esta. Las concentraciones terapéuticas pueden exceder las concentraciones diana publicadas de muchos AE y la posología debe personalizarse hasta lograr el control de las crisis y minimizar los efectos adversos. El éxito del régimen de mantenimiento depende del cuadro clínico, incluido el trazado del EEG, la causa del EE, las enfermedades sistémicas concurrentes y los perfiles de interacción medicamentosa. Los pacientes expuestos durante mucho tiempo al pentobarbital (o a infusiones prolongadas) corren el riesgo de sufrir crisis por retirada cuando las concentraciones de pentobarbital descienden, lo que puede precipitar un EER recurrente. Para evitar esta complicación se pueden administrar dosis altas de fenobarbital, que en algunos casos requieren

concentraciones > 100 mcg/ml, pero no existen datos que permitan avalar formalmente esta estrategia [138, 174].

### *Terapias alternativas para el EE refractario*

En cualquier caso el tratamiento intensivo debe proseguir hasta que el médico determine que es exitoso o inútil. Entre los pacientes con EER para los que es adecuado administrar un tratamiento prolongado se encuentran los pacientes jóvenes que presentaban un buen estado de salud antes de sufrir el trastorno, procesos patológicos autolimitados y ausencia de lesiones intracraneales que apunten a un mal pronóstico (p. ej. necrosis cortical laminar) [175-177].

Si bien existen numerosos casos anecdóticos publicados que citan intervenciones novedosas para tratar los EER, hasta hoy no existen ensayos aleatorizados ni datos convincentes que avalen la aplicación precoz de tales intervenciones. La Tabla 9 contiene otros fármacos alternativos y resume los datos disponibles acerca de su uso. Los facultativos deben conocer estas opciones y sopesar su uso en función del cuadro clínico del paciente.

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

### Circunstancias especiales

#### *Lesión cerebral anóxica*

El pronóstico del EE surgido tras una lesión por hipoxia o anoxia se ha considerado habitualmente malo, sobre todo en los pacientes que manifiestan un EE mioclónico. Con todo, la reciente incorporación de la hipotermia en las directrices de soporte vital cardíaco avanzado (SVCA) para tratar los paros cardíacos podría cambiar este pronóstico [197-201], aunque se precisan más datos para evaluar el papel de la hipotermia en la mejora del pronóstico en los pacientes que muestran tales síntomas tras una lesión hipóxica. Las convulsiones y el mioclono en el marco de la anoxia resultan controvertidas y un análisis exhaustivo de esta cuestión queda fuera del alcance de estas directrices.

#### *Embarazo*

El embarazo no entraña un aumento del riesgo de EE [202]. No existen datos referentes al uso de AE contra el EE durante el embarazo. Que el feto llegue a buen término depende del rápido control de las crisis maternas [203]. Durante la gestación suele aumentar el volumen de distribución y el aclaramiento de numerosos fármacos, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de administrar AE. Asimismo, las concentraciones de vitamina B6 pueden ser bajas y deben ser evaluadas. El lorazepam y la fosfenitoína son recomendables como tratamiento inicial de emergencia y el posterior tratamiento urgente de control [204]. No obstante, la exposición durante el primer trimestre a los AE, especialmente al valproato sódico, fenobarbital y fenitoína conlleva el riesgo de anomalías congénitas. Los datos procedentes de registros de embarazo recientes señalan un riesgo más reducido con algunos de los AE más nuevos [205]. Así pues, conviene tener en cuenta el levetiracetam para el EE. En las mujeres gestantes que sufren un EE conviene no olvidar la posibilidad de eclampsia, situación en la que la inducción del parto es el mejor tratamiento. En las embarazadas con convulsiones y eclampsia, el sulfato de magnesio se muestra superior a los medicamentos antiepilépticos como la fenitoína [206], pero puede ser necesaria la administración de otros AE. Si se opta por el tratamiento farmacológico, se debe instaurar la monitorización cardíaca continua del feto y tener a disposición asistencia obstétrica y el apoyo de una UCI pediátrica a fin de garantizar la seguridad de la madre y el niño.

## EE pediátrico

No existen indicios de que los niños respondan al tratamiento AE de modo distinto a los adultos. Sin embargo, las diferencias farmacocinéticas, el riesgo de acontecimientos adversos (p. ej. síndrome de infusión de propofol) y el tratamiento específico del síndrome deben tenerse en cuenta a fin de optimizar el tratamiento del EE. Los niños epilépticos de corta edad que sufren un EE deben recibir piridoxina i.v. si presentan convulsiones dependientes de piridoxina [207]. El uso del valproato sódico en los niños más pequeños (<2 años) suscita preocupación por el riesgo de hepatotoxicidad, especialmente en los afectados por un trastorno metabólico o mitocondrial. En varias series pediátricas se ha utilizado diazepam en infusión continua con dosis comprendidas entre 0.01 y 0.03 mcg/kg/min para controlar los EER, pero esta práctica no está muy extendida en la actualidad [142, 160, 208].

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas

1. El tratamiento del EE convulsivo debe iniciarse sin dilación y proseguir secuencialmente hasta detener las crisis clínicas (*recomendación fuerte, calidad alta*).
2. El tratamiento del EE debe iniciarse con rapidez y proseguir secuencialmente hasta detener las crisis electroencefalográficas (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
3. Los cuidados intensivos y la monitorización deben iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento de emergencia inicial y continuar hasta que el tratamiento se considere exitoso o inútil (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
4. Opciones de tratamiento
  - a. Como tratamiento de emergencia inicial deben administrarse benzodicepinas (*recomendación fuerte, calidad alta*).
    - i. El lorazepam es el fármaco de elección para la administración i.v. (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
    - ii. El midazolam es el fármaco de elección para la administración i.m. (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
    - iii. El diazepam rectal se puede administrar cuando no exista una vía i.v. y la administración i.m. del midazolam esté contraindicada (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
  - b. Las recomendaciones para el tratamiento AE urgente de control incluyen el uso de fosfenitoína/fenitoína, valproato sódico o levetiracetam por vía i.v. (*recomendación fuerte, calidad moderada*).
  - c. Las recomendaciones para el tratamiento del EE refractario consisten en la administración de AE en infusión continua, pero ello puede variar según la enfermedad subyacente del paciente (*recomendación fuerte, calidad baja*).
  - d. La dosis de AE en infusión continua para tratar el EER se debe ajustar para conseguir la supresión de las crisis electroencefalográficas o del patrón brote-supresión (*recomendación fuerte, calidad muy baja*).
  - e. En el EER se recomienda un período de 24-48 h de control electroencefalográfico antes de proceder a la retirada progresiva de la infusión continua de AE (*recomendación débil, calidad muy baja*).
  - f. Durante la transición de la infusión continua de AE en la EER, se sugiere utilizar AE de mantenimiento y monitorizar con EEGc la aparición de crisis recurrentes durante el periodo de ajuste de la dosis. Si el paciente está recibiendo tratamiento por un EER en un centro que no dispone de EEGc, considerar su traslado a otro centro que disponga del mismo (*recomendación fuerte, calidad muy baja*).
  - g. Si no se consigue detener las crisis pueden barajarse otros tratamientos alternativos, pero es recomendable reservar dichos tratamientos para pacientes que no respondan a los AE contra el EER y pensar en su traslado si no están siendo tratados por un equipo de UCI

especializado en el EE o no se dispone de control EEGc (*recomendación débil, calidad muy baja*).

## Monitorización EEG continua del EE

El tratamiento del EE en la UCI requiere normalmente el control EEGc para orientar el tratamiento. El presente apartado se centrará en los principales aspectos del EEGc, como las indicaciones, el momento y la duración de implantación y las especificaciones técnicas, así como los criterios de valoración definidos por el EEG.

Las indicaciones para el EEGc se resumen en la Tabla 10. Los principios orientadores para estas indicaciones son multifactoriales. En primer lugar, el EE a menudo no es convulsivo y aparece acompañado de signos clínicos de coma, que a su vez puede estar acompañado de signos motores sutiles tales como nistagmo, clono u opsoclonos [30, 80, 81]. Asimismo, las crisis no convulsivas y el EENC aparecen en un elevado porcentaje de pacientes con traumatismos craneoencefálicos, hemorragia intracraneal, septicemia, paro cardíaco o infección del SNC [25, 82, 209-215]. Los pacientes que presentan patrones periódicos además de patrones fluctuantes o semirrítmicos que no cumplen claramente los criterios EEG correspondientes a las crisis electroencefalográficas (conocidos como el continuo ictal-interictal) pueden ser susceptibles de tratamiento [80, 209, 216]. Con todo, todavía se debate si dichos patrones causan lesiones cerebrales adicionales y si justifican un tratamiento antiepiléptico intensivo. Estos problemas también existen en niños en coma [217] y con enfermedad crítica [218, 219]. En los pacientes tratados con una infusión continua de AE en los que gran parte o la totalidad de la actividad convulsiva remite, el EEGc constituye la única forma de saber si el tratamiento funciona. El uso conjunto de la monitorización por video y el EEGc en la UCI puede facilitar la interpretación del EEG y ayudar a evaluar la presencia de conductas clínicas que acompañan al EEG ictal. No obstante, hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios prospectivos que evalúen formalmente la eficacia de sumar el video al EEGc en el contexto del EE en la UCI.

El momento de aplicación, la duración y los elementos técnicos esenciales para el EEGc también son aspectos muy importantes en los pacientes con EE. Como se ha señalado anteriormente, la duración acumulada del EE influye en la mortalidad y en el desenlace neurológico, de ahí la necesidad de acelerar la implantación del EEGc [51]. El EEGc debe comenzar en la hora siguiente a la aparición del presunto EE en todos los pacientes. La duración de la monitorización EEGc debe durar como mínimo hasta 48 h después del ataque cerebral agudo en los pacientes comatosos [6, 209-211, 220] y hasta 24 h después del cese de las crisis electroencefalográficas o de los intentos para retirar los AE [6, 63, 210, 220]. Deben colocarse electrodos de EEG para comprobar las principales regiones del cerebro, y puede contemplarse la posibilidad de usar electrodos compatibles con la TC/RMN. [209, 214, 221, 222] Dada la complejidad de los registros EEGc en los pacientes con EENC, la persona que lea el EEG debe estar capacitada para interpretarlo, y debe poder analizar tanto la señal del EEG sin procesar como el trazado del EEG cuantitativo [209, 210, 214, 216]. No obstante, la logística necesaria para disponer de lectura continua y en tiempo real del EEG, especialmente al cabo de varias horas, no ha sido estudiada y es una posibilidad que no está disponible en todos los centros clínicos.

En los pacientes con EER, el seguimiento de los criterios de valoración definidos mediante EEG es crucial, puesto que en este punto la vasta mayoría de las crisis no son convulsivas. Los criterios de valoración son controvertidos y las opciones incluyen: patrón brote-supresión, supresión de fondo completa y supresión de las crisis. [27, 66, 223] Los criterios de valoración definidos por el EEGc se resumen en la Tabla 11.

## Resumen de la recomendaciones del EEGc

1. El uso del EEGc suele ser necesario para el tratamiento del EE (*recomendación fuerte, calidad muy baja*).
2. La *monitorización* EEG continua debe iniciarse durante la hora siguiente a la aparición del EE si se sospecha una crisis en curso (*recomendación fuerte, calidad baja*)

**Tabla 10** Indicaciones para el EEGc en el EE

Indicación	Justificación	Grado	Referencia
Crisis clínica o EE recientes sin retorno a la situación inicial > 10 min	Estado no convulsivo todavía activo a pesar del cese de la actividad motora 18-50 %	Clase I, nivel B	[30, 54, 80, 81]
Coma, incluido después de un paro cardíaco	Frecuentes crisis no convulsivas, 20-60 %	Clase I, nivel B	[25, 82, 209-215]
Actividad epileptiforme o descargas periódicas en los 30 min iniciales del EEG	Riesgo de crisis no convulsivas, 40-60 %	Clase I, nivel B	[80, 216]
Hemorragia intracraneal que incluye TBI, HSA, HIC	Frecuentes crisis no convulsivas, 20-35 %	Clase I, nivel B	[209-212, 214]
Presuntas crisis no convulsivas en pacientes con estado mental alterado	Frecuentes crisis no convulsivas, 10-30 %	Clase I, nivel B	[25, 211, 213]

EEG electroencefalograma; HIC hipertensión intracraneal; HSA hemorragia subaracnoidea; TBI traumatismo cerebral traumática

**Tabla 11** Criterios de valoración definidos mediante EEG continuo

Criterio de valoración definido mediante EEG	Justificación	Grado	Referencia
Cese de las crisis no convulsivas	Crisis no convulsivas recurrentes que provocan lesiones cerebrales y aumentar la mortalidad	Clase I, nivel B	[S1, 216, 223-226]
Actividad beta difusa	Verifica el efecto de los anestésicos	Clase IIb, nivel C	[S1, 214, 223]
Brote-supresión en intervalos de 8-20 s	Interrupción de la transmisión sináptica de la actividad eléctrica	Clase IIb, nivel C	[27, 66, 227]
Supresión completa en el EEG	Interrupción de la transmisión sináptica	Clase IIb, nivel C	[66, 227]

EEG electroencefalograma

3. La monitorización EEGc debe durar al menos 48 h en los pacientes comatosos para evaluar las crisis no convulsivas (*recomendación fuerte, calidad baja*).
4. La persona que lea el EEG en la UCI debe estar capacitada para interpretar el EEGc, esto es, ser capaz de analizar tanto la señal del EEG sin procesar como el trazado del EEG cuantitativo (*recomendación fuerte, calidad baja*).

## Perspectivas futuras

Actualmente sigue habiendo una carencia de datos científicos rigurosos que permitan definir un abordaje basado en la evidencia más exhaustivo en torno a los cuidados del paciente con EE en la unidad de cuidados intensivos neurológicos. El estado actual de la práctica clínica conjuga los escasos datos aportados por los ensayos clínicos sobre el tratamiento de primera y segunda línea en adultos con la experiencia clínica de los expertos para desarrollar abordajes terapéuticos individualizados basados en el método de "prueba y error". A pesar de los retos actuales, la futura atención de los pacientes con EE podrá mejorar por medio de un esfuerzo nacional e internacional pluridisciplinar para concienciar sobre los peligros del EE, el diseño de nuevos fármacos, el desarrollo de técnicas diagnósticas más rápidas y más fiables que incluyan algoritmos avanzados de monitorización, la creación de redes de investigación que empleen un lenguaje armonizado, y el examen sistemático de los resultados obtenidos por las pautas clínicas nacionales y los ensayos aleatorizados y controlados. Cada vez son más los datos que apuntan a que el EE es un estado dinámico y a que, por tanto, un tratamiento inadecuado o inexistente de este trastorno provoca cambios progresivos en los trazados EEG, convierte la actividad motora manifiesta en

una actividad sutil o incluso nula, exacerba la resistencia al tratamiento y agrava las consecuencias.

El hecho de que solo dos tercios de los pacientes con EE respondan al primer tratamiento [30] subraya la importancia de entender la fisiopatología que se esconde tras la resistencia al tratamiento con el fin de elaborar mejores intervenciones. Cada vez son más los datos que apuntan a que el aumento de la resistencia al tratamiento es en parte resultado de la progresiva alteración de la inhibición mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) [228, 229]. Goodkin et al. [228] y Naylor et al. [229] describieron de forma independiente la internalización de los receptores gabaérgicos en condiciones de excitabilidad prolongada [230, 231]. Gookin et al. [230, 231] describieron posteriormente que la internalización de los receptores gabaérgicos es específica de los receptores que contienen las subunidades beta 2/3 y gamma 2. Esta internalización reduce al parecer la respuesta a los fármacos gabaérgicos en el transcurso del EE prolongado. Asimismo, existen indicios de un aumento del número de receptores del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) en la membrana sináptica [229]. Estos cambios provocan un aumento de la sensibilidad frente a los neurotransmisores excitadores. Dichas observaciones indican varias posibles líneas de actuación para la elaboración de nuevos fármacos contra el EE refractario, incluida la identificación de antagonistas excitadores, otros agonistas inhibidores y de fármacos que puedan detener la internalización de los receptores gabaérgicos o la externalización de los receptores excitadores. Los bloqueadores de los canales NMDA, como la ketamina, han sido utilizados ocasionalmente en el EE refractario, pero los resultados han sido dispares y además pueden ocasionarse efectos adversos conductuales, como psicosis o incluso posible pérdida neuronal. Los antagonistas competitivos del NMDA que se unen al receptor de la glutamina podrían ser más eficaces para atajar la excitación, pero algunos de estos compuestos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica [232], aunque durante el EE dicha barrera puede romperse y posibilitar el acceso de fármacos que en otras condiciones no podrían franquearla [233]. Los antagonistas de los receptores NMDA han sido estudiados en el tratamiento del EE experimental, pero el uso de antagonistas competitivos de dichos receptores es hasta ahora inédito en el EE humano. No existen estudios de fármacos que inhiban la internalización de los receptores gabaérgicos o la externalización de los receptores excitadores. Permanece sin evaluar el papel de otros compuestos neuroprotectores.

Otro mecanismo que podría estar implicado en la aparición de las crisis y en su evolución a EE son las despolarizaciones corticales diseminadas (CSD) [234]. Las CSD son despolarizaciones en masa de neuronas que surgen espontáneamente en focos lesivos, causan la supresión de la actividad espontánea y se propagan a través de la sustancia gris a una velocidad de 1-5 mm/min. El uso de la electrocorticografía (ECoG) continua en pacientes quirúrgicos con hipertensión intracraneal, hemorragia subaracnoidea, traumatismo cerebral e ictus hemisférico maligno ha demostrado que las CSD (1) aparecen habitualmente en pacientes con lesiones cerebrales adquiridas, (2) pueden recurrir hasta dos semanas después de la lesión, (3) pueden provocar daños neuronales secundarios y (4) suelen adoptar un patrón de ondas repetitivas de despolarización, similar al estado epiléptico, que puede durar horas o días [235-238]. Un dato importante es que las crisis electroencefalográficas en los registros ECoG aparecen principalmente en pacientes que también manifiestan la CSD más común [239]. En estos pacientes, los patrones de la crisis epiléptica interactúan con la CSD tanto en el espacio como en el tiempo, apareciendo esta antes o después de crisis prolongadas. Estas actividades parecen ser distintas manifestaciones de hiperexcitabilidad, y las influencias recursivas (facilitadoras o inhibitorias) son probables y merecen ser estudiadas. La evolución temporal de la disfunción electrofisiológica evidenciada por la ECoG habla a favor de la monitorización EEG más prolongada, aunque la relación de la ECoG con los resultados EEG también requiere más estudio [240].

Además del desarrollo de fármacos más eficaces, el tratamiento del EE también mejorará gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas más rápidas y fiables. La técnica más avanzada

para diagnosticar el EE consiste hoy por hoy en inspeccionar visualmente la señal del EEG sin procesar y emitir un diagnóstico de EE porque el EEG “se parece al del EE”. Es obvio que el acierto de esta afirmación depende de la experiencia del especialista en electroencefalografía. Treiman et al. [241] describen una secuencia de cambios EEG progresivos durante el transcurso del EEGC. Si bien estos patrones han demostrado ser útiles para el estudio del EE en condiciones experimentales, ciertas cuestiones siguen siendo problemáticas. En lo que estos investigadores denominan “EEG de EE de estadio III”, caracterizado por descargas ictales continuas, con frecuencia el patrón morfológico resulta muy difícil de distinguir del EEG de la encefalopatía metabólica, especialmente cuando el patrón consiste en ondas trifásicas rítmicas generalizadas. Asimismo, no existe acuerdo unánime acerca de si el EEG del EE de estadio V (descargas epileptiformes periódicas sobre un fondo relativamente plano) es realmente un patrón ictal o el reflejo del extenso daño neuronal. Por último, un estudio sobre el EE no pudo verificar que esta secuencia aparezca realmente con fiabilidad en los seres humanos [242]. Se necesita, pues, una medida independiente de la “ictalidad” o una medida independiente de qué trazados EEG indican la existencia de daño neuronal y exigen un tratamiento intensivo. Los marcadores como la prolactina sérica [243] y la enolasa neuronal específica [244] carecen de la especificidad suficiente para servir como marcadores independientes del EE. Existen informes preliminares sobre el uso del análisis dinámico no lineal del EEG como instrumento para identificar características exclusivas del EE que están en fase de desarrollo y que podrían ser útiles para el diagnóstico de este trastorno [245]. Estas técnicas también podrían ser útiles para la monitorización de los pacientes con EE en la UCI. El desarrollo de algoritmos de alta velocidad (mediante el análisis EEG cuantitativo) para el diagnóstico EEG del EE con un alto grado de sensibilidad y especificidad deberían hacer posible el diagnóstico rápido, incluso en zonas remotas que no disponen de acceso inmediato a especialistas en electroencefalografía, lo cual permitiría instaurar antes el tratamiento y mejorar las posibilidades de éxito.

Un primer paso importante para estudiar los nuevos fármacos y las nuevas técnicas de diagnóstico sería contar con una terminología EEG armonizada, aceptada por una red de centros médicos cooperantes. Esta terminología ya se ha propuesto, pero para ser efectiva tendría que aceptarse de forma generalizada, porque la ambigüedad en la terminología entorpece las iniciativas de colaboración [246]. En estos momentos un consorcio de centros especializados en la monitorización EEGC de pacientes críticos está desarrollando una base de datos multicéntrica que utiliza la terminología EEG estandarizada propuesta para explorar las relaciones entre diversos trazados EEG, crisis epilépticas y desenlaces. Un taller de trabajo patrocinado por la NIH sobre terminología del EE y definiciones operacionales también constituiría un fundamento importante para el ulterior desarrollo de pautas clínicas o ensayos aleatorizados y controlados. Solo con una organización de este tipo podrán analizarse de forma rigurosa los avances importantes (analíticos o clínicos) que vayan realizándose a fin de determinar su auténtico valor.

**Agradecimientos** El Comité desea manifestar su reconocimiento y gratitud a los siguientes expertos que revisaron las recomendaciones iniciales del Comité y propusieron enmiendas que fueron incorporadas en la guía final (por orden alfabético): Aaron Cook, Jeffrey Frank, Jennifer Fugate, Kathleen Hubner, Andrew Kofke, Andreas H. Kramer, Marek Mirski, Andrea Rossetti, Robert Silbergleit y Panayiotis N. Varelas.