

Consideraciones especiales en niños con estatus epiléptico

Special concerns in children with status epilepticus

Juan Carlos Pérez Poveda, Eugenia Espinosa García

RESUMEN

El estatus epiléptico (EE) en los niños es la emergencia neurológica más común en urgencias, es una condición médica que coloca en riesgo la vida del menor y requiere pronto reconocimiento y tratamiento, no solo para detener la crisis, sino evitar las consecuencias hemodinámicas, sistémicas y subsecuente deterioro neurológico, y potencial mortalidad.

En este artículo se trataran aspectos epidemiológicos, clasificación, etiología, abordaje diagnóstico y tratamiento del EE, mencionando los nuevos medicamentos y otras posibilidades terapéuticas, incluyendo aspectos como cirugía en el tratamiento del EE refractario y el pronóstico.

PALABRAS CLAVES. Epilepsia, Convulsiones, Neurología. Estado convulsivo (DeCS).

Juan Carlos Pérez Poveda, Eugenia Espinosa García. Consideraciones especiales en niños con estatus epiléptico. Acta Neurol Colomb 2011;27:48-62).

SUMMARY

Status epilepticus (SE) in children is the most common neurological emergency in pediatric emergency medicine, this condition poses a risk to the child's life and requires early recognition and treatment to interrupt the crisis and thus to avoid the hemodynamic consequences, systemic complications and subsequent neurological deterioration. The epidemiology, etiology and prognosis are different from those observed in adults. This paper discusses in detail issues such as: epidemiology, classification, etiology, diagnostic approach and treatment of status epilepticus the role of new antiepileptic drugs and other therapeutic options, including the role of epilepsy surgery in refractory SE. Finally the most important aspects pertaining the outcome of children with SE.

KEY WORDS. Epilepsy, Seizure, Neurology. Child. Status epilepticus (MeHS).

Juan Carlos Pérez Poveda, Eugenia Espinosa García. Special concerns in children with status epilepticus. Acta Neurol Colomb 2011;27:48-62).

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) es una manifestación de una lesión primaria del sistema nervioso central (SNC) o de un desorden sistémico con efectos secun-

darios sobre el SNC (1). Las definiciones siguen siendo controversiales y para algunos carecen de especificidad. El criterio empleado, pero debatido es la duración, sin embargo, en la mayoría de las situaciones determinar esta, no es posible dado

Recibido: 14/11/10. Revisado: 24/11/10. Aceptado: 28/12/10.

Juan Carlos Pérez Poveda. Neuólogo Infantil, Profesor Asistente de Neuropediatría, Departamento de Neurociencias, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Bogotá, D.C. Colombia. Fellow Research in Neurophysiology & Epilepsy, Epilepsy Center of Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA. Visitante Observador en Epilepsia en Niños, Hospital Nacional de Pediatría "Profesor: Doctor Juan P. Garrahan" Buenos Aires, Argentina. **Eugenio Espinosa García.** Neurólogo Pediatra, Profesor Titular de Neurología Pediátrica Universidad Militar Nueva Granada, Jefe del posgrado de Neurología pediátrica Universidad Militar Nueva Granada, coordinador área de Neuropediatría Hospital Militar Central. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, D.C. Colombia.

Correspondencia: j-perez@javeriana.edu.co

Revisión

que no se pudo observar el inicio de la crisis (2). La mayoría de los estudios epidemiológicos emplean el criterio temporal de 30 minutos establecido por la ILAE en 1993 (3), que a su vez es el tiempo de auto sostenimiento, inicio de farmacoresistencia y lesión neuronal inducida por la crisis (4,5). La ILAE (International League Against Epilepsy) en su última propuesta de terminología indica que EE es: “una crisis que no muestra signos clínicos de detención después de una duración que abarca la gran mayoría de las crisis de este tipo en la mayoría de los pacientes o convulsiones recurrentes sin que se retorne al estado basal interictal de la función del sistema nervioso central” (6). La ILAE no hace alusión al criterio de duración.

En 1999 Lowestein publicó la definición operacional de EE: “el EE convulsivo generalizado en adultos y niños mayores de 5 años, es aquel en el que se presentan: (a) crisis continuas de 5 o más minutos de duración o (b) dos o mas crisis discretas sin recuperación de la conciencia entre ellas” (7), este es el criterio empleado como guía de tratamiento en muchos centros. En el caso de los niños se realizó un estudio en 407 niños en el cual se logró determinar que una crisis que dura más de 5 a 10 minutos era poco probable que se detuviera espontáneamente en los siguientes minutos, por ello está indicada una intervención terapéutica en ese momento (8).

Otra categoría es la de estatus epiléptico no convulsivo (EENC): el taller de la Epilepsy Foundation propuso esta definición “estatus epiléptico no convulsivo es un término para denotar un rango de condiciones en las cuales hay presencia de actividad de crisis electrográfica prolongada y ocasiona síntomas clínicos no convulsivos” (9). Los pacientes deben presentar electrográficamente patrones repetitivos o prolongados de descargas de punta y onda que duren más de 30 minutos en el electroencefalograma demostrando cambio en el patrón basal o interictal.

La epidemiología del EE en niños es variable en el mundo, y se tienen en cuenta diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo; no contamos con datos establecidos en nuestro país. Para Neville y colaboradores la incidencia en países desarrollados varía de 17 a 23/100.000, con una mayor incidencia en niños menores (5). En lactante se demuestran incidencias tan elevadas como de 135

a 156/100.000 con un pico durante el primer año de vida (10-12).

Otros estudios indican incidencia del EE en niños de 10-38/100.000/año (13). El estudio (NLSTEPSS) North London Convulsive Estatus Epilepticus in Childhood Surveillance Study, es el único que ha evaluado una población completa, con una incidencia calculada de SEC de 10-28/100.000/año, significativamente mayor a lo observado en adultos, excluyendo población anciana (14). La incidencia de EEC en menores de 1 año es de 51/100.000, entre 1 y 4 años 29/100.000, de 5-9/100.000 entre los 5 y 9 años y de 2/100.000 entre los 10 y 15 años. Cerca del 10% de los niños y adolescentes debutan con una primera crisis en forma de EE (15).

La tasa de recurrencia en NLSTEPSS fue de 17% luego de un año y fue más alta en los pacientes con EE sintomático remoto con mortalidad del 3,4%; la tasa de secuelas varió de 4 a 40% (13). El riesgo subsecuente de aparición de epilepsia luego de un EE es de 25% (16). Del 9.1 al 27% de los niños que presentan epilepsia pueden presentar al menos un episodio de EE durante el curso de la enfermedad (13, 17, 18).

CLASIFICACIÓN DEL ESTATUS EPILÉPTICO

Hay varias clasificaciones del EE y tienen en cuenta tres aspectos básicos: etiología, tipo de crisis, duración y edad de presentación. La clasificación de la ILAE se ha estandarizado para adultos y niños, y se basa en la etiología del EE; aunque se ha sometido a algunas variaciones (Tabla 1) se divide el EE en las siguientes categorías: agudo sintomático, remoto sintomático, relacionado a epilepsia idiopática, relacionado a epilepsia criptogénica y no clasificado (3). En pediatría algunos incluyen en esta clasificación al EE febril en una categoría aparte del agudo sintomático, dado el “pronóstico favorable” (2,8,13).

En cuanto al tipo de crisis, Gastaut clasificó el estatus epiléptico en convulsivo (EEC) y no convulsivo (EENC) (19). El EEC puede ser fisiológicamente o electrográficamente generalizado o focal, incluyendo crisis tónicas, tónico-clónicas, clónicas y mioclónicas. El no convulsivo incluye: ausencias típicas o atípicas, estatus epiléptico focal con síntomas sensitivos, EE con sintomatología afectiva, EE parcial complejo, punta y onda continua durante el sueño de ondas lentas (EEES) y EE en coma (20).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL STATUS EPILEPTICO

Tipo	Definición	Ejemplos
Sintomático agudo (26%)	EE que ocurre durante una enfermedad aguda (lesión neurológica aguda) Encefalopatía aguda.	Meningitis, encefalitis, alteración electrolítica, sepsis, hipoxia, trauma, intoxicación.
Sintomático remoto (33%)	EE que ocurre sin una provocación aguda en un paciente con una historia previa de lesión neurológica (Encefalopatía crónica)	Malformación del SNC, lesión cerebral traumática, desorden cromosómico
Sintomático remoto con un precipitante agudo (1%)	EE que ocurre en el contexto de encefalopatía crónica, pero con una provocación aguda	Malformación del SNC, lesión previa al SNC con infección concurrente, Hipoglicemia, hipocalcemia o intoxicación
Encefalopatía progresiva (3%)	EE que ocurre dentro de un desorden progresivo del SNC.	Desórdenes mitocondriales, Desórdenes de depósito lisosomal, aminoacidopatías o acidurias orgánicas
Febril (22%)	EE que ocurre cuando la única provocación es una enfermedad febril, excluyéndose una infección del SNC (Meningitis o encefalitis)	Infección respiratoria superior, sinusitis, sepsis.
Criptogénico (15%)	EE que ocurre en ausencia de un precipitante agudo, lesión al SNC, alteración metabólica o sistémica o ambas.	Causa no definida

Modificado de Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006; 67:1542–1550 (4).

Cuando se tiene en cuenta el criterio de duración del EE se considera que antes de iniciarse las crisis ocurre un estado premonitorio (prodromico) caracterizado por estado confusional, presencia de sacudidas mioclonicas, o aumento en la frecuencia de las crisis. Luego inicia el EE incipiente (0-5 min), en este momento se desconoce si la crisis se puede autolimitar o evolucionará a EE. El EE transicional puede dividirse en EE temprano (5-30 minutos) y EE establecido (30 a 60 min), EE refractario (SER) (mayor de 60 a 90 min) cuando las crisis persisten a pesar de un tratamiento con dosis adecuadas de 2 ó 3 medicamentos anticonvulsivantes (1, 20,21).

Se ha clasificado el EE de acuerdo a la edad de presentación, en dicha clasificación se involucran cuatro categorías etáreas: EE que ocurre en el recién

nacido y dentro de los síndromes epilépticos infantiles, EE que ocurre únicamente durante la niñez, EE que ocurre tanto en la niñez como en la vida adulta y EE de la vida adulta tardía (21).

ETIOLOGÍA

La etiología del EE en niños es diferente a la que se observa en los adultos, podemos identificar la causa en la mayoría de los pacientes, sin embargo, existe un número significativo de pacientes en los que no es posible identificarla a pesar de diversas pruebas de laboratorio e imagenológicas. En 2006 la Academia Americana de Neurología y Child Neurology Society publicaron parámetros de práctica médica para la evaluación diagnóstica de niños con esta condición (22).

En la práctica clínica, las etiologías más frecuentes en el EEC agudo sintomático son (23,24): infecciones del SNC (meningitis y encefalitis), lesión anóxica aguda, alteraciones metabólicas (Hipoglucemia, errores innatos del metabolismo, síndrome de Reye), alteraciones electrolíticas, trauma, hemorragia, tumores del SNC, medicamentos, intoxicaciones, envenenamiento, encefalopatía hipóxico-isquémica y errores innatos del metabolismo en el período neonatal, con primera crisis no provocada que se presenta como EEC, y estatus febril. EE en pacientes con epilepsias, pacientes con tratamiento irregular, deprivación de sueño, infecciones intercurrentes, epilepsias sintomáticas y criptogénico. La tabla 2, muestra las etiologías más comunes de EE en niños con su incidencia de acuerdo a estudios poblacionales (2).

DIAGNÓSTICO

En 2006 la Academia Americana de Neurología y la Child Neurology Society (22) realizaron modificaciones a la clasificación etiológica del EE de la

ILAE (3), con el fin de establecer una guía para la evaluación diagnóstica y establecieron una serie de recomendaciones específicas: realizar niveles séricos de antiepilepticos cuando los pacientes reciben tratamiento anticonvulsivante, considerar pruebas toxicológicas, no puede refutarse o avalarse la realización de estudios metabólicos y genéticos, considerar el EEG con video (Video-EEG) para establecer el origen focal o generalizado de las crisis lo cual puede influenciar el diagnóstico y tratamiento de las crisis, puede considerarse útil para descartar pseudoestatus, a su vez indica una insuficiente evidencia para su uso rutinario en el EENC. Las neuroimágenes deben considerarse de acuerdo a la clínica y desconocimiento de etiología, no se puede refutar el uso de rutina de éstas (22).

Las pruebas de laboratorio incluyen: hemograma, electrolitos séricos, incluyendo calcio y magnesio, gases sanguíneos, pruebas de funcionamiento renal y hepático. De acuerdo al caso se realizará punción lumbar, niveles de anticonvulsivantes, neuroimágenes, EEG, amonio sérico, hemocultivos y pruebas toxicológicas.

TABLA 2. ETILOGÍAS COMUNES DE STATUS EPILEPTICO EN NIÑOS E INCIDENCIAS A PARTIR DE ESTUDIOS POBLACIONALES

Agudo
Agudo sintomático (17-52%)
<ul style="list-style-type: none"> • Infección aguda del SNC (Meningitis bacteriana, meningitis viral, encefalitis) • Alteraciones metabólicas (Hipoglucemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipocalcemia, injuria anóxica) • Incumplimiento o suspensión de anticonvulsivantes • Sobredosis de anticonvulsivantes • Sobredosis medicamentosa diferente a anticonvulsivantes
Convulsión febril prolongada (23-30%)
<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Roseola
Remoto (16-39%)
<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes de la migración neuronal (Lisencefalia, esquizencefalia) • Disgenesias cerebrales • Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal • Desórdenes neurodegenerativos
Idiopáticos/Criptogénico (5-19%)
Modificado de Singh R, Gaillard W. Status epilepticus in Children. Current Neurology and Neuroscience Reports 2009, 9:137–144 (2).

El EEG o idealmente video-EEG prolongado es de gran importancia, no solo para el diagnóstico en situaciones puntuales como en el caso de los pacientes con EENC, además para establecer diagnóstico diferencial y monitoreo continuo de los pacientes con EE refractario.

Los criterios electroencefalográficos para el diagnóstico de EENC (9) se aprecian en la tabla 3.

Watenberg y Segal realizaron una búsqueda bibliográfica con miras a proveer información práctica acerca de la aproximación diagnóstica de los pacientes con EE en particular aquellos con EE refractario en quienes la etiología no puede esclarecerse con las pruebas rutinarias (24). Los autores insistieron en el reconocimiento de otras etiologías menos frecuentes que deben tenerse en cuenta y para las cuales deben incluirse algunos estudios diagnósticos específicos, entre estos se incluyen pruebas para bacterias, virus, hongos y parásitos. Detección de enfermedades autoinmunes entre las que se incluyen: LES, tiroiditis de Hashimoto, síndromes hemofagocíticos e histiocitosis. Por otro lado debe expandirse la pesquisa para enfermedades metabólicas y así abarcar las enfermedades mitocondriales y leucodistrofias, sin olvidar la utilidad de la consejería genética en casos particulares como síndrome de

Angelman, cromosomas 14 y 20 en anillo, síndrome de Wolf-Hirschhorn (24).

El diagnóstico diferencial del EE comprende diversas situaciones clínicas entre las cuales debemos mencionar: pseudostatus epiléptico de origen psicógeno, movimientos anormales no epilépticos (Mioclónias, temblores, distonía, corea). Pacientes con síndrome piramidal de inicio reciente.

TRATAMIENTO ACTUAL

El EE es una emergencia médica que debe tratarse, a la mayor brevedad. La mayoría de los episodios se inician en el hogar en la comunidad (10). No obstante es necesario una intervención temprana para reducir la morbilidad. El tratamiento prehospitalario no es el objetivo de esta revisión sin embargo, se considera útil recordarlo: este incluye benzodiacepinas a través de vías diversas como el diazepam rectal, otras alternativa es el uso de midazolam oral o intranasal, que han comprobado eficacia comparable al diazepam. El manejo prehospitalario se asocia con menor duración del EE y menor riesgo de recurrencia de las crisis en urgencias (25). Para otros autores el uso prehospitalario de benzodiacepinas puede relacionarse con mayor riesgo de depre-

TABLA 3. PATRONES ELÉCTRICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SENC.

Criterios claros

- Crisis electrográficas focales continuas o frecuentes con patrones ictales de cambio en amplitud, frecuencia y localización.
- Puntas y ondas generalizadas frecuentes o continuas en pacientes con historia previa de epilepsia.
- Puntas y ondas generalizadas frecuentes o continuas, significativamente diferentes en amplitud y frecuencia en comparación de hallazgos previos, en pacientes con historia de encefalopatía epiléptica.
- Descargas periódicas epileptiformes generalizadas (PLEG) en pacientes comatosos después de estatus epiléptico convulsivo.

Patrones Equívocos

- Anormalidades electroencefalográficas frecuentes o continuas en pacientes con lesión cerebral en quienes los EEG previos no tenían hallazgos similares previos.
- Puntas y ondas generalizadas frecuentes o continuas, que no son significativamente diferentes en amplitud o frecuencia en comparación a los hallazgos previos en pacientes con una historia de encefalopatía epiléptica cuyos síntomas clínicos sugieren estatus epiléptico no convulsivo.

sión respiratoria y requerimiento de tratamiento en UCIP (26). Se recomienda implementar un plan casero teniendo en cuenta historia clínica, distancia o disponibilidad de un servicio de urgencia y nivel cultural de la familia (27).

El éxito en el tratamiento del EE radica en el control de las crisis antes de que ocurra lesión neuronal irreversible y en prevenir complicaciones que pueden llevar a un desenlace fatal. La mayor duración de las crisis puede asociarse con peor pronóstico (28). Es necesario actuar después de transcurridos 5 minutos o cuando hubieren dos crisis discretas sin recuperación del nivel de conciencia (7).

Tratamiento en el hospital

El tratamiento hospitalario del EE incluye dos escenarios: el de las urgencias y el de la unidad de cuidados intensivos que es relaciona con más estatus epiléptico refractario (SER). Lo recomendable es que cada centro hospitalario tenga un protocolo propio de manejo, publicado y al alcance del personal de urgencias (29). Una adecuada familiarización con cada esquema y en particular con las acciones tanto diagnósticas y terapéuticas a emplear es necesario para recordar que la infra o supradosisificación conlleva a inadecuado control de las crisis y mal resultado en el tratamiento de los pacientes con EE.

El tratamiento del EEC en urgencias se inicia con el ABC de la reanimación y otras medidas: estabilizar y mantener vía aérea, ventilación adecuada, mantener circulación, monitorización de signos vitales, establecer necesidad de intubación temprana, adecuado acceso venoso, glicemia, hemograma, electrolitos, BUN, creatinina, calcio, fosforo y magnesio, niveles séricos de medicamentos y pruebas toxicológicas de acuerdo a la clínica.

Se debe establecer la necesidad de otras pruebas basándose en la situación clínica e incluyen: realización de punción lumbar para descartar la presencia de meningitis o encefalitis. (En caso de signos de hipertensión endocraneana o focalización diferir hasta haber obtenido una neuroimagen), electroencefalograma: cuando se quiera descartar presencia de estatus epiléptico no convulsivo en pacientes con estado de alteración de conciencia de origen inexplicado y en aquellos sin mejoría del estado de conciencia a pesar de haber controlado

los movimientos convulsivos, neuroimágenes: TAC o resonancia magnética de cerebro simple cuando se desconoce la etiología del EE, en particular cuando es la primera vez que ocurre, sea focal o cuando presente signos neurológicos de focalización. Debe realizarse cuando el paciente haya sido estabilizado, otros estudios de laboratorio y especiales.

Medicamentos en EE

Los medicamentos recomendados por la mayoría de publicaciones para el manejo farmacológico inicial del EE son benzodiacepinas (Lorazepam y diazepam), fenitoína y fenobarbital. Otros medicamentos recomendados son fosfenoftalina y valproato (1,2). En la tabla 4 se muestra la dosificación de los medicamentos empleados en el manejo farmacológico del EE pediátrico.

Las benzodiacepinas son el medicamento inicial de elección para el tratamiento, siendo el lorazepam y el diazepam los de mayor difusión y empleo. La benzodiacepina de elección es el lorazepam no disponible en Colombia. La diferencia entre ellos radica en inicio de acción más rápido para diazepam, con necesidad de emplear otra medicación dada la recurrencia de las crisis. El lorazepam muestra acción más prolongada. No hay estudios controlados que comparan dichas benzodiacepinas en niños con EE (22).

En nuestro país es frecuente el uso de clonazepam, con acción prolongada similar a la del lorazepam, no se encuentra en la literatura muchos artículos que recomiendan o muestren su uso en edad pediátrica (30). El midazolam de amplio uso, en la mayoría de publicaciones tiene recomendaciones reservadas para el manejo del EE refractario, otros invitan a emplearlo como medicación de primera línea (31,32).

La segunda línea se inicia con fenitoína (18mg/kg/dosis) en infusión durante 20 minutos por vía IV, en varios centros se emplea fosfenoftalina (1mg/kg/min de dosis equivalente a fenitoína) es una prodroga de la fenitoína con biodisponibilidad del 100%, presenta menores riesgos incluyendo menor probabilidad de extravasación, arritmias cardíacas o hipotensión, no está disponible en Colombia (22).

TABLA 4. MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ESTATUS EPILÉPTICO.

Medicamentos de primera y segunda línea en el estatus temprano y establecido.	Dosis y velocidad de administración
Lorazepam	0.1-0.15 mg/kg/dosis (IV)- < 2 mg/min
Diazepam	0.3 mg/kg/dosis (IV) (Pasar en 2-5 min) 0.5 mg/kg/dosis (IR)
Clonazepam	0.01-0.03 mg/kg/dosis (IV) (Pasar en 2 a 5 min)
Fenitoína	18 mg/kg/dosis con velocidad de infusión máx. 50mg/min
Fosfenitoína	25 mg/kg/equivalente a fenitoína IV, infundir a 150 mg/min de equivalente de fenitoína.
Fenobarbital	15 – 20mg/kg/dosis (Infusión de 1-2 mg/kg/min)
Valproato de sodio	20 a 40mg/kg/dosis (6mg/kg/min)
Medicamentos en el estatus epiléptico refractario	
Midazolam	0.15 a 0,3 mg/kg/dosis carga seguidos de dosis a 1 a 18 ug/kg/hora (4mg/kg/hora)
Pentobarbital	2- 10 mg/kg dosis de carga con infusión continua posterior de 0.5 a 5 mg/kg/hora de acuerdo a efecto
Tiopental	Bolo de 0,5 a 3 mg/Kg. seguido de 3-5mg/Kg./h (IV)
Propofol	Bolo de 1-3 mg/Kg IV. Dosis de mantenimiento: 5-10 mg/Kg/hora.
Levetiracetam	20-40 mg/kg inicial, pueden darse dosis adicionales de 20mg/kg/dosis hasta completar 80 mg/kg/día IV
Topiramato	Dosis variables 2-5 o incluso hasta 10mg/kg/dosis por SNG con dosis máxima día de 25 mg/kg/dia

Al fenobarbital se le reconoce su uso en el recién nacido como medicamento de primera línea, su eficacia es similar a la fenitoína, con dosis recomendada de 15 a mg/kg.

Otro medicamento que puede emplearse en el manejo del EE en pediatría es el valproato de sodio; puede emplearse ante la falla terapéutica de los otros agentes, aunque se contraindica en pacientes con enfermedad hepática o metabólica (22,33).

El levetiracetam se ha utilizado en el tratamiento del EE, en un estudio de 10 pacientes el levetiracetam fue efectivo en el control del EE en pacientes críticamente enfermos con adecuada tolerancia (34); otro estudio en 11 pacientes demostró eficacia en un

45%, sin efectos adversos (35). El estudio con mayor número de pacientes se realizó en 32 pacientes de los cuales 16 presentaban EE, demostrándose eficacia significativa con control de crisis (36), las dosis recomendables para esta medicación varían de 1 a 70mg/kg con un promedio de 30mg/kg/dosis, se requieren estudios con mayor número de pacientes. Un medicamento con un potencial posible en EE es la lacosamida debido a su presentación para intravenoso y del cual hay que esperar aún reportes de estudios en niños.

En la figura 1 se presenta un diagrama de flujo con recomendaciones para estudio y manejo del EE en niños adaptadas a nuestro país.

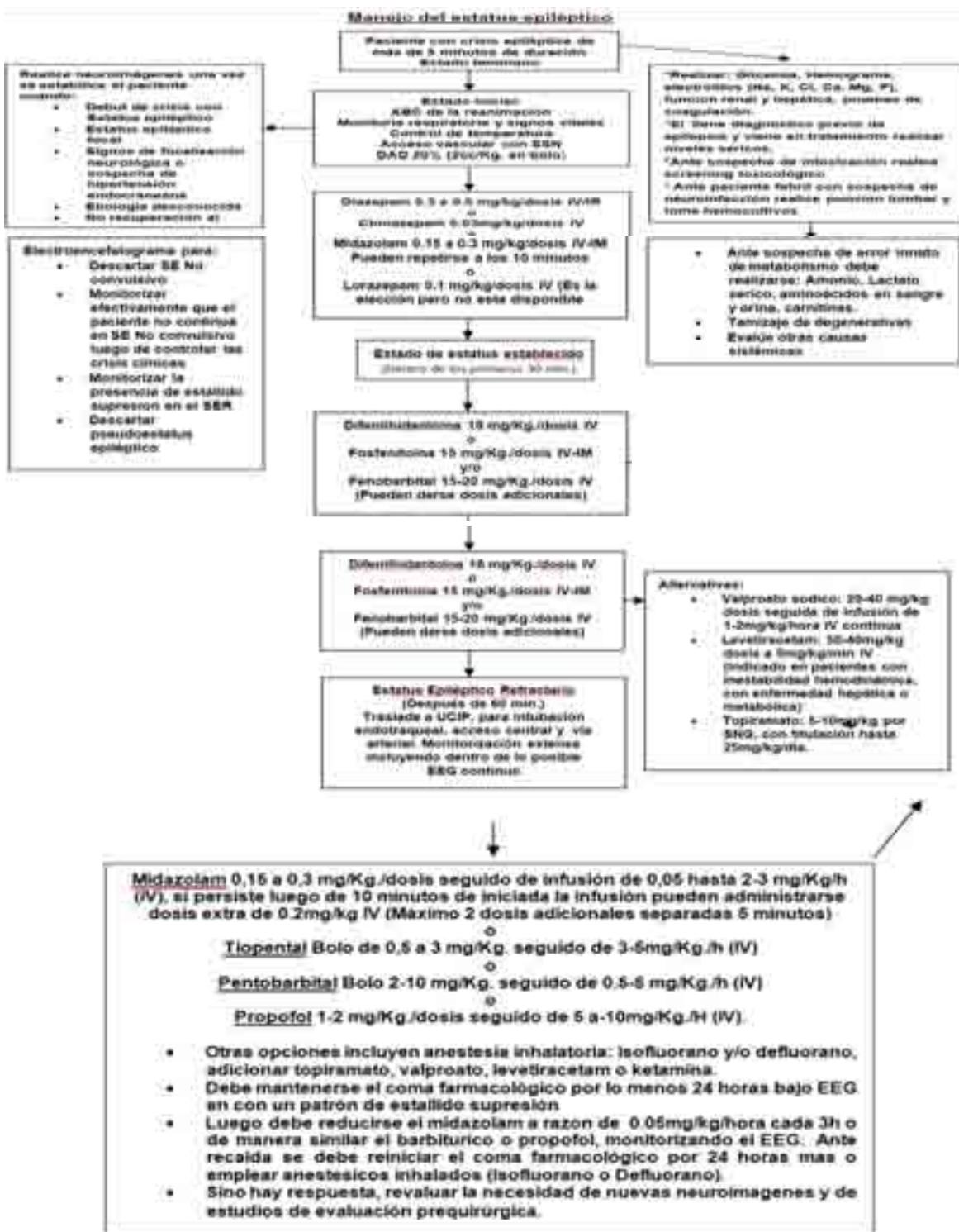


FIGURA 1.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL MANEJO DE ESTATUS EPILEPTICO.

Tratamiento del estatus epiléptico refractario

La definición del estatus epiléptico refractario (EER) indica la persistencia de crisis a pesar de la administración de dos o más medicamentos de primera línea, con una duración mayor a 60 minutos (1,2).

Estos pacientes requieren tratamiento en unidad de cuidados intensivos (UCIP), por la necesidad de asistencia respiratoria mecánica y monitoreo hemodinámico, en lo posible el paciente deberá permanecer bajo monitoreo continuo de EEG (EEGc).

Las medidas farmacológicas implican el mantener al paciente en estado de coma farmacológico por un término de 24 horas, asegurando controlar las crisis clínicas y electrográficas, con actividad de estallido supresión. Los medicamentos incluyen benzodiacepinas por infusión continua como midazolam, barbitúricos y propofol (36,37).

Midazolam: muchos grupos han empleado con buenos resultados el midazolam en infusión continua, con dosis inicial de 0.1 a 0.3 mg/kg/dosis, seguido por infusión continua de 1 a 18mcg/kg/min., incrementando la infusión cada 15 minutos hasta la supresión de las crisis con dosis hasta de 3 o 4 mg/kg/hora. Se describe además de la eficacia, seguridad con dicho esquema de tratamiento. La duración media del tratamiento es de 24 horas, es más fácil de emplear que otras benzodiacepinas (38-40). Luego de un periodo de 24 horas, debe realizarse disminución gradual y en lo posible monitorizar el EEG. La mortalidad y la morbilidad parecen ser menores en pacientes que reciben midazolam que con otros anticonvulsivantes (41, 42).

Barbitúricos: los barbitúricos de acción corta, son un recurso ampliamente utilizado para el control del EER, se metabolizan rápidamente y permiten mantener un EEG cerca a lo isoelectrónico. Los más utilizados en pediatría incluyen:

- **Pentobarbital:** efectivo en el control de las convulsiones y supresión del EEG. Dosis inicial 2-10 mg/kg IV. Se continua con infusión de 0.5 mg/kg/hora IV que se titula hasta lograr detención de las crisis o presencia de hipotensión arterial; dosis máxima de 0.5-5 mg/kg/hora. Luego de reducir las crisis eléctricas (EEG de estallido supresión), y clínicas por espacio de 12 a 48 horas, el fármaco

se va disminuyendo, evaluando el logro de la remisión; la dosis de mantenimiento se determina por la necesidad de mantener niveles séricos entre 20-40 mcg/ml. Los efectos de su empleo incluyen: depresión respiratoria, por lo que pacientes necesitan intubación y ventilación mecánica, antes de iniciar su uso, hipotensión, depresión miocárdica y bajo gasto cardiaco, requiriéndose agentes inotrópicos para el manejo hemodinámico. Otros efectos secundarios incluyen edema pulmonar, ileo y retraso en la recuperación neurológica (40, 42-47).

- **Tiopental sódico** con una eficacia del 100%, sin embargo, los estudios son pequeñas series de casos. Sus características son similares a las del pentobarbital. Las dosis recomendadas son de 0.5 a 3mg/kg como dosis de carga seguido de infusión continua IV de 3-5 mg/kg/hora (40,42).

Con los barbitúricos no se ha establecido la duración de las infusiones, muchos proponen corta duración y descontinuar su uso luego de 24 horas, su acumulación tisular es la causa de los efectos prolongados, con ello se logra acortar la duración del coma y posibles complicaciones (30).

Propofol: es un agente anestésico no barbitúrico altamente efectivo con propiedades hipnóticas, sedantes y antiepilepticas. Es liposoluble con rápida acción de inicio debido a su pronta impregnación en cerebro (48). Para su uso la dosis inicial es: 1-3 mg/kg IV. Dosis de mantenimiento: 5-10 mg/kg/hora. Siguen siendo pequeñas las series que mencionan el uso del propofol en niños, las limitaciones para su uso incluyen no poder emplearse en lactantes, síndrome de infusión de propofol en niños que involucra la presencia de acidosis metabólica, suero lipémico y bradiarritmia que conduce a disfunción miocárdica (43,45,47).

Luego de pocos minutos de iniciar anestésicos inhalatorios como isofluorano o desfluorano, se controlan las descargas epileptiformes manteniendo estallido supresión sostenido (49). En la actualidad solo se emplean cuando otros fallan. En niños sin respuesta a esas medicaciones el isofluorano y desfluorano a concentraciones de 1% y 5% tiene buena respuesta. Los efectos adversos de estos agentes incluyen hipotensión, existen dificultades técnicas que limitan su uso por fuera de la sala de cirugía (49,50).

En la actualidad se propone emplear topiramato dados sus diversos mecanismos de acción, administrándolo por sonda nasogástrica puede lograrse el control de crisis en 6 a 24 horas cuando se utiliza a altas dosis, su dosis de carga es de 5 a 10mg/kg con rápida titulación y aumentos hasta 22-25mg/kg/día, con dosis de mantenimiento de 5mg/kg/día (38,39). Su utilidad se ha demostrado en los pacientes con EER que han recibido agentes para inducir coma (38).

Otros medicamentos que pueden ser útiles en el tratamiento del EE e incluso se han empleado en el pasado incluyen: lidocaína, paraldehído, clormetiazole, etomidato, ketamina (20). Con esta última hay reportes de uso por vía oral en niños con EENC (20,51).

Tratamiento del estatus epiléptico no convulsivo

La regla común es que se retarda en establecer el diagnóstico, se carece de manifestaciones clínicas, el EEG estándar no es sensible para el diagnóstico y se requiere de la realización de un EEG con video (video-EEG) continuo por varias horas o incluso días. Los datos epidemiológicos en niños son escasos. La etiología del EENC es diversa, es frecuente que el EENC ocurra después de un EEC (15 a 40%) o después de crisis aisladas (40 a 60%), en pacientes en coma puede ocurrir EENC hasta en 8% de los casos (52,53). Cerca del 20% de los casos de EENC ocurren fuera de ese contexto de paciente crítico y en ese paciente el diagnóstico es más difícil de establecer (54).

El niño el EENC puede clasificarse en uno de dos grupos, el que ocurre en el paciente ambulatorio y en paciente en estado crítico, tabla 5. El hecho de no presentar manifestaciones clínicas no implica que el EENC sea inocuo en particular para los pacientes en estado crítico, por el contrario el pronóstico es más favorable en el EENC del paciente ambulatorio. La mortalidad varía de 10 al 26%, pero ésta se correlaciona con la etiología y severidad del compromiso neurológico previo (53).

El tratamiento del EENC en niños es controversial, especialmente en niños pequeños con encefalopatías epilépticas donde el pronóstico neurológico es malo. El tratamiento tiene recomendaciones

particulares, relacionados con el tipo de EENC, etiología y pronóstico de la condición subyacente.

Los pacientes ambulatorios muestran buena respuesta al empleo de benzodiacepinas como medición de primera línea incluso con administración oral (Clobazam), como a otras benzodiacepinas por vía endovenosa como lorazepam. El medicamento de segunda línea más empleado es el ácido valproíco. En el caso de los pacientes en estado crítico, deben seguir un diagrama de flujo de tratamiento similar al empleado en los pacientes con EE (52). En la tabla 6 se presentan las recomendaciones farmacológicas y el pronóstico.

PERSPECTIVAS

Tratamiento quirúrgico del estatus epiléptico

Dada la elevada mortalidad (50%) e índice de secuelas en pacientes con EER se hace necesario emplear procedimientos neuroquirúrgicos en niños y adultos (39). Lathoo y Alexopoulos publicaron una serie de casos que requirieron cirugía de epilepsia para el tratamiento de EE (23 pacientes), el rango etáreo incluyó pacientes entre 8 días y 36 años, la mayoría niños, 19 en total. La evaluación prequirúrgica incluyó realización de electrocorticografía intraoperatoria para definir la zona de inicio ictal y asegurar resección completa en la mayoría de los pacientes, excepto los 10 pacientes de la Cleveland Clinic en los que se realizó cirugía resectiva extensa dado las prominentes alteraciones hemisféricas y quienes a su vez presentaban EER con evoluciones mayores a 2 semanas con severa morbilidad y coma prolongado; en estos pacientes se logró el control de las crisis con un procedimiento quirúrgico sin mayores complicaciones en todos los pacientes y curación de la epilepsia en 7 de ellos (55, 56).

Otro estudio (57) con un número mayor de pacientes comparó los resultados de procedimientos resectivos *versus* desconectivos en el tratamiento de pacientes con SER, el primer grupo involucró 32 pacientes incluyendo algunos de los ya mencionados, todos demostraron alteración estructural o electroencefalográfica de focalización. Los tipos de procedimientos incluyeron: resecciones corticales focales (13 pacientes), hemisferectomía funcional (9 pacientes), hemisferectomía anatómica (5 pacientes), resección

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DEL ESTATUS EPILÉPTICO NO CONVULSIVO (EENC).

EENC Ambulatorio	Sintomático/ Criptogénico	Generalizado	Síndrome de Angelman Síndrome de Prader Willi Cromosoma 21 en anillo Síndrome de Lennox Gastaut Síndrome de Dravet Epilepsia astato-mioclónico ESES (punta onda continua durante el sueño de ondas lentas) Síndrome de Landau Kleffner (SLK)
	Idiopático	Focal	EE autonómico EE parcial complejo debido a epilepsia focal sintomática Encefalitis límbica de inicio reciente Crisis parciales migratorias malignas de la Infancia. Síndrome de West Síndrome de Ohtahara Epilepsia mioclónica temprana EE de ausencias
		Focal	Síndrome de Panayotopoulos
EENC en paciente crítico	Sintomático agudo	Generalizado /Focal	EEC Encefalopatía metabólica Encefalitis y/o meningoencefalitis ACV Hemorragia intracranial Hipoxia/Anoxia Intoxicación, ingestión de medicamentos

Modificado de Akman CI. Nonconvulsive Status epilepticus and Continous spike and Slow Wave of Sleep in Children. Semin Pediatr Neurol 2010;17:155-162.

nes lobares (2 pacientes), resección multilobar en un paciente. La resolución del EER fue completa e inmediata en todos los pacientes y el control a largo plazo fue completo en el 77% de los pacientes, ninguno demostró deterioro cognitivo posterior, hubo mejoría en el neurodesarrollo en 16 y estabilidad en 13. La mayoría de los intervenidos demostraron malformaciones del desarrollo cortical (57).

Los procedimientos desconectivos incluyeron 22 pacientes incluyendo 22 transecciones subpiales múltiples y dos con corpocallosotomía, con resolución completa del estatus; 11 de 14 pacientes continuaron libres de crisis a 78 meses

de seguimiento, demostrándose beneficio cognitivo y del lenguaje.

Los pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos de epilepsia para el tratamiento del EER, necesitan una extensa evaluación prequirúrgica; la vídeo EEG, resonancia magnética cerebral y SPECT son útiles en la identificación de la zona epileptogénica. En el ámbito operatorio se requiere de electrocorticografía y potenciales evocados somatosensoriales para una adecuada resección sin involucrar zonas elocuentes.

Los criterios de inclusión sugeridos para intervención quirúrgica son:

TABLA 6. TRATAMIENTO DEL STATUS EPILEPTICO NO CONVULSIVO.

Tipo de eENC	Tratamiento en paciente Ambulatorio	Pronóstico
EE de Ausencias	Clobazam oral, lorazepam o clonazepam IV, valproato IV.	Bueno
EE Parcial simple	Clobazam oral, lorazepam o clonazepam IV, valproato IV.	Bueno
EE Parcial complejo	Tratamiento de la etiología subyacente Clobazam oral, lorazepam IV, fenitoína/fosfenitoína IV, valproato IV.	Incierto, de acuerdo a la etiología
EENC en pacientes con dificultades particulares del aprendizaje o con encefalopatías epilépticas	Clobazam oral, esteroides orales, inmunoglobulinas, Cirugía	Incierto, bueno para las crisis y ante anomalidades electrográficas
EENC en niños en estado de coma (Paciente en UCIP)	Similar al del status epiléptico convulsivo	Malo

Modificado de Korff C, Nordli D. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. Nature Clin Practice 2007; 3: 505 -516.

- Estatus epiléptico refractario a medicamentos incluyendo altas dosis de tratamiento supresivo.
- Sospecha de zona epileptogénica focal unilateral

Los criterios adicionales para soportar la presencia de una zona epileptogénica incluyen:

- Semiología de crisis que sugiere inicio focal
- Actividad electrográfica focal
- Presencia de lesión definida en la resonancia magnética
- En los casos no lesionales el SPECT es de ayuda en delinear la zona epileptogénica concordante con la clínica y EEG.

El tiempo recomendado de espera no se ha establecido, la mayoría de los grupos recomienda dos semanas de intratabilidad farmacológica comprobada. La experiencia indica que la intervención temprana da mejores resultados (57,58).

Otras terapias

Lacosamida: recientemente aceptado por la FDA para el manejo crónico de la epilepsia con crisis de inicio parcial, se ha empleado con aceptables resultados en el tratamiento de adultos con EE (59). En la actualidad se conduce un estudio por parte de Wheless (60) en Le Bonheur Children's Medical

Center en el cual se está evaluando la seguridad de la molécula por vía endovenosa en el tratamiento de niños con epilepsia.

La inmunomodulación es otra estrategia disponible para el tratamiento del EE, en la actualidad se cuenta con esteroides, incluyendo ACTH, inmunoglobulina y plasmaférésis. Sin embargo, su papel esta relacionado en el EE cuya etiología está ligada con procesos autoinmunes: Rasmussen tiroiditis de Hashimoto, encefalitis límbica con anticuerpos anti-receptor GABA, GAD y VGKC, y encefalitis asociada al receptor anti-NMDA (61).

Se buscan medicamentos que puedan suprimir la epileptogénesis, ellos incluyen el uso de neuromoduladores, de factores neurotrópicos, neuropéptidos, antioxidantes y dieta cetogénica. Se ha indicado el papel de neuroprotectores como eritropoyetina, neuroesteroides e inhibidores de las caspasas (62).

La neuroestimulación no muestra mayor papel en el manejo del estatus epiléptico, son pocas las publicaciones del empleo del estimulador vagal (VNS).

PRONÓSTICO

El EE ocurre principalmente en niños pequeños y durante el primer año de vida, periodo en el cual el EE y otros eventos convulsivos pueden ser nocivos

para el desarrollo cerebral (63). La morbilidad neurológica a partir del EE parece correlacionarse con tres factores: efectos adversos fisiológicos, metabólicos y sistémicos de crisis tónico-clónicas repetidas, daño cerebral producido por enfermedad subyacente o lesión aguda que pudo inducir la presentación del EE y daño excitotóxico a partir de descargas eléctricas crisis repetitivas (64).

El pronóstico de pacientes con EE varía de acuerdo a la edad, causa y duración del EE. De acuerdo a la edad las secuelas en menores de 1 años ocurren en 29%, entre 1 y 3 años en 11%, y en mayores de 3 años en 6%. Los menores a 3 años tiene mayor probabilidad de presentar secuelas neurológicas (65), como la epilepsia, déficits neurológicos focales, deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento. Aún no hay factores de riesgo específicos (66) sin embargo, parece ser que la etiología sería el principal determinante de la morbilidad el los pacientes con EE remoto sintomático la disfunción neurológica se presenta en más del 20% de los casos. Otros factores que parecen estar implicados son la duración del EE y la edad al inicio (13). Las tasas de recurrencia del EE varían según estudios, situándose entre 11 y 16% (2). Los niños con anomalías neurológicas preexistentes tienen mayor riesgo (68).

La tasa de mortalidad varía de 6 a 30% (3% en niños), relacionadas con complicaciones respiratorias, cardíacas o metabólicas. La mortalidad atribuida a EE puede ser no más de 1 a 2% (65). Las tasas de mortalidad en niños con EE varían de 0 a 7% (66). Los pacientes con EE agudo y remoto sintomático tienen mayor probabilidad de muerte y más si es refractario. Los datos en relación al pronóstico del EENC son escasos y para algunos se considera más “benigno” que el EEC (67).

REFERENCIAS

1. RIVIELLO JJ. Status Epilepticus in Children. In Drislane FW ed. Current Clinical Neurology: Status Epilepticus: A Clinical Perspective. Ottawa, NJ Humana Press Inc., 2007; 16: 313-38.
2. SINGH R, GAILLARD W. Status epilepticus in Children. Current Neurology and Neuroscience Reports 2009; 9:137-44.
3. International League Against Epilepsy, Commission Epidemiology and Prognosis. Guidelines for epidemiologic on studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
4. RIVIELLO JJ, ASHWAL S, HIRTZ D, ET AL. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006; 67:1542-1550.
5. NEVILLE BG, CHIN RF, SCOTT RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:21-4.
6. BLUME WT, LUDERS HO, MIZRAHI E, TASSINARI C, VAN EMDE BW, ENGEL J JR. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1212-8.
7. LOWENSTEIN DH, BLECK T, MACDONALD RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40:120-2.
8. SHINNAR S, BERG AT, MOSHÉ SL, SHINNAR R. How long do new onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49: 659-64.
9. WALKER M, CROSS H, SMITH S, ET AL. Non-convulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord* 2005; 7: 253-96.
10. CHIN RF, NEVILLE BG, PECKHAM C, ET AL.: Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368:222-9.
11. NISHIYAMA I, OHTSUKA Y, TSUDA T, ET AL.: An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2007; 48:1133-7.
12. WU YW, SHEK DW, GARCÍA PA, ET AL. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002; 58: 1070-6.
13. RASPALL-CHAURE M, CHIN R, NEVILLE B, ET AL. The Epidemiology of Convulsive Status Epilepticus in Children: A Critical Review. *Epilepsia*, 2007;48:1652-63.
14. CHIN RF, NEVILLE BG, PECKHAM C, BEDFORD H, WADE A, SCOTT RC, FOR THE NLSTEPSS COLLABORATIVE GROUP. Socioeconomic deprivation independent of ethnicity increases the risk of convulsive status epilepticus in childhood. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl. 3): 7.
15. SINGH RK, STEPHENS S, BERL MM, ET AL. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010;74:636-42
16. VERITY CM AND ROSS EM, GOLDING J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy

- febrile convulsions: findings of national cohort study. *British Medical Journal* 1997; 307:225–8.
17. BERG AT, SHINNAR S, TESTA FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:618-23.
18. BERG AT, SHINNAR S, LEVY SR, ET AL. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in Children. *Neurology* 2004;63:1027-34.
19. DUGLOS D. Medical Treatment of Pediatric Status Epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:169-175.
20. BASU H, O'CALLAGHAN F. Status epilepticus: Beyond guidelines. *Current Paediatrics* 2005;15: 324-32.
21. SHORVON S. What is nonconvulsive status epilepticus and what are its subtypes? *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 8): 35–8.
22. STATLER KD, VAN ORMAN CD. Status Epilepticus. In Nichols DG, Ed. Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:912-928.
23. WATEMBERG N, SEGAL G. A suggested approach to the Etiologic Evaluation of Status Epilepticus in Children: What to Seek after the usual causes have been ruled out. *J Child Neurol* 2010;25:203-11.
24. ALLDREDGE BK, WALL DB, FERRIERO DM: Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995; 12:213-6.
25. CHIN R, SCOTT R. Status Epilepticus. In Wheeler D.S. et al. (eds.), The Central Nervous System in Pediatric Critical Illness and Injury, Springer-Verlag, London, 2009: 117-129.
26. GLAUSER TA: Designing practical evidence-based treatment plans for children with prolonged seizures and status epilepticus. *J Child Neurol* 2007;22: 38S-46S .
27. ABEN NS, GUTIERREZ-COLINA AM, DUGLOS DJ. Medical treatment of Pediatric Status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:169-175.
28. SHORVON S, BAULAC M, CROSS H, ET AL. The drug treatment of status epilepticus in europe. Consensus document from a workshop at the first London colloquium on status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49: 1277-86.
29. HUBERT P, PARAIN D, VALLÉE L. Management of convulsive status epilepticus in infant and children. *Réanimation* 2009; 18: 92—8.
30. ABEND N, HUH H, HELFAER M, DUGLOS D. Anticonvulsant medications in the pediatric emergency room and intensive care unit. *Pediatr Emer Care* 2008; 24:705-18.
31. YOSHIKAWA H, YAMAZAKI S, ABE T, ODA Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22: 239-42.
32. JELINEK GA, GALVIN GM. Midazolam and status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1994; 22:1340.
33. ABEND N, MONK H. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:505–10.
34. GALLENTINE W, HUNNICUTT AS, HUSAIN AM: Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009;14:215-8.
35. KIRMANI BF, CRISP ED, KAYANI S, ET AL: Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol* 2009;41:37-9.
36. SAHIN M, MENACHE C, HOLMES G, ET AL. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42:1461-7.
37. HANHAN US, FIALLOS MR, ORLOWSKI JP. Status epilepticus in children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:683-94.
38. KOUL R, CHACKO A, JAVED H, AL RIYAMI K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol.* 2002; 17:908-10.
39. PELLOCK JM. Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric patients. *J Child Neurol.* 1998;13:581-7.
40. HOLMES GL, RIVIELLO JJ JR. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 1999; 20:259-64.
41. LAMPIN M, DORKENOOG A, LAMBLING M, ET AL. Use of midazolam for refractory status epilepticus in children. *Revue Neurologique* 2010; 166: 648-52.
42. CLAASSEN J, HIRSCH LJ, EMERSON RG, MAYER SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002; 43:146-53.
43. PERRY MS, HOLT PJ, SLADKY JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006; 47:1070- 1.
44. KAHRIMAN M, MINECAN D, KUTLUAY E, SELWA L, BEYDOUN A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003; 44:1353- 6.
45. OZDEMIR D, GULEZ P, URAN N, ET AL. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure* 2005; 14: 129-32.
46. KINOSHITA H, NAKAGAWA E, IWASAKI Y, ET AL. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: timing of tapering. *Pediatr Neurol*. 1995; 13:164-8.

-
- 47. PRASAD A, WORRALL BB, BERTRAM EH, BLECK TP.** Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2001; 42:380-6.
- 48. MIRSATTARI SM, SHARPE MD, YOUNG B:** Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004, 61:1254-9
- 49. SCOTT R, NEVILLE B.** Pharmacological management of convulsive status in children. *Dev Med Child Neurol* 1999, 41: 207-10.
- 50. ZAWADRI I, STAFSTROM C.** Status Epilepticus Treatment and outcome in Children: What Might the Future Hold?. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17: 201-5.
- 51. MEWAINGH L, SEKHARA T, AEBY L, CHRISTIAENS F, DAN B.** Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus *Seizure* 2003; 12: 483-9.
- 52. KORFF C, NORDLI D.** Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nature Clin Practice* 2007; 3: 505-16.
- 53. ABEND N, DLUGOS D.** Nonconvulsive status epilepticus in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Neurol* 2007; 37:165-70.
- 54. AKMAN C.** Nonconvulsive Status Epilepticus and continuos spike and Slow Wave of sleep in Children. *Semin Ped Neurol* 2010; 17:155-62.
- 55. ALEXOPOULUS A, LACHHWANI DK, GUPTA A, KOTAGAL P, HARRISON AM, BINGAMAN W.** Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology* 2005; 64:567-70.
- 56. LHATOON S, ALEXOPOULUS A.** The surgical treatment of status epilepticus. *Epilepsia*, 2007;48(Suppl. 8):61-5,
- 57. VENDRAME M, LODDENKEMPER T.** Surgical Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children: Candidate Selection and Outcome. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:182-9.
- 58. FREITAG H, TUXHORN I.** Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: Rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46:561-7.
- 59. KELLINGHAUS C., BERNING S, BESELMAN M.** Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14:429-31.
- 60. WHELESS J.** The Safety of Intravenous Lacosamide. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832884>
- 61. WHELESS J,** Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:190-4.
- 62. WASTERLAIN CG AND SHIRASAKA Y.** Seizures, brain damage and brain development. *Brain Development* 1994; 16:279-85.
- 63. LEPPIK IE.** Status epilepticus. In Wyllie E (ed): "The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice." Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 678-85.
- 64. DE LORENZO ET AL,** Epidemiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1.995; 12: 316-25.
- 65. HUSEIN N, APPLETION R, THORBURN K.** Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus. A retrospective 5-year review. *Seizure* 2007; 16:305-12.
- 66. RASPALL-CHAURE M, CHIN RF, NEVILLE BG, SCOTT RC.** Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5:769-779.
- 67. OSTROWSKY K, ARZIMANOGLOU A.** Outcome and Prognosis of Status Epilepticus in Children. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:195-200.