

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Manejo del estado epiléptico en urgencias de pediatría

Autora:
Jara Esperanza Sauqué Giménez
Directora:
Yordana Acedo Alonso

© 2022, Jara Esperanza Sauqué Giménez

Cruces-Barakaldo, a 27 de abril de 2022

RESUMEN

Con el objetivo de establecer cuáles son los fármacos de elección para el tratamiento de primera y de segunda línea del estado epiléptico en urgencias de pediatría, se lleva a cabo una revisión bibliográfica, realizando una búsqueda en las principales bases de datos (PubMed, Cochrane) siguiendo las directrices PRISMA. Se incluyen ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis relacionados con el manejo del estado epiléptico en niños. Se obtienen un total de 67 estudios, de los cuales, tras la lectura del resumen y el texto completo, se seleccionan finalmente 21.

Las benzodiacepinas son el fármaco de elección para el tratamiento de primera línea. Tanto el diazepam como el midazolam intravenoso son opciones válidas y seguras en nuestro medio. En los casos en los que no se disponga de acceso vascular, el midazolam intramuscular es el fármaco de elección. En cuanto al estatus refractario a benzodiacepinas, tanto la fenitoína, como el valproico y el levetiracetam ofrecen datos de eficacia similares con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, las ventajas a la hora de generalizar su uso sitúan al levetiracetam como primera opción.

Palabras clave: estado epiléptico, fármacos, tratamiento, niños, adolescentes, urgencias.

ÍNDICE

RESUMEN

1.	INTRODUCCIÓN.....	pág.1
1.1.	DEFINICIÓN.....	pág.1
1.2.	CLASIFICACIÓN.....	pág.2
1.3.	ETAPAS.....	pág.3
1.4.	EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO.....	pág.4
1.5.	FISIOPATOLOGÍA.....	pág.5
1.6.	TRATAMIENTO.....	pág.6
	1.6.1. Medidas generales.....	pág.6
	1.6.2. Medidas farmacológicas.....	pág.7
	1.6.2.1. Tratamiento de primera línea.....	pág.8
	1.6.2.2. Tratamiento de segunda línea.....	pág.9
1.7.	EVIDENCIA DE EL MANEJO DEL EE HASTA EL MOMENTO.....	pág.13
1.8.	OBJETIVO DE ESTUDIO.....	pág.14
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	pág.14
2.1.	DISEÑO.....	pág.14
2.2.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	pág.14
2.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	pág.15
2.4.	EXTRACCIÓN DE DATOS.....	pág.16
2.5.	ANÁLISIS DE DATOS.....	pág.17
3.	RESULTADOS.....	pág.21

3.1.	¿QUÉ BENZODIACEPINA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ES MÁS ADECUADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL ESTADO CONVULSIVO PEDIÁTRICO EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA?.....	pág.21
3.1.1.	Benzodiazepinas de acción larga por vía intravenosa.....	pág.21
3.1.2.	Benzodiazepinas de acción corta (cualquier vía) vs acción larga (cualquier vía).....	pág.22
3.1.3.	Estudios centrados en comparativas de benzodiazepinas no intravenosas.....	pág.25
3.2.	¿QUÉ TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA ES MÁS EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTADO CONVULSIVO ESTABLECIDO EN NIÑOS?.....	pág.25
3.2.1.	Ácido Valproico como tratamiento de segunda línea.....	pág.25
3.2.2.	Levetiracetam como tratamiento de segunda línea.....	pág.26
3.2.3.	Comparativas entre Levetiracetam, fosfenitoína y valproato.....	pág.29
4.	DISCUSIÓN	pág.31
4.1.	¿QUÉ BENZODIACEPINA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ES MÁS ADECUADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL ESTADO CONVULSIVO PEDIÁTRICO EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA?.....	pág.31
4.2.	¿QUÉ TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA ES MÁS EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTADO CONVULSIVO ESTABLECIDO EN NIÑOS?.....	pág.33
4.3.	LIMITACIONES.....	pág.35

4.4. PROPUESTA DE ALGORITMO TERAPÉUTICO UNIVERSAL DEL EE PARA URGENCIAS DE PEDIATRÍA.....	pág.36
5. CONCLUSIONES.....	pág.37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.38
7. ANEXO.....	pág.44

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

El estado epiléptico (EE) es una de las emergencias neurológicas más comunes en la infancia y es una causa importante de morbilidad, mortalidad y carga económica (1). Requiere un tratamiento inmediato porque puede acarrear la muerte o condicionar una morbilidad significativa.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió en un principio el estado epiléptico como toda aquella crisis comicial que persiste por un tiempo prolongado (30'), o distintas crisis que se repiten, de modo que no existe recuperación completa de la consciencia entre las mismas (2). La razón detrás de esta definición fue que la lesión neuronal irreversible suele ocurrir a los 30 minutos de actividad convulsiva. Sin embargo, esta definición sólo hace referencia al estado epiléptico generalizado, dejando de lado al resto de tipos de EE.

Por este motivo, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 2015 propone una nueva definición que abarque todos los tipos de EE, basándose en su fisiopatología y teniendo en cuenta la necesidad de abordar los diferentes tiempos para la toma de decisiones del tratamiento. La ILAE define EE como: *“Una condición que resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo t1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto de tiempo t2), que incluyen muerte neuronal, lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones.”* (3). En general, el punto de tiempo t1 es el momento en cual debe iniciarse el tratamiento, que es 5 minutos para las convulsiones generalizadas tónico-clónicas y a los 10 minutos para las convulsiones focales. El punto t2 marca el tiempo de actividad convulsiva en curso más allá de la cual existe riesgo de consecuencias a largo plazo, que es 30 minutos para convulsiones generalizadas tónico-clónicas y 60 minutos para EE focal (**Figura 1**).

El uso de esta definición conceptual y con dos puntos temporales operativos (t1 y t2), permite saber cómo de necesario es un tratamiento precoz (comenzando en 5-10 min según el tipo de EE) para poder reducir la morbi-mortalidad asociada.

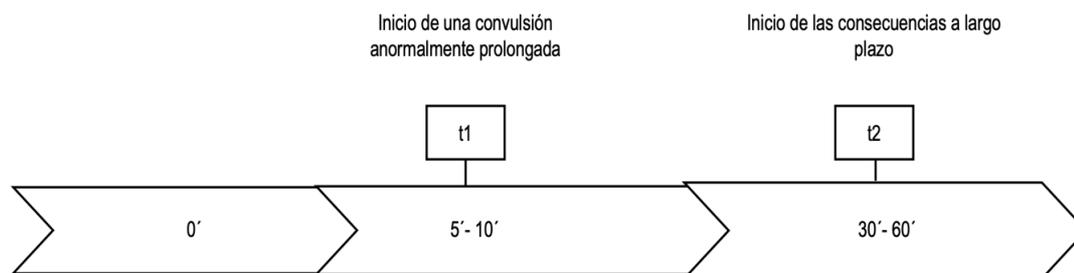


Figura 1. Representación de la definición conceptual de Estado Epiléptico según ILAE 2015

1.2. CLASIFICACIÓN

La clasificación heterogénea del EE que propuso la ILAE en 2015, se basa en cuatro ejes: la edad, la etiología, la semiología de las convulsiones y las características electroencefalográficas (3). Idealmente, se debería clasificar a cada paciente siguiendo cada uno de los cuatro ejes. Sin embargo, esta clasificación puede resultar poco útil en la práctica clínica en urgencias por lo que la clasificación más usada suele ser la basada en las características de las crisis, si son focales o generalizadas y si tienen o no actividad motora.

En 2010 la ILAE definió focal como *“aquella originada en redes limitadas a un hemisferio”* (4). Para los EE focales, el nivel de conciencia puede ser incluido en el tipo de EE. Un estatus focal con conciencia preservada corresponde al término “parcial simple” y con conciencia alterada corresponde al término “parcial compleja”. A su vez, las crisis focales se diferencian en función de la presencia de actividad motora al inicio.

Los EE generalizados desde el inicio se definieron como *“aquellos originados en un punto, que rápidamente involucran redes distribuidas bilateralmente”* (4). Están divididas en crisis motoras (EEC) (convulsivas) y no motoras (EENC) (no convulsivas o ausencias). Al igual que ocurre con las focales, los EE generalizados se subdividen según el primer signo o síntoma más prominente de la crisis. El EE convulsivo generalizado (EECG) podemos subclasificarlo en: tónico-clónico, tónico, clónico, mioclónico, mioclónico tónico-clónico, mioclónico atónico, atónico o espasmo

epiléptico. Por otro lado, el EE no convulsivo generalizado se subdivide en ausencias: típica, atípica, mioclónica o mioclonía palpebral.

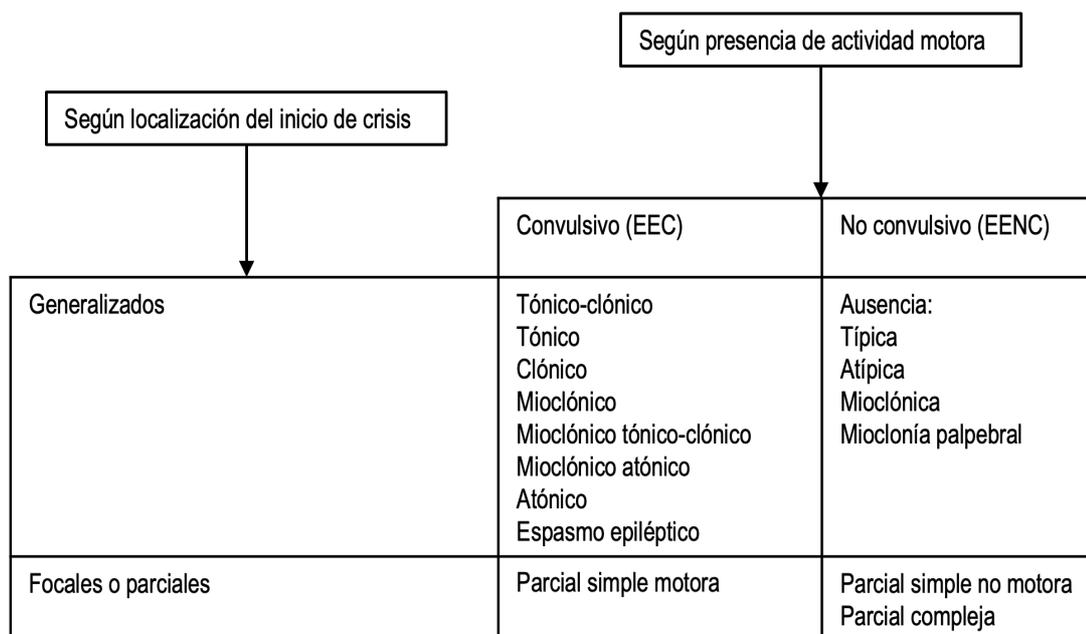


Figura 2. Clasificación EE según localización de inicio de crisis y actividad motora.

1.3. ETAPAS

Según la respuesta al tratamiento medicamentoso, se distinguen diferentes etapas para el EE: temprana, establecida, refractaria y súper refractaria. La actividad convulsiva que persiste durante más de 5' se considera EE precoz o fase temprana. Es en este estadio en el que se debe administrar el tratamiento de primera línea. El fracaso del tratamiento de primera línea o la persistencia de la convulsión por más de 10' indica la presencia de EE establecido (EEE), así como la necesidad de iniciar tratamiento de segunda línea. El EE refractario indica el fracaso del tratamiento de segunda línea y el mantenimiento de la actividad convulsiva continua o convulsiones recurrentes sin recuperación de la conciencia pasados 30 min. Por último, si el EE continúa o recurre 24h o más, después de la terapia anestésica, la condición del paciente se considera superrefractaria (5).

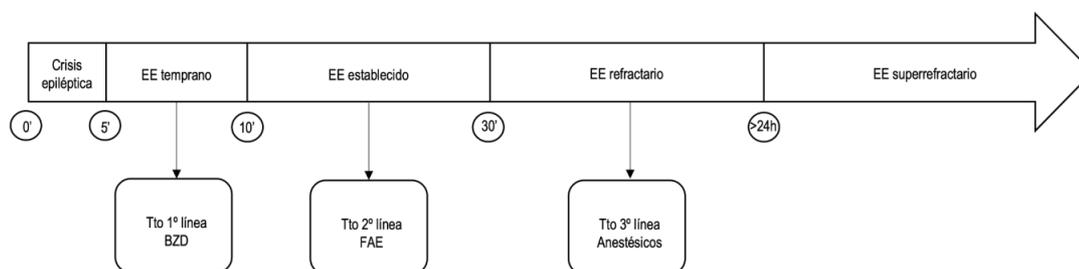


Figura 3. Etapas del EE según tiempo y tratamiento.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Del mismo modo que ocurre con las crisis epilépticas, los EE son más frecuentes en la población infantil y en ancianos. De hecho, es una de las emergencias neurológicas pediátricas más comunes, con una incidencia de 17 a 38 episodios por cada 100 000 niños al año a nivel global. En nuestro medio, existe una incidencia inferior a la global con 16 casos cada 100 000 niños/año (6). La incidencia del EE en pediatría es edad-dependiente. Estas incidencias llegan a ser más altas durante el primer año de vida, alcanzando cifras de 135 a 156 episodios por cada 100 000 pacientes, disminuyendo dicha incidencia a medida que aumenta la edad (7). La mortalidad es baja (3-9% a los 30 días y 7% a largo plazo) o casi nula en nuestro medio (6), pero la morbilidad, incluyendo la neurodiscapacidad, las dificultades de aprendizaje, la epilepsia de novo y la epilepsia resistente a los medicamentos, podría llegar al 22% (8-9). Sin embargo, esta morbilidad a largo plazo, parece estar relacionada más con la patología subyacente que con el propio estado epiléptico (6). De cualquier forma, cuanto mayor sea la duración del estado epiléptico convulsivo, más difícil será terminarlo y mayor será el riesgo de morbilidad.

Estas incidencias más altas durante el primer año de vida se deben a que el EE febril es la causa más común y se da más frecuentemente en niños de 6 meses a 6 años. Representa el 5% de todas las convulsiones febriles y corresponde a una cuarta parte de todos los episodios de EE infantil. Además, dos tercios de los EE que les suceden a niños de 1 a 2 años son producidos por un EE febril. Aunque sea común, el EE febril

debe ser un diagnóstico de exclusión, ya que se debe pensar en otras etiologías que también cursen con fiebre, como las infecciones del sistema nervioso central.

Entre los niños con un diagnóstico de epilepsia previo, el incumplimiento en la toma de la medicación es una causa habitual de EE. Por este motivo, en los niños con epilepsia preexistente que toman tratamiento, se debe valorar la obtención de niveles séricos de dicha medicación para excluir su origen.

Las anomalías metabólicas como la hipoglucemia o hiperglucemia, o anomalías electrolíticas como la hiponatremia o la hipocalcemia pueden desempeñar un papel en el EE pediátrico. Estas alteraciones se han notificado en el 6% de los niños con EE (7), por ello, se debe obtener la glucemia en todos los niños con EE y valorar una determinación de los electrolitos, especialmente, en los más pequeños.

Otras posibles causas a descartar en función de la historia clínica serían: las intoxicaciones, las lesiones traumáticas cerebrales o lesiones vasculares como, un accidente cerebrovascular isquémico arterial o una trombosis venosa central del seno.

Por último, existen causas remotas sintomáticas, como una lesión previa oculta del SNC, una displasia cortical o malformaciones vasculares (en ausencia de hemorragia aguda), que también pueden presentarse como EE. Sin embargo, como estas causas no son reversibles a corto plazo, se debe continuar su evaluación fuera de urgencias. Del mismo modo sucede con otras etiologías sintomáticas agudas, como las patologías autoinmunes del SNC, las cuales pueden requerir pruebas serológicas específicas para identificarlas después de que el paciente haya salido de urgencias.

1.5. FISIOPATOLOGÍA

El elemento clave para el desarrollo del EE es el desequilibrio existente entre la excitabilidad e inhibición neuronal. Esta alteración del equilibrio da lugar a una hiperexcitación de las poblaciones neuronales y, por tanto, a la perpetuación del estado convulsivo (10).

El principal neurotransmisor inhibitorio es el ácido γ -aminobutírico (GABA). Los receptores para GABA pueden ser inotrópicos (GABA A) con localización postsináptica, y metabotrópicos (GABA B) localizados en la membrana presináptica.

Los receptores GABA A son permeables al ion Cl^- y su activación produce una hiperpolarización de la membrana neuronal e inhibe el potencial de acción, siendo los responsables de la finalización fisiológica de una convulsión. Los receptores GABA B por su localización presináptica inducen una reducción en la liberación de neurotransmisores.

Por otro lado, el neurotransmisor excitatorio más importante del SNC es el glutamato. Los receptores de glutamato tienen dos componentes de corriente excitatoria postsináptica: uno rápido, mediado por los receptores AMPA y kainato, y uno lento mediado por el receptor NMDA, que tarda más en abrirse y dura más tiempo abierto. Los NMDA, son los receptores que mayor afinidad tienen por el glutamato. Cuando no existe potencial de acción, los receptores son bloqueados por el Mg^+ . En cambio, durante la actividad convulsiva, se produce una despolarización de la membrana y una posterior entrada de Ca^+ a la neurona. Se ha visto, que este flujo de Ca^+ mantenido es el responsable del daño y muerte neuronal (11).

Por tanto, lo que ocurre en la instauración del EE es una activación excesiva de los receptores NMDA glutamatérgicos y una disminución de actividad inhibitoria mediada por el receptor GABAérgico. Tras 5-10 minutos del inicio de EE, se ha visto que hay una endocitosis sináptica y, por tanto, una disminución progresiva de los receptores GABA A, así como, un aumento progresivo de los receptores NMDA funcionalmente activos en la membrana postsináptica (12). Estos cambios pueden explicar la farmacorresistencia progresiva a los moduladores alostéricos del receptor GABA A (benzodiazepinas: BDZ) y la farmacosensibilidad progresiva a los antagonistas de NMDA (FAE: fármacos antiepilépticos).

Todo lo mencionado anteriormente, tiene diferentes implicaciones terapéuticas: 1) La respuesta a los fármacos anticonvulsivos varía con el tiempo, 2) El tratamiento benzodiazepínico del EE debe ser precoz para evitar la pérdida de receptores GABA A y la farmacorresistencia, 3) Un cambio oportuno al segundo escalón terapéutico con un FAE antagonista de NMDA mejora el éxito del tratamiento (13).

1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento del estado epiléptico debe ser planteado de forma integral, atendiendo al paciente en cada fase de la crisis con medidas específicas.

1.6.1. Medidas Generales

Al igual que con cualquier paciente en estado crítico, los primeros pasos en el manejo deben ser la evaluación de los signos vitales, las vías respiratorias, la respiración, la circulación, el estado neurológico y la exposición (ABCDE).

Vía aérea (A: Airway): es esencial mantener una vía aérea permeable durante todas las etapas del tratamiento. Primero comenzando con maniobras no invasivas (lateralización de la cabeza para evitar broncoaspiración o inclinación del mentón), y si fuera necesario continuar con medidas más invasivas (aspiración de las secreciones, cánula de Guedel, o intubación endotraqueal si depresión respiratoria mantenida).

Respiración (B: Breathing): en todo paciente se debe monitorizar continuamente la respiración y la SpO₂ y proporcionar oxigenoterapia. Si con oxigenoterapia no fuera suficiente, se debe instaurar presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) o ventilación invasiva precedida de intubación endotraqueal.

Circulación (C: Circulation): es preciso monitorizar de forma continuada la frecuencia cardíaca y la presión arterial, asegurar un acceso intravenoso y abordar cualquier inestabilidad hemodinámica.

Estado neurológico (D: Disability): se tiene que realizar una exploración neurológica completa, prestando especial atención a alteraciones focales, ya que en caso de su existencia se tendrá que valorar la realización de una prueba de imagen. Se debe medir la glucemia, en caso de hipoglucemia se administrará suero glucosado al 10% IV a un ritmo de 2-3 ml/ minuto.

Exposición (E: Exposure): así mismo, hay que comprobar la existencia o no de exantemas, hematomas, signos de sepsis o traumatismos.

La revaloración se deberá realizar, al menos tras la instauración de cualquier medicación, cada 5 minutos mientras continúen las convulsiones o cada 15 minutos desde la terminación de la actividad convulsiva hasta la recuperación completa de la consciencia.

1.6.2. Medidas farmacológicas

1.6.2.1. Tratamiento de primera línea

Las BDZ son el fármaco de primera elección en el tratamiento del EE y logran el cese de las convulsiones hasta en un 80% de los pacientes (14). Se unen a los receptores GABA A, aumentando la frecuencia de apertura del canal en el receptor, con el consiguiente aumento de la conductancia del cloruro y la hiperpolarización neuronal. Esto conduce a una mayor neurotransmisión inhibitoria y a una acción antiepiléptica (15). Como efectos adversos destacan la somnolencia, sedación, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, náuseas y vómitos. Las BDZ están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática y respiratoria grave. Además, se debe tener precaución con aquellos pacientes que padezcan una insuficiencia renal grave, en cuyo caso se deberá ajustar la dosis. Lorazepam, midazolam y diazepam son las BDZ más utilizadas para esta indicación (**Tabla 1**).

Lorazepam (LOR): se trata de una BDZ de vida media intermedia que se puede administrar por vía intravenosa (IV) o intranasal (IN), aunque la mayor parte de la evidencia hasta el momento habla únicamente de la vía IV. Tiene un inicio de acción prolongado, y además es poco lipofílico; por tanto, no presenta una distribución rápida en los tejidos periféricos y actúa durante más tiempo (16). La dosis recomendada de LOR es 0,1 mg/kg IV (a una velocidad de hasta 2 mg/min) hasta una dosis máxima de 2-4 mg (17). Cabe destacar que la vía intravenosa no está comercializada en España.

Midazolam (MDZ): es una BDZ de vida media corta soluble en agua. A un pH fisiológico, el MDZ sufre un cambio conformacional para volverse lipofílico. Esta propiedad permite que el MDZ se pueda administrar por múltiples vías, intramuscular (IM), intranasal (IN) o bucal (16). La dosis recomendada de MDZ IN o bucal es de 0,2 a 0,3 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg, y de MDZ IV: 0,05-0,15 mg/kg dosis máxima de 10 mg (18).

Diazepam (DZP): es una BDZ de vida media larga altamente lipofílica que ingresa rápidamente al cerebro, y que se redistribuye rápidamente también en los tejidos periféricos. Esta propiedad farmacocinética es responsable de su rápido efecto anticonvulsivo a pesar de su vida media de eliminación más larga. Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular o rectal (16). La dosis recomendada para la vía intravenosa es un bolo de 0.1 a 0.3 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg, y para la vía rectal varía de 0,2 a 0,5 mg/kg según la edad (18-19).

1.6.2.2. Tratamiento de segunda línea

Después de la terapia inicial con BDZ, la siguiente fase del manejo es una dosis de carga intravenosa de un fármaco anticonvulsivo con otro mecanismo de acción diferente al de las BDZ (**Tabla 2**). Esta segunda fase debe comenzar cuando la duración de las convulsiones alcance los 10-20 minutos, y no debe prorrogarse más allá de los 40 minutos, exista o no respuesta al tratamiento. Existen dos objetivos para esta fase del tratamiento: poner fin a la actividad convulsiva en curso y conseguir rápidamente concentraciones séricas terapéuticas de un anticonvulsivo para el control de las convulsiones y finalización del EE.

Fenobarbital (PHB): fue el principal agente utilizado para el tratamiento del estado epiléptico hasta la década de 1970. (7). Aunque es muy eficaz, el perfil de seguridad desfavorable del PHB restringe su uso (16). Actualmente su uso está limitado a neonatos y a EE febril. Se debe administrar en una dosis de carga de 20 mg/kg IV (máximo 300 mg) con velocidad de inyección de 60 mg/min y se puede repetir a 5-10 mg/kg/dosis a los 10-20 minutos, sin superar una dosis total de 40 mg/kg (18).

Fenitoína/Fosfenitoína (PHT): la fenitoína reemplazó al PHB, por su eficacia y ausencia de efectos adversos como sedación o depresión respiratoria, y se convirtió en el fármaco más utilizado para el tratamiento de EE refractario a BDZ en la década de los 90. No está indicado en EENC o crisis mioclónicas. Su lugar de acción primario radica en la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad anticonvulsivo. Estabiliza la forma inactiva de los canales de sodio bloqueados por voltaje y, por lo tanto, limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción. Además, posee una potente acción antiarrítmica cardíaca debida a la estabilización de las células del miocardio. Se deposita rápidamente en el cerebro debido a su

solubilidad en lípidos, alcanzando concentraciones máximas cerebrales en 10-30 minutos. Una ventaja particular del fármaco es que no es tan depresivo como otros FAE intravenosos. Es sólo ligeramente soluble a un pH de 7 o menos, pero aumenta notablemente a valores de pH más altos. Por lo tanto, la PHT parenteral se formula en un vehículo acuoso que consiste en propilenglicol al 40 % y etanol al 10 % con un pH de 12. Esto puede producir sensaciones de dolor, ardor o picazón y tromboflebitis en el lugar de la infusión. El síndrome del guante morado es una complicación potencialmente grave con una fisiopatología desconocida. También puede causar complicaciones cardiovasculares como hipotensión, arritmia, o fibrilación ventricular (16). La FDA (Food and Drugs Administration) la categoriza como fármaco RE (riesgo en embarazo) tipo D, lo cual la contraindica en mujeres o niñas en edad fértil por su efecto teratógeno. La FDA también la clasifica como IARC 2B (posibilidad de ser carcinógeno). Por este motivo, se debe administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y protección respiratoria si hay posibilidad de inhalación (20). En los niños pequeños, la dosis intravenosa inicial debe ser de 10 a 20 mg/kg, administrada en bolo lento durante 20 minutos bajo control de electrocardiograma y control de la presión arterial (18).

La fosfenitoína es un éster de fosfato disódico hidrosoluble de la PHT que se convierte en PHT en el plasma. Se desarrolló para eliminar la escasa solubilidad acuosa y las propiedades irritantes de la PHT IV. Alcanza concentraciones plasmáticas de PHT similares a las obtenidas con la PHT oral e IV. En contraste con la PHT tiene diferentes ventajas: no requiere el excipiente propilenglicol, tiene menos riesgo de hipotensión y arritmia cardíaca, no provoca reacción de extravasación grave o síndrome del guante morado, y puede administrarse por vía intramuscular cuando el acceso intravenoso no está disponible (16).

Ácido Valproico (VPA): El ácido valproico (o su sal sódica, el valproato) es el FAE prescrito con más frecuencia en todo el mundo (21). Su mecanismo de acción consiste en la modulación de los canales de sodio y calcio junto con la activación del receptor GABA. Se une en gran medida a proteínas plasmáticas (>90 %) y se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y beta-oxidación (16). Su vida media es de 8 a 20 h en pacientes mayores de 10 años, y aquellos menores de diez años tienen un aclaramiento superior al 50%. Tiene un amplio espectro de eficacia, contra todos los

tipos de convulsiones, una administración IV rápida y una incidencia de eventos adversos baja (<10%). Los efectos adversos que aparecen con más frecuencia son mareos, trombocitopenia e hipotensión leve. Destaca su buena tolerabilidad cardiovascular y respiratoria. El riesgo más grave se relaciona con la posibilidad de presentar una encefalopatía aguda, que muchas veces se relaciona con anomalías hepáticas, hiperamonemia o pancreatitis (16). Está contraindicado en niños menores de 2-3 años, pacientes con hepatopatías o metabolopatías, y en mujeres o niñas de edad fértil que se puedan quedar embarazadas, por su efecto teratógico (22). En cuanto a la posología, se debe administrar entre 20-40 mg/kg/dosis IV en 5 min (21).

Levetiracetam (LEV): es un fármaco eficaz y bien tolerado con un amplio espectro de eficacia contra todos los tipos de convulsiones y un bajo potencial de interacciones debido al metabolismo hepático mínimo y la baja unión a proteínas plasmáticas (<10 %) (16). Tiene un mecanismo de acción todavía desconocido, pero se sabe que está relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la exocitosis de los neurotransmisores presinápticos. Además, inhibe canales de calcio intraneuronales activados por alto voltaje y revierte la inhibición de moduladores alostéricos negativos de GABA y glicina (23). El perfil de seguridad de LEV es favorable, con una tasa muy baja de efectos adversos informados (más a menudo somnolencia y sedación, y rara vez agitación y trombocitopenia) (16). Además, también tiene buena tolerancia cardiovascular y respiratoria. La dosis intravenosa de carga recomendada es 30-60 mg/kg (máx 4000 mg) administrada en 10-15 minutos, seguido de 25-30 mg/ kg cada 12 horas de mantenimiento (24).

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de primera línea del EE

Fármaco	Mecanismo de Acción	Ventajas	Efectos adversos	Dosis
Lorazepam (LOR)	Facilita la unión GABA con su receptor, e incrementa su actividad inhibitoria	Distribución lenta a tejidos periféricos, actúa durante más tiempo	Sedación, somnolencia, confusión, depresión, mareos, ataxia	0,1 mg/kg IV (a una velocidad de hasta 2 mg/min) hasta una dosis máxima de 2-4 mg
Midazolam (MDZ)	Facilita la unión GABA con su receptor, e incrementa su actividad inhibitoria	Soluble en agua y lipofílico, lo cual permite múltiples vías de administración (IN, bucal, IM, IV)	sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, actividad similar a convulsiones, náuseas y vómitos, hipotensión o taquicardia	IN o bucal: 0,2-0,3 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg IV: 0,05-0,15 mg/kg dosis máxima de 10 mg
Diazepam (DZP)	Facilita la unión GABA con su receptor, e incrementa su actividad inhibitoria	Rápido efecto anticonvulsivo por su rápida distribución en tejidos periféricos, además de su larga duración	Depresión respiratoria, somnolencia, vértigos, torpeza, bradicardia, alteraciones del comportamiento, ataxia, rash, estreñimiento, diarrea, náuseas, retención o incontinencia urinaria, visión borrosa, ictericia leve, vasodilatación e hipotensión.	IV: bolo de 0,1-0,3 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg Rectal: 0,2-0,5 mg/kg según la edad

Tabla 2. Fármacos utilizados en el tratamiento de segunda línea del EE

Fármaco	Mecanismo	Ventajas	Contraindicaciones o desventajas	Efectos adversos	Dosis
Fenobarbital (PHB)	Barbitúrico, activador del receptor GABA en una forma que es diferente a las benzodiazepinas; inhibidor de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y alteración en la conductancia de los canales de cloro, potasio y calcio	Eficacia	Limitado su uso sólo en: - Neonatos - EE febril Mal perfil de seguridad	Depresión respiratoria, hipotensión, sedación	Dosis de carga de 20 mg/kg IV (máximo 300 mg) con velocidad de inyección de 60 mg/min se puede repetir a 5-10 mg/kg/dosis a los 10-20 minutos, sin superar una dosis total de 40 mg/kg
Fenitoína (PHT)	Estabiliza la forma inactiva de los canales de sodio bloqueados por voltaje y, por lo tanto, limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción	No es tan depresivo como otros FAE	Contraindicado en: - EENC - Crisis mioclónicas Según FDA: - RE D - IARC 2B (precauciones en la administración) Debe administrarse con propilenglicol al 40% y etanol al 10%	Dolor, ardor, picazón o tromboflebitis en el lugar de la inyección Hipotensión, arritmia, o fibrilación ventricular Sd del guante mojado	10-20 mg/kg en bolo lento durante 20 mins bajo control de ECG y control de PA
Ácido Valproico (VPA)	Modulación de los canales de sodio y calcio junto con la activación del receptor GABA.	- Eficaz contra todos los tipos de convulsiones - Administración IV rápida - Incidencia de eventos adversos baja (<10%) - Buena tolerabilidad cardiovascular y respiratoria	Contraindicado en: - <2-3 años - Hepatopatía - Metabopatías - Niñas ni mujeres fértiles	Hepatotoxicidad, necrosis hepática fatal (más frecuente en <6 meses), encefalopatía aguda, hiperamonemia, pancreatitis, trombopenia	20-40 mg/kg/dosis IV en 5 min
Levetiracetam (LEV)	Desconocido, pero relacionado con la proteína de vesícula sináptica SV2A, que participa en la exocitosis de los neurotransmisores presinápticos. Actúa en los receptores de glutamato y GABA, así como en los canales de calcio	- Eficaz contra todos los tipos de convulsiones - Buena tolerancia cardiovascular y respiratoria - Bajo potencial de interacciones por su mínimo metabolismo hepático - Tasa muy baja de efectos adversos	Precaución en insuficiencia renal (ajustar dosis)	Somnolencia, sedación, agitación, comportamiento agresivo, trombocitopenia	30-60 mg/kg (máx. 4000 mg) administrada en 10-15 minutos, seguido de 25-30 mg/kg cada 12 horas de mantenimiento

1.7. EVIDENCIA DEL MANEJO DEL EE HASTA EL MOMENTO

Tradicionalmente, desde los años 60 se ha confiado en las BDZ administradas por vía rectal, bucal o intravenosa como primera línea de tratamiento del EE. Esto se debe, a su velocidad de inicio de acción y eficacia, ambas respaldadas por múltiples estudios frente a placebo o a otros fármacos como PHT y PHB (25-27). En el entorno prehospitalario, en cambio, generalmente se prefiere administrar BDZ por vía rectal, nasal o bucal, debido a la facilidad y rapidez de su administración. Sin embargo, a pesar de numerosos estudios, queda por establecer qué BDZ es más efectiva y cuál es la mejor vía de administración para el cese precoz del EE.

Cuando las dosis de BDZ no logran detener con éxito la convulsión, se debe pasar al tratamiento de segunda línea y administrar un anticonvulsivo de acción prolongada. El tratamiento de segunda línea actualmente recomendado para el estado epiléptico convulsivo es la PHT IV en Reino Unido y Europa, y la fosfenitoína en los EE. UU. No obstante, estos fármacos tienen diversos efectos adversos conocidos y potencialmente graves. La depresión respiratoria, la sedación y los eventos cardiovasculares son los principales efectos adversos que resultan de la infusión de estos fármacos. El éxito de los fármacos de segunda línea es importante, ya que una mayor duración del estado epiléptico conduce a un aumento de la actividad convulsiva, y se asocia con una lesión neuronal irreversible.

Por este motivo, en los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados comparando diferentes fármacos a los ya mencionados, con un amplio espectro y una buena disponibilidad intravenosa. El VPA o el LEV parecen ser algunas de las alternativas con un aparente mejor perfil de seguridad que la PHT o el PHB, y que pueden llegar a sustituir a los FAE empleados hasta el momento.

Las pautas de tratamiento actuales consisten en un tratamiento gradual con hasta 2 dosis de BDZ dentro de los primeros 5-10 minutos desde el inicio de la crisis, seguido de un FAE después de 10 minutos (28). Si no se controla el EE, pueden iniciarse infusiones continuas de anestésicos intravenosos dentro de los 30 a 70 minutos del inicio de la convulsión.

1.8. OBJETIVO DE ESTUDIO

Esta revisión tiene como objetivo establecer cuáles son los fármacos de elección para el tratamiento de primera y de segunda línea del estado epiléptico en urgencias de pediatría.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO

El presente estudio se centra en la revisión de la literatura científica sobre el manejo del estatus epiléptico en urgencias de pediatría. Se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (28-29), para una correcta elaboración de una revisión. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas: PubMed y Cochrane.

2.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en Pubmed, un motor de búsqueda, de acceso libre y especializado, con acceso a MEDLINE y EMBASE entre otras revistas científicas internacionales. En la búsqueda se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Heading), conjunto de términos ordenados jerárquicamente, controlados y elaborados por la Biblioteca Nacional De Medicina, los cuales permiten buscar artículos según diferentes niveles de especificidad. La estrategia de búsqueda que se siguió fue la siguiente: (((("Status Epilepticus/drug therapy"[Mesh] OR "Status Epilepticus/therapy"[Mesh])) AND (adolescent OR child OR infant [Mesh]))) Se limitó por año de publicación desde el 1 de enero de 2012 hasta 31 de enero de 2022 (últimos 10 años). Se definieron como idiomas inglés y español. Se utilizó el filtro de edad seleccionando neonato, infante, niño de preescolar, niño y adolescente. Por último, se aplicó el filtro para tipo de estudio, seleccionando: ensayo clínico, ensayos aleatorizados controlados, meta-análisis y revisión sistemática. También se utilizó Google Scholar y la base de datos Cochrane con distintas combinaciones de los términos de búsqueda mencionados anteriormente para comprobar si podía haber quedado fuera algún artículo que debiera ser incluido. Estas búsquedas no revelaron nuevos estudios que tuvieran relevancia.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los siguientes criterios de elegibilidad:

1. Tipo de estudio: ensayo clínico, ensayo clínico aleatorizado, meta- análisis o revisión sistemática.
 - Se excluyeron ensayos clínicos no finalizados, revisiones bibliográficas, ensayos bayesianos, cartas, comentarios, estudios en animales, así como, guías o artículos periodísticos.
2. Tipo de participantes: aquellos que incluyeran a niñas y niños menores de 18 años, aunque no en exclusividad.
 - Se descartaron aquellos estudios que seleccionaron únicamente a adultos como participantes de su estudio. Se excluyeron los artículos que hacían referencia exclusivamente al periodo neonatal.
3. Etapa del estatus epiléptico: estatus precoz, establecido, o refractario a las BZD.
 - Se prescindió de los artículos que trataban sobre el estatus epiléptico refractario (entendiendo como refractario a los que no respondieron ni al tratamiento de primera ni de segunda línea), o estado súper-refractario, el cual necesita ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátrica.
4. Tipo de intervención: se incluyeron estudios que comparasen la eficacia y seguridad, o vía de administración y posología, de las diferentes BDZ utilizadas como tratamiento de primera línea. También se seleccionaron ensayos que compararon la eficacia y seguridad de la PHT y fosfenitoína, PHB, VPA o LEV, como tratamiento de segunda línea.
 - Se desecharon aquellos artículos que trataban sobre la actividad electroencefalográfica durante el sueño en el estatus epiléptico, además de aquellos que hablaban sobre anestésicos inhalados o cualquier otro fármaco empleado para el estatus epiléptico súper-refractario.

5. Tipo de medidas de resultado: el resultado primario fue el cese del estado epiléptico y el resultado secundario fueron los efectos adversos del tratamiento.

2.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos se localizaron 67 estudios, que en teoría respondían a los términos Mesh y a los filtros utilizados. Sin embargo, se excluyeron 46 que, tras examinar el título, el resumen y el texto completo de los registros de búsqueda, no fueron relevantes para el objetivo de la revisión. En un principio, se excluyeron 2 artículos duplicados. En una segunda revisión tras hacer el screening del resumen y el título se excluyó otro artículo más por duplicación, 9 fueron descartados por no tratar sobre el EE precoz o establecido, 20 de ellos se desecharon por no cumplir con el objetivo de la revisión y tratar otros temas. Por último, se prescindió de 3 artículos de investigación para los que sólo estaban disponibles los resúmenes. Posteriormente, tras revisar el texto completo se excluyeron 10 artículos más. Tres de ellos, una vez más, por duplicación, otros 4 por no incluir en su estudio a niños, y otros cuatro por no ser relevantes para la revisión. Un total de 21 artículos fueron incluidos en esta revisión (30-50) (**Figura 4**).

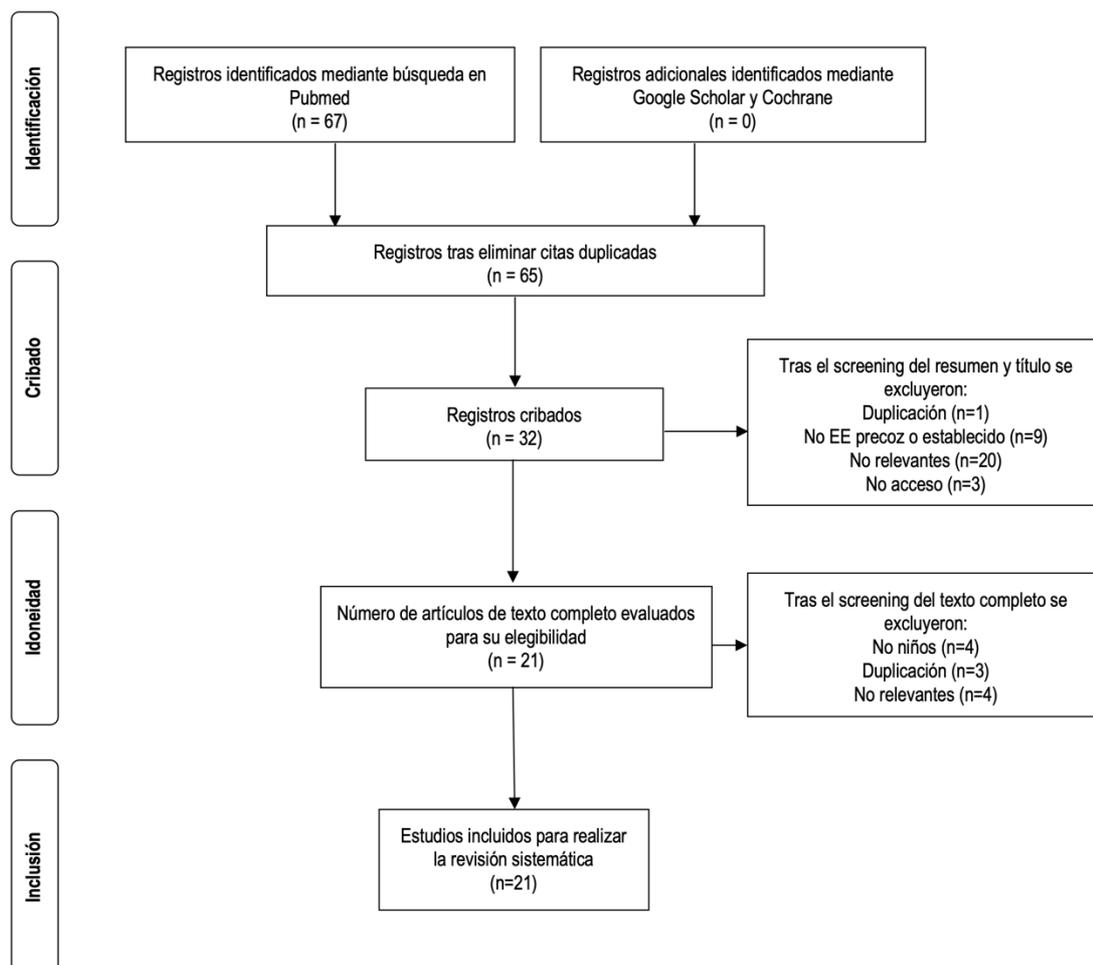


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA en cuatro niveles (29).

2.5. ANÁLISIS DE DATOS

Una vez descartados todos los artículos irrelevantes, se estructuró la información de la siguiente manera:

- Información básica: autores principales del estudio, fecha de publicación, país y tipo de participantes (niños, adultos o ambos). (**Tabla 3**)
- Diseño de estudio: tipo de estudio, número total para cada grupo de tratamiento y detalles de la intervención (dosis, vía de administración) de cada fármaco utilizado como tratamiento. (**Tabla 3**)

- Análisis de resultados: se estructuraron los Resultados/Discusión en 2 preguntas tipo PICO (Pacientes, Intervención, Comparación, Resultados (Outcomes)) que se respondieron con los estudios revisados:
 - Pregunta 1. ¿Qué benzodiazepina y vía de administración es más adecuada como tratamiento de primera línea en el estado convulsivo pediátrico en urgencias de pediatría?
 - Pregunta 2. ¿Qué tratamiento de 2ª línea es más eficaz y seguro para el tratamiento del estado convulsivo en niños?

Tabla 3. Información básica y diseño de los artículos seleccionados.

Autor principal	Año	País	Participantes	Tipo de estudio	Nº Participantes en cada grupo ffo	Intervención	Resultados	Finalidad
Misra UK	2015	India	Adultos y 35 < de 15 años	Ensayo clínico	PHT (n=52) VPA (n=65) LEV (n=38) LOR (n=41)	grupo I recibió VPA 30 mg/kg durante 15 min o PHT 18 mg/kg infundida a la velocidad de 50 mg/min. grupo II recibió LOR 0,1 mg/kg IV en 2-3 min o LEV 20 mg/kg infundido en 15 min.	VPA cedieron 36 (55,4%) PHT 23 (44,2%) LEV 29 (76,3%) LOR 31 (75,6%)	Comparar la eficacia relativa de LOR, PHT, VPA y LEV en el control de EE como primera y segunda opción, y uso de sus combinaciones en la prevención de EE refractario y mortalidad.
Chamberlain JM.	2020	EEUU	>2 años	ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	PHT (n=142) VPA (n=145) LEV (n=175)	PHT 20 mg PE por kg (máximo 1500 mg PE) VPA 40 mg/kg (máximo 3000 mg) LEV 60 mg/kg (máximo 4500 mg)	PHT 66 (46%) VPA 71 (49%) LEV cedieron 82 (47%)	Eficacia y la seguridad de LEV, PHT y VPA en el EE establecido en niños, adultos y adultos mayores.
Nalietty S.	2020	India	2 meses-18 años	ensayo controlado aleatorizado	PHT (n=29) LEV (n=32)	PHT 20 mg/kg en 10 min de infusión LEV 40 mg/kg en 10 min de infusión	PHT 20 (69%) LEV 30 (94%)	Determinar si el LEV es una alternativa a la PHT para controlar el EE refractario a las benzodiazepinas en la población pediátrica y comparar los efectos secundarios agudos
Vignesh V.	2020	India	3 meses-12 años	Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.	PHT (n=35) VPA (n=35) LEV (n=32)	PHT 20 mg/kg VPA 20 mg/kg LEV 20 mg/kg	PHT 31 (89%) VPA 29 (83%) LEV 30 (94%)	Comparar la eficacia de la PHT, el VPA y el LEV en el tratamiento del EE convulsivo pediátrico.
Brigo F.	2016	Italia	Cualquier edad	metanálisis	- 2 ECA que comparaban LEV y PHT - 3 ECA que comparaban VPA y PHT	- comparar directamente levetiracetam IV (LEV) con fenitoina IV (PHT) o valproato IV (VPA) comparar indirectamente LEV IV con VPA IV	- Las comparaciones directas no mostraron diferencias en el cese clínico de las convulsiones, ni entre VPA y PHT (OR: 1,07; IC 95%: 0,57 a 2,03) ni entre LEV y PHT (OR: 1,18; IC 95%: 0,50 a 2,79) - Las comparaciones indirectas no mostraron diferencias entre LEV y VPA para el cese de las convulsiones (OR: 1,16; IC 95%: 0,45 a 2,97)	Comparar directamente LEV con PHT o VPA IV como tratamiento de segunda línea del EE, para comparar indirectamente LEV IV con VPA IV, y para verificar si los resultados de las comparaciones indirectas son consistentes con los resultados de los ECA directos que comparan directamente LEV IV con VPA IV.
Malamiri RA.	2012	Irán	2 - 18 años	ensayo controlado aleatorizado	VPA (n=30) PHB (n=30)	VPA 20 mg/kg a una vel máx de 5 a 6 mg/kg/min PHB 20 mg/kg a una velocidad < 60-100 mg/min.	VPA 27 (90%) PHB 23 (77%)	Eficacia y seguridad del VPA IV vs PHB para controlar el EE convulsivo
Trinka E.	2014	Austria	Niños y adultos	revisión sistemática	VPA (n=848)	VPA 15-45 mg/kg en bolo (6 mg/kg/min)	Tasa de respuesta global fue del 70,9 % (60/848; IC del 95 %: 67,8-73,9)	Eficacia y seguridad del VPA IV para el estado Epileptico
Appleton RE.	2020	Reino Unido	6 meses - 17 años y 11 meses	ensayo de superioridad abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico	PHT (n=34) LEV (n=152)	PHT 20 mg/kg LEV 40 mg/kg	PHT 86 (84%) LEV 106 (70%)	Comparar si la PHT o el LEV (Kepra, UCB Pharma, Bruselas, Bélgica) es el tratamiento IV de segunda línea clínicamente más efectivo
Xue T.	2020	China	niños y adultos	revisión sistemática y metanálisis	n=1650	LEV > 80 mg/kg	LEV fue superior en eficacia con un 75,2% cese crisis frente 67,9% de la PHT	Eficacia y seguridad de LEV y PHT en el tratamiento del EE refractario a las benzodiazepinas.
Lia L.	2020	China	Niños y adultos	revisión sistemática y metanálisis	PHT (n=483) LEV (n=535)	PHT 20 mg/kg LEV 20-30 mg/kg	PHT 275 (59,4%) LEV 309 (60%)	Eficacia y seguridad de LEV y PHT para el tratamiento del EE establecido

Tabla 3. Información básica y diseño de los artículos seleccionados (continuación).

Autor principal	Año	País	Participantes	Tipo de estudio	N° Participantes en cada grupo tto	Intervención	Resultados	Finalidad
Dalziel SR.	2019	Australia y Nueva Zelanda	3 meses - 16 años	Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.	PHT (n=114) LEV (n=119)	PHT 20 mg/kg LEV 40 mg/kg	PHT 62 (54%) LEV 61 (51%)	Eficacia y seguridad LEV vs PHT en el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico
Brigo F.	2015	Italia	Cualquier edad	Metanálisis	n=1331	- comparar directamente MDZ IN y bucal - comparar indirectamente MDZ IN y bucal con DZP IV o rectal	MDZ IN y bucal comparten misma eficacia MDZ bucal más efectos adversos	Comparar indirectamente el MDZ IN con el MDZ bucal en el tratamiento del EE temprano utilizando metanálisis de comparación indirecta basados en referencias comunes.
Zhao ZY.	2016	China	Niños < 18 años	Metanálisis	n=1821	metanálisis en red de LOR, DZP y MDZ	Via IV más éxito que otra vía. MDZ mayor tasa de cese de las convulsiones y LOR mejor tto en la reducción de de depresión respiratoria	Comparar la eficacia y las incidencias de depresión respiratoria entre LOR, MDZ y DZP para el EE pediátrico y determinar las rutas óptimas de administración por análisis de subgrupos.
Momento AA.	2014	Irán	1 mes - 16 años	ensayo controlado aleatorizado	MDZ IM (n=50) DZP rectal (n=50)	MDZ IM 0,3 mg/kg DZP rectal 0,5 mg/kg	MDZ IM 48 (96%) DZP rectal 47 (94%)	Comparar eficacia y seguridad del MDZ IM en el control del EE convulsivo en niños, comparándolo con el DZP rectal.
Welch RD.	2015	EEUU	< 18 años	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	MDZ IM (n=60) LOR IV (n=60)	MDZ IM 5 mg LOR IV 2 mg	MDZ IM 41 (68,3%) LOR IV 43 (71,6%)	Comparar la efectividad del MDZ IM vs LOR IV para el tratamiento de pacientes pediátricos con EE en el ámbito de la atención prehospitalaria.
Sibergleit R.	2012	EEUU	niños > 13 kg y adultos	ensayo de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego	MDZ IM (n=448) LOR IV (n=445)	MDZ IM 5 mg LOR IV 2 mg	MDZ IM 329 (73,4%) LOR IV 282 (63,4%)	Comparar eficacia del MDZ IM con la del LOR IV para niños y adultos
Brigo F.	2016	Italia	Niños y adultos	revisión sistemática	LOR IV (n=320) DZP IV (n=336)	LOR IV 2 mg / 0,1 mg/kg DZP IV 5 mg / 0,2-0,4 mg/kg	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre LOR IV y DZP IV (RR 1,09; IC del 95 %: 1,00 a 1,20)	Comparar la eficacia y la tolerabilidad de IV LZP en comparación con IV DZP c omo tratamiento de primera línea de EE convulsivo.
Wu W.	2015	China	niños > adultos	Metanálisis	LOR IV (n=471) DZP IV (n=489)	LOR IV 2 mg / 0,1 mg/kg DZP IV 5 mg / 0,2-0,4 mg/kg	diazepam y lorazepam tienen igual perfiles de eficacia y efectos secundarios y, por lo tanto, ambos son razonables terapias de primera línea.	Comparar el resultado de LOR IV y DZP para el tratamiento de la EEC.
Chamberlain JM.	2014	EEUU	3 meses - 18 años	ensayo clínico aleatorizado doble ciego	LOR IV (n=133) DZP IV (n=140)	LOR IV 0,1 mg/kg DZP IV 0,2 mg/kg	LOR IV 97 (72,9%) DZP IV 101 (72,1%)	Probar la hipótesis de que el LOR tiene mejor eficacia y seguridad que el DZP para el tratamiento del EE pediátrico.
Brigo F.	2015	Italia	niños > adultos	revisión sistemática y metanálisis	pacientes (n=1602) convulsiones (n= 1933)	MDZ intranasal versus DZP IV MDZ intranasal versus DZP rectal MDZ bucal versus DZP intravenoso MDZ bucal versus DZP rectal MDZ intramuscular versus DZP intravenoso MDZ intramuscular versus DZP rectal	El MDZ no intravenoso es tan eficaz y seguro como el DZP intravenoso o rectal. Los tiempos de admin son más cortos con MDZ no IV que con DZP intravenoso o rectal. MDZ bucal es más aceptable y más fácil de administrar, tiene mayor eficacia que DZP rectal.	Comparar MDZ NO IV vs DZP IV o rectal para el tratamiento del EE temprano.
Zhang Y.	2020	China	1 mes - 18 años	revisión sistemática y metanálisis	pacientes con tto 1° línea (n=1686) pacientes con tto 2° línea (n=1711)	1° línea: midazolam, diazepam, lorazepam y paraldehído. 2° línea: valproato, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina y levetiracetam.	midazolam (49,44%) tenía superioridad, seguido de diazepam (31,34%), lorazepam (13,96%) y paraldehído (5,27%) El fenobarbital (39,10%) y el levetiracetam (31,87%) tuvieron superioridad seguida de valproato (17,39%), fenitoina (6,04 %), fosfenitoina (5,61%)	Comparación de eficacia y seguridad: midazolam, diazepam, paraldehído, y valproato, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina y levetiracetam.

3. RESULTADOS

Como se ha explicado en la metodología, los resultados de esta revisión se estructuran en forma de 2 preguntas de tipo PICO que se van a ir respondiendo con los estudios seleccionados. Se excluye el manejo de las convulsiones en periodo neonatal.

3.1. ¿QUÉ BENZODIACEPINA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ES MÁS ADECUADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL ESTADO CONVULSIVO PEDIÁTRICO EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA?

3.1.1 Benzodiazepinas de acción larga por vía intravenosa

Se revisan tres publicaciones que hacen referencia el uso de BDZ de acción larga. En la primera, Chamberlain et al (30) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego multicéntrico que se llevó a cabo del 1 de marzo de 2008 al 14 de marzo de 2012 en EE. UU. Su objetivo fue probar la hipótesis de que el LOR tiene mayor eficacia y seguridad que el DZP. Hubo 273 pacientes de entre 3 meses y 18 años, de los cuales 140 fueron asignados al grupo de DZP y 133 al de LOR. Los pacientes recibieron 0,2 mg/kg de DZP o 0,1 mg/kg de LOR por vía intravenosa, y la mitad de esta dosis se repitió a los 5 minutos si era necesario. El cese del estado epiléptico durante 10 minutos sin recurrencia dentro de los 30 minutos ocurrió en 101 de 140 (72,1 %) en el grupo de DZP y 97 de 133 (72,9 %) en el grupo de LOR, con una diferencia de eficacia absoluta de 0,8 % (IC 95%: -11,4% a 9,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia de convulsiones, tiempos hasta el cese del estado epiléptico o tiempos de retorno al estado mental inicial. Sí observaron que los pacientes con LOR tenían más probabilidades de sedación (66,9 % frente a 50 %, respectivamente; diferencia de riesgo absoluto, 16,9 %; IC del 95 %: 6,1 % a 27,7 %).

En 2016, Brigo et al (31) llevaron a cabo un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados para de nuevo, averiguar la eficacia y la tolerabilidad del LOR en comparación con DZP IV. Incluyeron 2 ensayos clínicos en adultos y 3 en niños con un total de 656 pacientes de los cuales 320 fueron asignados aleatoriamente a LOR IV y 336 a DZP IV. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el cese clínico de las convulsiones dentro de los 15 minutos posteriores al inicio de la administración del fármaco (RR 1,09; IC del 95 %: 1,00 a 1,20), ni en la

necesidad de soporte ventilatorio o en la presencia de hipotensión clínicamente relevante.

En el último meta-análisis publicado por Wu et al (32) se incluyeron 6 ensayos controlados aleatorizados (el primero publicado en 1983 y el último en febrero 2014) para comparar el resultado de LOR y DZP en el tratamiento del EEC. Estos estudios incluyeron a 970 participantes, 574 niños y 396 adultos. De éstos, 499 fueron tratados con DZP IV y 471 pacientes con LOR IV. No mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto al control de las convulsiones dentro de los 10 minutos de la dosis inicial del fármaco, ni en adultos (OR, 0,73, IC del 95 %: 0,35–1,55; I2 = 0,0 %, p = 0,157) ni en niños (OR, 0,95, IC 95 %: 0,73–1,22; I2 = 0,0 %, p = 0,677). Tampoco hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la tasa de efectos adversos, ni en adultos (OR, 1,13, IC del 95%: 0,73-1,74; I2 = 0,0%, p = 0,580) ni en niños (OR, 1,35, IC del 95 %: 0,92–1,99; I2 = 0,0 %, p = 0,129).

3.1.2 Benzodiacepinas de acción corta (cualquier vía) vs acción larga (cualquier vía)

Silbergleit et al. (33) entre el 15 de junio de 2009 y el 14 de enero de 2011 realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad multicéntrico en EE. UU., llamado RAMPART. La finalidad del estudio fue determinar si el MDZ IM era tan efectivo como el LOR IV, con un grado de seguridad similar para terminar con las crisis de estado epiléptico antes de la llegada al hospital. Se llevó a cabo en 893 pacientes que incluían a niños con >13 kg y a adultos. 448 pacientes recibieron 10 mg (si pesaban >40kg) o 5 mg (si pesaban 13-40kg) de MDZ IM seguido de placebo IV, y 445 recibieron placebo intramuscular seguido de 4 mg (si >40kg) o 2 mg (si 13-40kg) de LOR IV. En el momento de la llegada a urgencias, las convulsiones estaban ausentes sin terapia de rescate en 329 de 448 sujetos (73,4 %) en el grupo de MDZ IM y en 282 de 445 (63,4 %) en el grupo de LOR IV (10%; IC del 95%: 4,0 a 16,1; p <0,001 tanto para no inferioridad como para superioridad). En cambio, los dos grupos fueron similares respecto a la necesidad de intubación endotraqueal y la recurrencia de las convulsiones. El tiempo medio de administración del tratamiento fue significativamente más corto por vía intramuscular que por vía intravenosa (1,2 frente

a 4,8 minutos), pero el inicio de la acción ocurrió antes en la administración intravenosa que en la intramuscular (1,6 frente a 3,3 minutos). En 2015, Welch et al. (34) elaboraron un análisis secundario del mismo ensayo que se centró únicamente en los pacientes menores de 18 años. 120 pacientes cumplieron con los criterios para este estudio (60 en cada grupo de tratamiento). El cese de las convulsiones antes de la llegada al departamento de urgencias se cumplió en 41 (68,3 %) y 43 (71,7 %) de los sujetos de los grupos IM e IV, respectivamente (diferencia de riesgos [DR] 3,3 %, IC del 99 %: 24,9 % a 18,2 %). El número de pacientes en el grupo de MDZ IM que fueron hospitalizados, tuvieron convulsiones recurrentes, fueron intubados o requirieron atención en la UCI fue menor que en el grupo de LOR. La mediana de los intervalos de tiempo desde el primer contacto con el tratamiento hasta la llegada a urgencias del hospital fue de 16,5 min (13,8 a 25,1 min) para el grupo IM y 19,6 min (15,0 a 27,1 min) para el grupo IV.

Brigo et al (35) realizaron un meta-análisis para determinar si el MDZ no IV es tan efectivo y seguro como el DZP IV o rectal. 19 ensayos contribuyeron a esta revisión: el primero se publicó en 1997 y el más reciente en 2014. Se incluyeron 1602 pacientes, de los cuales 1573 eran menores de 16 años. Para el cese de las convulsiones, MDZ no IV fue tan eficaz como DZP por cualquier vía (RR: 1,03; IC del 95%: 0,98 a 1,08). No se encontraron diferencias en los efectos adversos entre MDZ no IV y DZP por cualquier vía (RR: 0,87; IC del 95%: 0,50 a 1,50). El intervalo de tiempo entre la llegada a urgencias y el cese de las convulsiones fue significativamente más corto con MDZ no IV por cualquier vía que con DZP por cualquier vía (diferencia de medias: -3,67 min; IC del 95 %: -5,98 a -1,36), y se observó un resultado similar para el tiempo desde la llegada hasta la administración del fármaco (diferencia de medias: -3,56 min; IC 95%: -5,00 a -2,11). En cambio, se encontró una diferencia mínima para el intervalo de tiempo desde la administración del fármaco hasta el cese de las convulsiones clínicas, a favor del DZP por cualquier vía (diferencia media: 0,56 minutos; IC del 95 %: 0,15 a 0,98 minutos). La comparación por cada forma de administración no logró encontrar una diferencia significativa en cuanto al cese de las convulsiones clínicas y la aparición de efectos adversos. La única excepción fue la comparación entre MDZ bucal y DZP rectal, donde MDZ fue más eficaz que DZP rectal pero solo cuando los

resultados se expresaron como OR (OR: 1,78; IC del 95 %: 1,11 a 2,85; RR: 1,15; IC del 95 %: 0,85 a 1,54).

Zhao et al (36) en su meta-análisis en red compararon la eficacia y la incidencia de depresión respiratoria en LOR, MDZ y DZP. Así mismo determinaron las rutas óptimas de administración por análisis de subgrupos. Se incluyeron 16 ensayos controlados aleatorios desde 1995 hasta 2015 con un total de 1821 pacientes menores de 18 años. El MDZ no IV, el LOR IV y el DZP IV tuvieron más éxito en lograr el cese de las convulsiones en comparación con el DZP no IV (OR = 2,23, IC del 95 %: 1,62 a 3,10; OR = 2,7, IC del 95 %: 1,25 a 5,89; OR = 2,65, IC del 95 %: 1,12 a 6,29; respectivamente). El MDZ tuvo más éxito en lograr el cese de las convulsiones en comparación con DZP (OR = 1,91, IC del 95 %: 1,42 a 2,57), y aunque también fue mayor que LOR, esta no fue significativa. LOR tuvo una menor incidencia de depresión respiratoria en comparación con DZP (OR = 0,61, IC del 95 %: 0,39 a 0,95), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con MDZ.

Por último, en el 2021 Zhang et al (37) realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis en red en el que contrastaron la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de primera y segunda línea del EE. Respecto al tratamiento de primera línea, se incluyeron 8 estudios que comparaban MDZ, DZP, LOR y paraldehído con un total de 1686 participantes. El fármaco más estudiado fue el DZP. La comparación directa y mixta para el cese de las convulsiones entre estos fármacos no mostró diferencias significativas. Las estimaciones puntuales del cese de las convulsiones indicaron que MDZ tenía superioridad, seguido de DZP, LOR y paraldehído (MDZ= 49,44%, DZP= 31,34%, LOR= 13,96 % paraldehído = 5,27 %). Así mismo, MDZ también tuvo la mayor probabilidad de prevenir la recurrencia de las convulsiones dentro de las primeras 24 h y tuvo la menor probabilidad de depresión respiratoria.

3.1.3 Estudios centrados en comparativas de benzodicepinas no intravenosas

En referencia a los estudios que se centraron exclusivamente en las formas no intravenosas, Brigo et al (38) decidieron realizar una revisión sistemática con meta-

análisis sobre el MDZ IN en comparación con MDZ bucal en el tratamiento del EE temprano en pacientes de cualquier edad, estimando indirectamente su eficacia y seguridad a través de meta-análisis de comparación indirecta utilizando DZP IV y rectal como comparador común. Se incluyeron 15 estudios desde el 2000 hasta el 2013 con un total de 1331 pacientes, de los cuales la mayoría tenían menos de 16 años. Las comparaciones indirectas no mostraron diferencias entre MDZ IN y bucal para el cese de las convulsiones (OR 0.98, IC del 95 %: 0.32–3.01, comparador: DZP IV; OR 0.87, IC del 95 %: 0.46–1.64, comparador: DZP rectal). Para los efectos adversos graves, encontraron una gran amplitud y una distribución asimétrica de los intervalos de confianza en torno al OR obtenido de 2,81 (IC del 95 %: 0,39–20,12; comparador: DZP rectal). No hubo datos disponibles para OR usando DZP IV como comparador.

En Irán, Momen et al (39) entre noviembre de 2012 y septiembre de 2013 llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado y no ciego para evaluar la eficacia y la seguridad del MDZ IM comparándolo con el DZP rectal como grupo de control. Ambos medicamentos fueron efectivos y no se encontraron diferencias significativas en la tasa de éxito, definida como el cese de convulsiones sin recurrencia de estas dentro de los 60 minutos posteriores a su interrupción ($p=0.061$). El tiempo desde la llegada hasta la administración del medicamento fue significativamente más corto en el grupo de MDZ ($p = 0,017$). La mayoría de las convulsiones en el grupo de MDZ se detuvieron en menos de 66 s (mediana) en comparación con los 130 s (mediana) del grupo de DZP ($p < 0,001$). No observaron efectos adversos graves en ambos grupos que se pudieran comparar.

3.2. ¿QUÉ TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA ES MÁS EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTADO CONVULSIVO ESTABLECIDO EN NIÑOS?

3.2.1 Ácido Valproico como tratamiento de segunda línea

Malamiri et al (40), entre mayo de 2008 y mayo de 2010, realizaron su ensayo controlado aleatorizado en el que quisieron comparar la eficacia y seguridad de VPA con la de PHB IV en 60 niños iraníes de más de 2 años. 30 pacientes en cada grupo se asignaron al azar para recibir una dosis de carga de 20 mg/kg de VPA o de PHB. El

VPA tuvo éxito en la terminación de las convulsiones a los 20 minutos en 27/30 (90 %) de los pacientes en comparación con PHB 23/30 (77 %) ($p = 0,189$). En términos de recurrencia de las convulsiones dentro de las 24 h posteriores, se encontró una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento (prueba Exacta de Fisher, $p = 0,007$). Por este motivo, la tasa de éxito global sí fue estadísticamente significativa a favor del VPA (77% frente al 37% en el grupo de PHB; Prueba Exacta de Fisher, $p = 0,004$). También se produjeron efectos adversos clínicamente significativos en el 74 % de los pacientes del grupo de PHB y en el 24 % de los pacientes del grupo de VPA ($p < 0,001$).

Por su parte, Trinka et al (41) realizaron una revisión sistemática con 30 estudios (el primero publicado en 1993, el más reciente en 2012) comparando la eficacia y seguridad del VPA. Incluyeron a 860 pacientes con diferentes tipos de EE que fueron tratados con VPA IV. Obtuvieron una tasa de respuesta general del 70,9% (601/848; IC del 95 %: 67,8–73,9). Las tasas de respuesta al VPA IV fueron mejores en niños que en adultos y no difirieron entre los tipos EE. Mostraron una baja incidencia de eventos adversos en general (<10 %), principalmente mareos, trombocitopenia e hipotensión leve, que fue independiente de las velocidades de infusión. Cabe destacar que en estos estudios se observó una buena tolerabilidad cardiovascular y respiratoria, incluso a dosis altas y velocidades de infusión rápidas. La preocupación más grave se relaciona con la posibilidad de encefalopatía aguda, a veces relacionada con anomalías hepáticas o hiperamonemia, sin embargo, se notificó en un número relativamente bajo.

3.2.2 Levetiracetam como tratamiento de segunda línea

Nalisetty et al. (42) en su ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta para 61 niños del sur de India quisieron determinar si el LEV podía ser una alternativa a la fosfenitoína. De junio de 2014 a diciembre de 2015 los participantes de entre 2 meses a 18 años fueron aleatorizados al grupo A ($n=29$), que recibió fosfenitoína a 20 mg/kg y el grupo B ($n=32$) que recibió LEV a 40 mg/kg durante 10 min. El LEV consiguió en el 30/32 (93,75%) de los pacientes el cese de las convulsiones frente al 20/29 (68,96%) del grupo de la PHT. El número de FAE adicionales requeridos para la terminación de las convulsiones fue mayor en el grupo A que en el grupo B, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$). No se observaron eventos

adversos agudos como hipotensión y arritmia en ninguno de los grupos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a la recurrencia de las convulsiones, el tiempo necesario para obtener acceso IV, el tiempo para controlar las convulsiones o pacientes que necesitaron ventilación mecánica (Grupo A 3/29; Grupo B 2/32; valor de $p=0,560$).

Li et al (43) realizaron un meta-análisis de Mantel-Haenszel de 7 ensayos clínicos aleatorizados publicados de 2015 a 2019, para comparar la eficacia y seguridad de LEV y PHT. Incluyeron un total de 1028 pacientes de todas las edades, de los cuales 515 fueron asignados al azar a LEV y 463 a PHT. La incidencia de cese de las convulsiones clínicas dentro de los 60 minutos fue del 309/515 (60 %) en el grupo de LEV y del 275/463 (59,4 %) en el grupo de PHT. No existieron diferencias significativas (RR, 1,02; IC del 95 %: 0,92–1,13; I² =3%). Los resultados fueron similares en el análisis de subgrupos de adultos y niños. El tamaño de la muestra cumplió con el tamaño óptimo en el análisis secuencial del ensayo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el buen resultado funcional (RR, 1,05; IC 95 %: 0,90–1,23), ingreso en UCI (RR, 1,09; IC 95 %: 0,95–1,24), o mortalidad (RR, 1,09; IC 95 %: 0,55–2,16).

Xue et al (44) revisaron en su meta-análisis de datos agrupados 12 ensayos clínicos desde el 2015 al 2020, en cual agruparon a 1850 pacientes para comparar también la eficacia y seguridad de LEV y PHT. En el grupo de LEV obtuvieron una tasa significativamente mayor de cese de las convulsiones clínicas que los del grupo de PHT (75,2 % frente a 67,9 %; RR 1.14, IC del 95%: 1,05–1,25, $p = 0.003$). Aunado a esto, también observaron menos eventos adversos en el grupo de LEV que en el grupo de PHT (17,8 % frente a 21,4 %; RR 0,82, IC del 95 %: 0,70–0,97, $p = 0,02$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el buen resultado funcional, ni en ingreso a UCI ni muerte.

Con resultados prometedores en los ensayos hasta la fecha, Dalziel *et al.* (45) llevaron a cabo en Australia y Nueva Zelanda su ensayo controlado aleatorio multicéntrico de etiqueta abierta ConSEPT, donde quisieron comparar la eficacia y seguridad de la PHT y el LEV. Entre el 19 de marzo de 2015 y el 29 de noviembre de 2017 se inscribieron 233 niños de entre 3 meses y 16 años, y se asignaron aleatoriamente 114 al grupo de

PHT y 119 al de LEV. Se administró 20 mg/kg de PHT (infusión IV o intraósea durante 20 min) o 40 mg/kg de LEV (infusión IV o intraósea durante 5 min) según correspondiera. Si continuaba la actividad convulsiva, se administraba el fármaco alternativo del ensayo. El cese clínico de la actividad convulsiva 5 min después de completar la infusión del fármaco ocurrió en 68 (60 %) pacientes en el grupo de PHT y 60 (50 %) pacientes en el grupo de LEV (RR = -9,2 %; IC 95%: -21,9 a 3,5; p=0,16). El control de las convulsiones a las 2 h después de la administración de uno o ambos fármacos del estudio se logró sin necesidad de tratamiento anticonvulsivo adicional en 89 (78 %) participantes del grupo de PHT y 86 (72 %) participantes del grupo de LEV (RR = -5,8%; IC del 95%: -16,9 a 5,3; p=0,31). Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los dos grupos. Un participante del grupo de PHT murió a los 27 días debido a encefalitis hemorrágica, aunque no se atribuyó esta muerte al efecto del fármaco. No hubo otros eventos adversos graves.

De forma paralela, Lyttle et al. (46) en su ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico EcLIPSE también compararon la eficacia y la seguridad de la PHT y el LEV. Entre el 17 de julio de 2015 y el 7 de abril de 2018, 286 niños de Reino Unido de entre 6 meses y 18 años fueron incluidos en el estudio. 152 (53 %) fueron asignados aleatoriamente a LEV y 134 (47 %) a PHT. Se administró LEV durante 5 min a una dosis de 40 mg/kg (dosis máxima 2,5 g) o PHT durante un mínimo de 20 min a una dosis de 20 mg/kg (dosis máxima de 2 g y con una velocidad de infusión máxima de 1 mg/kg por min). El estado epiléptico convulsivo finalizó con LEV en 106 (70 %) participantes y con PHT en 86 (64 %). La mediana de tiempo desde la aleatorización hasta el cese de las convulsiones fue de 35 min (IQR 20 no evaluable) en el grupo de LEV y 45 min (IQR 24 no evaluable) en el grupo de PHT (hazard ratio 1,20; IC de 95%: 0,91-1,60; p=0,20). Cada evento adverso individual tuvo una prevalencia de menos del 10%. El evento adverso más común fue la agitación, que ocurrió en 11 (8%) que recibieron LEV y en cuatro (3%) que recibieron PHT. Un participante que recibió LEV seguido de PHT murió como resultado de un edema cerebral catastrófico no relacionado con ninguno de los tratamientos. Un participante que recibió PHT tuvo reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento (hipotensión considerada como una amenaza inmediata para la vida, aumento de las convulsiones focales y disminución de la conciencia).

3.2.3 Comparativas entre Levetiracetam, fenitoína y valproato

En India, Misra et al (47) revisaron la eficacia de LEV, VPA y PHT, añadieron el LOR y los compararon tanto para el tratamiento de primera como para el de segunda línea. Incluyeron 196 pacientes de todas las edades y los clasificaron en 2 grupos. En el grupo I 65 pacientes recibieron 30 mg/kg de VPA y 52 recibieron 18 mg/kg de PHT durante los años 2003-2007 y en el grupo II 41 pacientes recibieron 0,1 mg/kg de LOR y 38 pacientes 20 mg/kg de LEV durante los años 2008-2010. Los pacientes con EE en curso después de la finalización de la infusión fueron tratados por el otro fármaco de estudio. Respecto al tratamiento de segunda línea LEV fue eficaz en el 88,9 %, LOR en el 70 %, VPA en el 74,1 % y PHT en el 25 % de los pacientes. La PHT fue inferior a LOR ($p=0,002$) y VPA ($p=0,0002$). En cambio, no hubo diferencia entre LEV y LOR. El EE refractario fue más frecuente en el grupo I que en el grupo II (29,9% vs 10,5%; $p < 0,001$), sin embargo, los efectos adversos y la mortalidad (29% vs 50%; $p = 0.004$) fueron mayores en el grupo II.

Vignesh et al (48) llevaron a cabo su ensayo aleatorizado doble ciego también en India, en 110 niños de 3 meses a 12 años. Su objetivo fue comparar la eficacia de la PHT, el VPA y el LEV. Entre junio de 2016 y diciembre de 2018, los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) para recibir 20 mg/kg de PHT ($n=35$), VPA ($n=35$) o LEV ($n=32$) durante 20 minutos. No hubo diferencias en el cese de las convulsiones a los 15 minutos de la infusión del fármaco con PHT (31/35, 89%), VPA (29/35, 83%) y LEV (30/32, 94%) ($p = 0.38$). Tampoco hubo diferencias entre los grupos para el tiempo hasta el control de las convulsiones, la tasa de eventos adversos y la necesidad de fármacos adicionales para controlar las convulsiones, la duración de la ventilación, la estancia hospitalaria y el estado funcional después de tres meses. Un paciente en el grupo de PHT tuvo un shock que respondió a líquidos y un paciente en el grupo de VPA murió debido a encefalopatía y shock refractario.

Brigo et al (49) en su meta-análisis de Mantel-Haenszel realizaron comparaciones directas e indirectas de LEV, VPA y PHT utilizando 4 ensayos clínicos (del 2007 al 2015), de los cuales 2 comparaban LEV con PHT y 2 VPA con PHT. Se incluyeron un total de 321 participantes. Las comparaciones directas no mostraron diferencias en el cese clínico de las convulsiones, ni entre VPA y PHT (OR: 1,07; IC 95%: 0,57 a

2,03) ni entre LEV y PHT (OR: 1,18; IC 95%: 0,50 a 2,79). Las comparaciones indirectas tampoco mostraron diferencias entre LEV y VPA para el cese clínico de las convulsiones (OR: 1,16; IC 95%: 0,45 a 2,97).

Posteriormente Chamberlain et al (50) estudiaron a 384 pacientes en su Ensayo de Tratamiento del Estado Epiléptico Establecido (ESETT). Se trata de un ensayo adaptativo aleatorizado, ciego, multicéntrico de EE. UU. Compararon la eficacia y la seguridad de tres agentes anticonvulsivos intravenosos (LEV, PHT y VPA) en niños y adultos desde el 3 de noviembre de 2015 hasta el 31 de octubre de 2017. 145 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de LEV, 118 al de PHT y 121 al de VPA. La tasa de infusión basada en el peso fue de una dosis de 60 mg por kilogramo (máximo, 4500 mg) para LEV, 20 mgPE por kilogramo (máximo, 1500 mgPE) para PHT y una dosis de 40 mg por kilogramo (máximo, 3000 mg) para VPA. El cese del estado epiléptico y mejora del nivel de conciencia a los 60 minutos ocurrió en 68 pacientes asignados a LEV (47 %; IC 95 %: 39 a 55), 53 pacientes asignados a PHT (45 %; IC 95 %: 36 a 54), y 56 pacientes asignados a VPA (46%; IC 95%: 38 a 55). La probabilidad posterior de que cada fármaco fuera el más eficaz fue de 0,41, 0,24 y 0,35, respectivamente. Se produjeron un total de 248 eventos adversos graves en el 42 % de los pacientes. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron convulsiones después de 60 minutos, depresión del nivel de conciencia y dificultad respiratoria. Se produjeron numéricamente más episodios de hipotensión e intubación en el grupo de PHT y más muertes en el grupo de LEV que en los otros grupos, pero estas diferencias no fueron significativas.

Para concluir, en el 2021 Zhang et al (37) realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis en red en el que contrastaron la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de primera y segunda línea del EE. Se incluyeron 8 estudios con un total de 1711 pacientes que fueron aleatorizados para recibir cinco FAE como tratamiento de segunda línea: VPA, PHB, PHT, fosfenitoína y LEV. Observaron que el PHB y el LEV tuvieron superioridad con respecto al cese de las convulsiones (VPA= 17,39% vs FHB= 39,10% vs PHT= 6,04% vs fosfenitoína = 5,61% vs LEV= 31,87%). Por otro lado, el VPA tuvo el mejor efecto en la prevención de la recurrencia de las convulsiones (VPA= 68,49% vs PHB= 2,18 % vs PHT= 0,93% vs fosfenitoína = 10,09% vs LEV= 18,32 %). Otro dato que informaron

fue que el riesgo de depresión respiratoria fue levemente menor en LEV en comparación con VPA ($RD_{\text{levetiracetam-valproato}} = -0.01$; IC del 95%: -0.30 a 0.48). Por último, observaron que el PHB redujo significativamente el riesgo de ingreso en la UCI en comparación con la fosfenitoína ($RD_{\text{fosfenitoína-fenobarbital}} = 0.56$; IC del 95 %: $0.05-0.89$).

4. DISCUSIÓN

4.1. ¿QUÉ BENZODIACEPINA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ES MÁS ADECUADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL ESTADO CONVULSIVO PEDIÁTRICO EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA?

Clásicamente, se han empleado BDZ de vida media larga como el DZP, considerando que el riesgo de recurrencia era menor con este tipo de fármaco. Sin embargo, este fármaco tiene una rápida redistribución en tejidos periféricos y a menudo, se requerían inyecciones repetidas o infusiones continuas para el control sostenido de las convulsiones, con un mayor riesgo de depresión respiratoria e hipotensión (51-52). Por este motivo se empezaron a estudiar otras alternativas como el LOR, BDZ de vida media intermedia. En estudios analizados (30-32) en los que se comparaban ambas BDZ por vía intravenosa, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de ambos en cuanto al cese del estado epiléptico, ni tampoco diferencias en las tasas de recurrencia de convulsiones, ni en los efectos adversos. Uno de los estudios reflejaba cierta tendencia a favor del LOR (32) en cuanto a cese de las convulsiones, aunque únicamente se observó esta tendencia en estudios que incluyeron sólo a adultos, achacando esta superioridad al mayor metabolismo y aclaramiento renal de los niños y, por ende, un menor tiempo de acción del fármaco en los más pequeños.

El MDZ, BDZ de vida media corta, que clásicamente se ha empleado en forma de perfusión continua para el tratamiento del EEC, aparece como alternativa de tratamiento en forma de dosis única en los últimos años, especialmente en sus vías de administración no intravenosas. En cuanto a la administración únicamente por vía intravenosa, los estudios son limitados, pero Zhang et al (37) recogían en su meta-

análisis estudios comparando MDZ IV vs DZP IV sin encontrar diferencias en términos de eficacia ni tampoco cuando se comparaban MDZ IV vs MDZ no IV.

Las vías de administración no IV del MDZ son múltiples; siendo las más usadas la intramuscular, nasal y bucal. Se sabe que el tratamiento precoz del estatus convulsivo facilita el cese del mismo, por lo que las vías de administración no intravenosas cobran especial interés, ya que no siempre es fácil obtener un acceso vascular rápido en estos pacientes o a menudo, las crisis se inician en el medio extra-hospitalario. Silbergleit et al (33) realizaron un ensayo clínico en niños y adultos donde se comparaban MDZ IM vs LOR IV administrado en el medio extrahospitalario, donde concluyeron que el MDZ IM no era inferior en cuanto a términos de eficacia y que incluso mostró menores tasas de recurrencia y eventos adversos que el LOR IV, lo cual también se ratificó en el subestudio de la población pediátrica del mismo ensayo (34). Tanto el MDZ IM, como otras formas no IV, fueron superiores al DZP rectal (35-37).

El resto de los estudios en los que se incluían además del MDZ IM otras formas de administración no IV del fármaco (bucal, nasal) en comparativa con LOR y DZP por cualquier vía, (38,39) apoyaron que existía cierta superioridad del MDZ frente al resto, concluyendo que se trata de una buena opción como tratamiento de primera línea tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario. Observaron que el MDZ tenía mejores resultados en cuanto a eficacia y aunque su inicio de acción fue algo más lento en comparación con DZP/LOR IV, esto era compensado por un menor tiempo de administración de las formas no IV del MDZ. En los estudios en los que se comparaba la forma intranasal con la del MDZ bucal, no se encontraron diferencias en cuanto al cese de las convulsiones en comparación con DZP IV (38).

No se encontraron estudios que comparasen MDZ IM con MDZ IN/bucal. Además, el fármaco parece ofrecer un buen perfil de seguridad, en algunos de los estudios revisados describieron cómo aquellos pacientes tratados con MDZ tenían menos probabilidad de ser hospitalizados y requerir ventilación mecánica e ingreso en la UCIP (33,36, 37) en comparación con aquellos que recibían tto con DZP/LOR IV. En cuanto al riesgo de recurrencias, a pesar de la vida media corta del MDZ, su riesgo no fue mayor que con el resto de las BDZ (34,37).

En resumen, en casos en los que se disponga de acceso vascular, el MDZ IV se presenta como una alternativa al DZP y LOR IV. Cuando no se disponga de acceso vascular o en el medio extrahospitalario, el MDZ IM es una opción al menos tan eficaz como las opciones IV.

4.2. ¿QUÉ TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA ES MÁS EFICAZ Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTADO CONVULSIVO ESTABLECIDO EN NIÑOS?

El tratamiento de segunda línea recomendado desde hace años es la PHT IV en Europa y fosfenitoína en los EE. UU. Sin embargo, esta recomendación se basa únicamente en la evidencia observacional, la opinión de los expertos y extrapolación de la evidencia en adultos. Si bien es conocida su eficacia, también existe una clara evidencia de su perfil de seguridad poco favorable. Por este motivo, se comenzaron a llevar a cabo estudios con otros nuevos FAE que se pudieran emplear como alternativa a la PHT. El VPA y el LEV han sido los más estudiados por su buena tolerabilidad cardiorrespiratoria y su favorable perfil de seguridad.

Dos estudios de esta revisión (40,41) estudiaron específicamente la posibilidad de incluir al VPA como alternativa para el tratamiento del EE establecido. Ambos estudios demostraron su eficacia concluyendo que el VPA IV parece ser una opción terapéutica eficaz e incluso otro de los estudios catalogó al VPA como el mejor FAE para la prevención de convulsiones recurrentes (37). Estos hallazgos apoyan el uso del VPA como alternativa en el tratamiento del EE refractario a las BDZ, pero siempre teniendo en cuenta sus contraindicaciones en niños menores de 2 años, niños con metabolopatías o hepatopatías y mujeres en edad fértil por su efecto teratógeno.

En varios de los artículos revisados, el LEV se muestra como una opción eficaz (42,44) y además con un perfil de seguridad algo mejor que la PHT. En el año 2019 se publicaron dos ensayos clínicos a gran escala en población pediátrica donde se comparaba el LEV con la PHT. El primero de ellos, el ensayo clínico ConSEPT (45), realizado en 233 niños de Australia y Nueva Zelanda donde se administró a 114 niños 20 mg/kg durante 20 minutos de PHT y a 119 40 mg/kg durante 5 minutos de LEV. El segundo, el ensayo clínico EcLiPSE (46) realizado en Reino Unido en 286 niños, donde se realizó la misma intervención. ConSEPT evaluó el cese clínico de la

actividad convulsiva 5 min después de completar la infusión del fármaco, que fue del 60% en el grupo de la PHT y del 50% en el de LEV. En EcLiPSE se calculó el tiempo medio necesario para detener la convulsión que fue de 35 minutos en el grupo de LEV y de 45 minutos en el de PHT. Ninguno de los dos obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. Ambos concluyeron que el LEV no fue superior a la PHT, sin embargo, los resultados, junto con los perfiles de seguridad informados y la relativa facilidad de administración de LEV, sugieren que podría ser una alternativa adecuada a la PHT como anticonvulsivo de primera elección para el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico convulsivo pediátrico. Pese a que las cifras de cese de la actividad convulsiva podrían parecer bajas en ambos grupos, no hubo diferencias entre ambos y esa falta de respuesta podría estar condicionada en parte por el tiempo de convulsión hasta el inicio del tratamiento, que fue bastante prolongado en ambos ensayos, con tiempos medios de 73 minutos hasta el inicio de tratamiento.

Por último, en la literatura revisada se incluyeron meta-análisis y ensayos clínicos que comparaban los 3 fármacos, VPA, LEV y PHT, en términos de eficacia no hubo diferencias estadísticamente significativas (37,47-50), aunque en el meta-análisis publicado por Zhang et al (38) en 2021 se aboga por el uso preferencial de LEV y VPA debido su mejor perfil de seguridad y su buena tolerabilidad.

Los resultados de esta revisión indican que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la eficacia de la PHT, del VPA y del LEV, por lo que los tres se pueden considerar como una opción en el tratamiento de segunda línea del EE. Sin embargo, el desfavorable perfil de seguridad de la PHT seguido de sus dificultades para la administración la convierten en una peor opción. En cuanto al VPA y el LEV, ambos ofrecen un buen perfil de seguridad, pero la contraindicación relativa del primer fármaco hace que su uso deba ser limitado en un buen número de pacientes, lo que convierte al LEV en la opción más segura y más fácilmente generalizable para el tratamiento del EE establecido.

4.3 LIMITACIONES

Se encontraron algunas limitaciones en esta revisión bibliográfica. En primer lugar, el tamaño de la muestra en varios de los estudios incluidos fue pequeño, lo que puede aumentar el riesgo de error estadístico tipo II y causar un resultado falso negativo. En segundo lugar, la heterogeneidad clínica en cuanto a edad, etiología e intervalo de administración del fármaco también puede causar sesgos potenciales. Unido a esto, cabe destacar que el tiempo desde el inicio de la convulsión hasta la llegada a urgencias es mucho más prolongado en algunos estudios que en nuestro medio. En tercer y último lugar, no se encontraron estudios que comparasen de forma directa las diferentes vías de administración de MDZ entre ellas, con lo cual, es difícil establecer una preferencia en cuanto a las presentaciones no intravenosas.

4.4. PROPUESTA DE ALGORITMO TERAPÉUTICO UNIVERSAL DEL EE PARA URGENCIAS DE PEDIATRÍA

El algoritmo comienza con una fase de estabilización (0 a 5 minutos), que incluye primeros auxilios iniciales estándar para convulsiones, incidiendo en alteraciones metabólicas que podrían ser la causa de las crisis, como la hipoglucemia.

La fase de tratamiento inicial o de primera línea debe comenzar cuando la duración de la convulsión alcanza los 5 minutos y debe concluir a los 20 minutos cuando la respuesta (o falta de respuesta) a la terapia inicial es evidente. Se recomienda la administración de una BDZ (concretamente LOR IV, DZP IV o MDZ por cualquier vía) como terapia inicial de elección, dada su eficacia, seguridad y tolerabilidad demostradas. Esta recomendación coincide con lo establecido por la Guía Americana de Epilepsia (53), la cual menciona que MDZ IM, LOR IV o DZP IV son recomendados como terapia inicial de elección demostradas con un nivel de evidencia A. Para entornos prehospitalarios el MDZ IM, IN y bucal son alternativas terapéuticas iniciales razonables y mejores que el DZP rectal que estaría considerado como última opción. Así mismo, la vía intramuscular parece ser mejor, ya que se debe considerar que el MDZ IN y bucal pueden no alcanzar su dosis terapéutica eficaz, debido a que parte del fármaco se desperdicia si el niño escupe o sopla. Esto mismo también coincide con la Guía Americana de Epilepsia (53) la cual otorga un nivel de evidencia B al uso de DZP rectal, MDZ IN o MDZ bucal en el entorno prehospitalario. Si las

convulsiones no ceden en 5 minutos, se pueden administrar una segunda dosis de MDZ IV, DZP IV o LOR IV.

La segunda fase de la terapia debe comenzar cuando la duración de la convulsión alcanza los 20 minutos y debe concluir a los 40 minutos cuando la respuesta (o falta de respuesta) a la segunda terapia sea evidente. Se recomienda la administración de LEV IV como primera opción dada su eficacia, seguridad y tolerabilidad demostradas. En casos donde no se tenga acceso a este fármaco y donde no existan contraindicaciones la segunda opción sería el VPA o la PHT. Las dosis recomendadas según la literatura revisada están recogidas en el algoritmo de manejo (**Anexo 1**).

En caso de no cese del cuadro, debe considerarse el ingreso en Unidades de Críticos, donde se disponga de monitorización EEG continua.

5. CONCLUSIONES

Las BDZ son el fármaco de primera elección para la convulsión activa con duración superior a 5 minutos y siempre que un acceso vascular esté disponible, el DZP IV, LOR IV (no comercializado en España) y también MDZ IV han demostrado ser opciones eficaces y seguras. En los casos en los que no se disponga de un acceso vascular o en el medio extrahospitalario, las formas no IV del MDZ son de primera elección, en concreto, en el caso del MDZ IM, existen ensayos que demuestran una eficacia comparable a la de las formas intravenosas clásicas. Son necesarios más estudios que realicen comparaciones directas entre las diferentes formas no intravenosas del MDZ no IV, para determinar si existe superioridad de unas frente a otras. No existe evidencia que soporte que el uso de BDZ de acción corta aumente el riesgo de recurrencias.

En cuanto al estado refractario a BDZ, tanto la PHT, el VPA y LEV ofrecen datos de eficacia similares con buen perfil de seguridad en la práctica clínica, pero la calificación como fármaco de riesgo IARC 2B de la PHT y la contraindicación del VPA en mujeres de edad fértil y pacientes con metabolopatías, sitúan al LEV como primera opción por las ventajas que ofrece a la hora de generalizar su uso. En pacientes epilépticos conocidos con convulsión activa, debería valorarse como primera opción un bolo de su medicación de base.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Loddenkemper, T., Goodkin, H.P. Treatment of Pediatric Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(6): 560-73.
2. Gastaut H. Diccionario de epilepsia, definiciones parte 1. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1973.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
5. Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: A clinical and pathological study in epilepsy. *Am J Psychiatry*. 1904;60(4):645-98.
6. Bello N, Calvo-Medina R, Mora-Ramírez MD, Ramos-Fernández JM. Estado epiléptico en pacientes pediátricos: consecuencias evolutivas y actualización epidemiológica. *Rev Neurol*. 2020;71(10):365–72.
7. Kurz JE, Goldstein J. Status Epilepticus in the Pediatric Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2015 Mar 1;16(1):37-47.
8. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 15;368(9531):222-9.
9. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11(12):800-10.
10. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci*. 1997;17(19):7532-40.
11. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*, 1994; 330(9):613–22.

12. Kittler JT, Delmas P, Jovanovic JN, Brown DA, Smart TG and Moss SJ. Constitutive endocytosis of GABAA receptors by an association with the adaptin AP2 complex modulates inhibitory synaptic currents in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2000; 20 :7972–77.
13. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure.* 2019; 68:16-21.
14. De Negri M, Baglietto MG. Treatment of status epilepticus in children. *Pediatric Drugs.* 2001; 3(6):411–20.
15. Trinka E. Benzodiazepines used Primarily for Emergency Treatment (Diazepam, Lorazepam and Midazolam). En: *The Treatment of Epilepsy.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2009;431–46.
16. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs.* 2015;75(13):1499–521.
17. Drugs [Internet]. Chicago: The Association; 2020 [consulta, 15/01/2022]. Lorazepam Dosage Guide with Precautions. Disponible en: <https://www.drugs.com/dosage/lorazepam.html>
18. Wilfong A. Management of status epilepticus in children. In: *UpToDate (Pediatric drug information)*, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2022.)
19. Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology.* 1998;51(5):1274–82.
20. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). *Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración.* Madrid: Servicio de Ediciones y Publicaciones del INSHT; 2016.
21. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002; 16 (10):695–714.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid; 2014 [consulta, 15/01/2022]. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_16-valproato.pdf?x85293

23. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(11):707–24.
24. Wheless JW, Clarke D, Hovinga CA, et al. Rapid infusion of a loading dose of levetiracetam with minimal dilution: A safety study. *J Child Neurol.* 2009;24:946-51.
25. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(9):631–7.
26. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med.* 1998;338(26):1869–75.
27. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3–23.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta- analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
29. Urrutia G, Bonfilll X. La declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la Revista Española de Salud Pública. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87: 99-102.
30. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(16):1652–60.
31. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safer than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav.* 2016;64(Pt A):29–36.

32. Wu W, Zhang L, Xue R. Lorazepam or diazepam for convulsive status epilepticus: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2016;29:133–8.
33. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7):591–600.
34. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*. 2015;56(2):254–62.
35. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:325–36.
36. Zhao Z-Y, Wang H-Y, Wen B, Yang Z-B, Feng K, Fan J-C. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: A network meta-analysis: A network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2016;31(9):1093–107.
37. Zhang Y, Liu Y, Liao Q, Liu Z. Preferential antiseizure medications in pediatric patients with convulsive status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(1):1–17.
38. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. A common reference-based indirect comparison meta-analysis of buccal versus intranasal midazolam for early status epilepticus. *CNS Drugs*. 2015;29(9):741–57
39. Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, Jafari M, Fayezi A, Riahi K, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):149–54.
40. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):536–41.

41. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2014;28(7):623–39.
42. Nalisetty S, Kandasamy S, Sridharan B, Vijayakumar V, Sangaralingam T, Krishnamoorthi N. Clinical effectiveness of levetiracetam compared to fosphenytoin in the treatment of benzodiazepine refractory convulsive status epilepticus. *Indian J Pediatr*. 2020;87(7):512–9.
43. Li L, Zhang Y, Jia L, Jia D, Faramand A, Chong W, et al. Levetiracetam versus phenytoin for the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure*. 2020;78:43–8.
44. Xue T, Wei L, Shen X, Wang Z, Chen Z, Wang Z. Levetiracetam versus phenytoin for the pharmacotherapy of benzodiazepine-refractory status epilepticus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2020;34(12):1205–15.
45. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10186):2135–45.
46. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10186):2125–34.
47. Misra UK, Kalita J. A comparison of four antiepileptic drugs in status epilepticus: experience from India. *Int J Neurosci*. 2016;126(11):1013–9.
48. Vignesh V, Rameshkumar R, Mahadevan S. Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatr*. 2020 Mar 15;57(3):222-227.
49. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):110–5.

50. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217–24.
51. Delgado-Escueta AV, Bajorek JG. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and rational management. *Epilepsia*. 1982;23 Suppl 1:S29-41.
52. Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology*. 1969 Apr;19(4):332-43.
53. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.

7. ANEXO

Anexo 1. Algoritmo terapéutico universal del EE para urgencias de pediatría

