

## DOCUMENTO DE CONSENSO

## Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente

Irene García Morales<sup>1,2</sup>, Cesáreo Fernández Alonso<sup>3</sup>, Navid Behzadi Koochani<sup>4</sup>, José María Serratosa Fernández<sup>5</sup>, Antonio Gil-Nagel Rein<sup>2</sup>, Manuel Toledo<sup>6</sup>, Francisco Javier González<sup>7</sup>, Estevo Santamarina Pérez<sup>6</sup>

El presente documento de consenso se ha desarrollado con el objetivo de optimizar el tratamiento de pacientes con crisis epilépticas (CE) en los ámbitos de urgencias prehospitalario y hospitalario. Un equipo multidisciplinar formado por *urgenciólogos*, neurólogos y neuropediatras de tres sociedades científicas, la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (SEMES) y la Sociedad Española de Neurología (SEN), elaboró un listado de preguntas clínicas y revisó la literatura científica sobre el tratamiento urgente del paciente con CE. Después de un periodo de trabajo individual dando respuesta a las preguntas planteadas, se discutieron y consensuaron en una reunión con expertos de las tres sociedades los contenidos del presente documento. Las recomendaciones y los protocolos que se proponen tratan de unificar el tratamiento urgente de los pacientes con CE. Se han revisado conceptos y definiciones previas y se ha propuesto una nueva definición de CE urgente, planteando diferentes recomendaciones terapéuticas según los escenarios clínicos, incluyendo una propuesta de código crisis.

**Palabras clave:** Crisis epiléptica urgente. Tratamiento agudo. Atención urgente prehospitalaria y hospitalaria. Revisión bibliográfica.

**Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement**

This consensus statement was developed to optimize the emergency management of epileptic seizures in prehospital and hospital settings. A list of clinical questions was drafted and the literature on the emergency treatment of epileptic seizures was reviewed by a multidisciplinary team of emergency physicians, neurologists, and pediatric neurologists from 3 associations: the Spanish Epilepsy Society (SEEP), the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), and the Spanish Neurology Society (SEN). The team members first answered the questions individually and then discussed them during a meeting of experts from the 3 associations, to reach consensus on the content of the present statement. The recommendations and protocols proposed attempt to standardize the emergency management epileptic seizures. Earlier concepts and definitions are reviewed, a new definition of an epileptic seizure emergency is proposed, treatment options are described for different clinical scenarios, and a crisis code for seizures is also set out.

**Keywords:** Epilepsy, seizure. Acute treatment. Urgent care, pre-hospital and hospital. Medical literature review.

**Filiación de los autores:**

<sup>1</sup>Servicio Neurología. Unidad de Epilepsia. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio Neurología, Programa de Epilepsia, Hospital Riber Internacional, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio Urgencias, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Urgencias Médicas de La comunidad de Madrid SUMMA112, España.

<sup>5</sup>Servicio Neurología, Unidad Epilepsia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

<sup>6</sup>Servicio Neurología, Unidad de Epilepsia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>7</sup>Servicio Neurología, Unidad de Epilepsia, Hospital General de Santiago de Compostela, España.

**Contribución de los autores:**

Los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Autor para correspondencia:**

Irene García Morales  
Servicio de Neurología  
Hospital Clínico San Carlos  
Calle Profesor Martín-Lagos, s/n  
28040 Madrid, España

**Correo electrónico:**

garciamorales2@gmail.com

**Información del artículo:**

Recibido: 4-3-2020

Aceptado: 16-5-2020

Online: 7-9-2020

**Editor responsable:**

Juan González del Castillo

**Introducción**

La epilepsia es una enfermedad que afecta a unas 350.000 personas en España y a 50 millones en el mundo<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una de cada diez personas sufre una crisis epiléptica (CE) a lo largo de su vida si vive 80 años. Además de la elevada prevalencia, es una enfermedad que conlleva una alta morbilidad, deterioro en la calidad de vida y, aún en estos días, estigma social. Se estima que las CE suponen hasta el 1% de las atenciones

en los servicios de urgencias (SU)<sup>2</sup>. A pesar de esto, no tenemos muchos datos sobre la atención urgente de las CE. La mayoría de los trabajos son estudios unicéntricos, y las recomendaciones se basan en guías clínicas y opiniones de expertos<sup>2,3</sup>. Es destacable, un estudio reciente realizado por *urgenciólogos* españoles en el que se evidencia nuevamente la alta frecuencia de las CE, además de aspectos asistenciales de interés<sup>4</sup>.

Un punto en el que la mayoría de los trabajos recientes coinciden es en la necesidad de que la atención de las CE sea precoz y eficiente, ya que la duración de

las mismas se ha relacionado claramente con el pronóstico<sup>5,6</sup>, tanto en modelos animales como en trabajos de práctica clínica habitual. El axioma “el tiempo es cerebro” es válido no solo para el ictus, sino también para las crisis, y así se refleja en los nuevos tiempos que definen el estado epiléptico (EE)<sup>6</sup>. Esto refuerza la importancia del tratamiento precoz de las CE y de la actuación tanto en los servicios de urgencias extrahospitalarios (SUEH) como en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>7</sup>.

A pesar de la relevancia de los tiempos de actuación, la revisión de la literatura nos muestra que no existe un consenso sobre cómo actuar en estos primeros momentos en cuanto a medidas de soporte básico, tratamiento (fármaco y dosis) y traslado a un centro sanitario<sup>8,9</sup>. La falta de evidencia científica y la necesidad de un consenso para actuar de forma precoz y homogénea han motivado el presente trabajo en el que, desde la perspectiva de la atención urgente y de la atención especializada por neurólogos, abordamos el tema de forma interdisciplinar. El objetivo es consensuar unas recomendaciones que faciliten y agilicen el tratamiento de pacientes con CE urgentes.

## Método

Para elaborar el presente documento se ha contado con la participación de un equipo multidisciplinar formado por profesionales comprometidos con la atención clínica, la docencia y la investigación sobre la atención de las CE en los SU. En un primer momento, dos médicos de urgencias y cuatro neurólogos elaboraron una serie de preguntas clínicas y realizaron una búsqueda bibliográfica dirigida a guías de práctica clínica para el manejo urgente de las crisis epilépticas priorizando la Guía Oficial de la Sociedad Española de Neurología<sup>2,3</sup>, documentos de la International League Against Epilepsy (ILAE)<sup>6</sup>, el American College of Emergency Physicians (ACEP)<sup>10</sup> y de EMERGENCIAS<sup>11</sup>. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed dirigida a artículos de revisión publicados en PUBMED en los últimos 10 años (mayo 2009-mayo 2019). Los términos introducidos en PubMed fueron “urgent seizure”, “urgent treatment seizures”, “seizure emergencias”, “status epilepticus and emergency” seleccionando aquellos que hicieran referencia a concepto de CE urgente y al tratamiento urgente de pacientes con CE. Después de un periodo de trabajo individual, los contenidos del presente documento se discutieron y consensuaron en una reunión en presencia de un panel de expertos.

Se ha definido el concepto de CE urgente, actualizado las diferentes líneas de tratamiento y establecido una serie de recomendaciones terapéuticas según diferentes escenarios clínicos habituales, finalizando con una propuesta de código crisis. El presente documento ha sido avalado por las tres sociedades científicas implicadas en su elaboración: la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), el Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y el grupo Neuro-Ictus de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (SEMES).

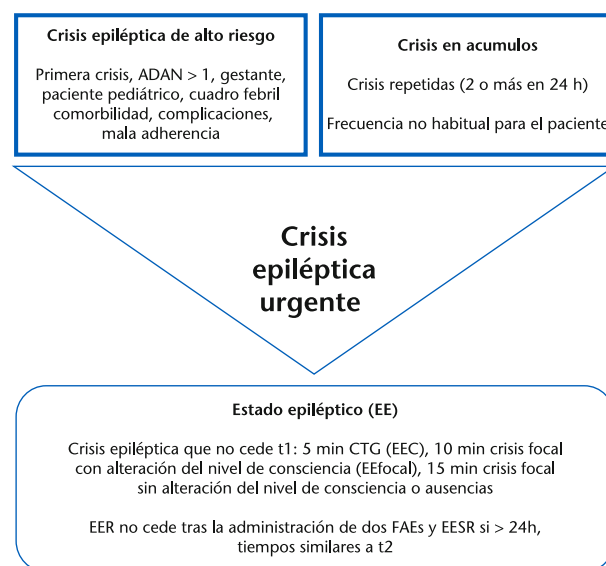
## Concepto de crisis epiléptica urgente

Se trata de un concepto novedoso que nace con la intención de identificar a aquellos pacientes que requieren una atención prioritaria. Se incluyen pacientes con EE, crisis repetidas en acúmulos y crisis de alto riesgo (Figura 1).

### Estado epiléptico

El EE es una emergencia neurológica que representa aproximadamente el 10% de las crisis urgentes<sup>10</sup> y se asocia a una mortalidad del 20% a corto plazo<sup>12</sup>. El concepto de EE ha evolucionado en los últimos años reduciéndose los tiempos. Según la propuesta más reciente de la ILAE<sup>6</sup>, se define un primer tiempo (t1) que describe el inicio de EE tras el fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis. Se establece que sea a los 5 minutos en EE convulsivo (EEC) generalizado tónico-clónico (GTC), a los 10 minutos en EE focal con alteración del nivel de conciencia y a los 10-15 min en EE focal sin alteración del nivel de conciencia o en el EE de ausencias. A su vez, se define un segundo tiempo (t2), a partir del cual aparecen consecuencias a largo plazo, pues existe riesgo de que se alteren las redes neuronales, la crisis se perpetúe o incluso se produzca muerte neuronal. Este tiempo sería de 30 minutos en el caso de EEC GTC y 60 minutos en el EE focal con alteración de conciencia, sin definirse en el caso de EE focal sin alteración de conciencia ni en el EE de ausencias.

El EE se considera refractario (EER) cuando persiste la actividad crítica a pesar de la administración de dos medicamentos por vía parenteral a las dosis apropiadas, incluyendo al menos una benzodiazepina (BZD)<sup>18</sup>. No



**Figura 1.** Concepto de crisis epiléptica urgente. GTC: generalizado tónico-clónico; EEC: estado epiléptico convulsivo; EER: estado epiléptico refractario; FAES: fármacos anti-epilépticos; EESR: estado epiléptico superrefractario.

## Escala de ADAN

Lenguaje anormal	No Si	0 1
Desviación ocular	No Si	0 1
Automatismos	No Si	0 1
Número de crisis	0-1 2 >2	0 1 2
Total		(0-5)

Probable  
estado epiléptico (EE)  
(ADAN > 1)

## Escala STESS modificada (mSTESS)

Nivel de conciencia	Alerta o somnoliento/confuso Estuporoso o en coma	0 1
Tipo de crisis	Parcial simple Parcial compleja, mioclónica, ausencia Convulsiva Generalizada o no convulsiva en coma	0 1 2
Edad	< 70 años ≥ 70 años	0 2
Historia de crisis previas	Si No o desconocido	0 1
Escala de Rankin modificado (mRS) basal	0 (sin discapacidad) 1-3 (discapacidad leve-moderada) ≥ 4 (moderada-severa)	0 1 2
Total		(0-8)

Probable  
muerte al ingreso en EE  
(mSTESS > 4)

## Escala RACESUR

Crisis Epiléptica no Generalizada Tónico-Clónica (GTC) como motivo de consulta	No Si	0 1
Consumo habitual de ≥3 fármacos	No Si	0 1
Visita al Servicio de Urgencias Hospitalario semestre anterior	No Si	0 1
Total		(0-3)

Probable resultado adverso  
a los 30 días del alta  
de urgencias (recurrencia  
de crisis, revisita SUH,  
hospitalización, o muerte)  
(RACESUR > 2)

Figura 2. Escalas con valor pronóstico en crisis epilépticas. SUH: servicio de urgencias hospitalario.

se ha definido un tiempo específico de EER, pero se aproxima al t2<sup>6</sup>. El EE se denomina superrefractario (EESR) si perdura más de 24 h a pesar de tratamiento adecuado, o reaparece tras la disminución o suspensión de la anestesia.

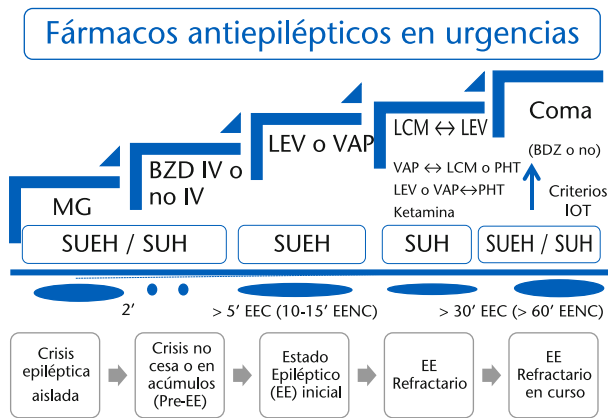
### Crisis epilépticas en acúmulos

Las CE en acúmulos (del inglés "seizure clusters") o crisis agudas repetidas, representan casi el 20% del total de las crisis en urgencias<sup>4,14</sup>. En ausencia de una definición unánime, las más aceptadas son la recurrencia de 3 o más crisis en 24 h, de 2 o más crisis en 6 h y más frecuentemente de 2 o más crisis en 24 h con recuperación entre las crisis y sin criterio de EE<sup>14</sup>. Estos conceptos deben adaptarse individualmente, ya que la frecuencia de las crisis varía mucho según el tipo y la etiología de la epilepsia y según factores individuales del paciente. Se ha visto, que las CE en acúmulos pueden ser el inicio de un EE ("un pre-EE") y se asocian tanto a un mayor con-

sumo de recursos como a frecuentes visitas a urgencias, generando un impacto negativo en la calidad de vida de paciente y cuidadores<sup>14</sup>.

### Crisis epiléptica de alto riesgo

Se incluyen CE que, aun siendo aisladas, reúnen una serie de características identificables por anamnesis, que indican un alto riesgo de recurrencia o desarrollar EE. En este sentido, se han publicado una serie de escalas pronóstico que resultan de interés en urgencias (Figura 2). La escala ADAN es una herramienta novedosa de gran utilidad a nivel prehospitalario para identificar al paciente en riesgo de EE (> 80% ADAN > 1)<sup>15</sup>. La Status Epilepticus Severity Score (STESS)<sup>16</sup> y, mejor aún, una versión modificada (mSTESS)<sup>17</sup> predicen mortalidad al ingreso (> 80% si mSTESS > 4). Por último, el modelo RACESUR identifica al paciente con alto riesgo de presentar un resultado adverso a los 30 días del alta del SUH (> 0% si > 2)<sup>18</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo resumen de tratamiento de crisis epiléptica en la fase aguda.

MG: medidas generales; BZD: benzodiazepinas (diazepam iv, midazolam no iv); IOT: intubación orotraqueal; LEV: levetiracetam; VAP: valproico; LCM: lacosamida; PHT: fenitoína; EEC: estado epiléptico convulsivo; EENC: estado epiléptico no convulsivo (focal con alteración de coincidencia); SUEH: servicios de urgencias extrahospitalarios; SUH: servicios de urgencias hospitalarios.

Otras variables no incluidas en las escalas anteriores, que en este consenso proponemos incluir en el concepto de crisis de alto riesgo son: pacientes con primera crisis, crisis en gestante, mala adherencia al tratamiento (más de 24 h sin tomar tratamiento), fiebre, comorbilidad psiquiátrica grave y la presencia de complicaciones asociadas a la crisis (broncoaspiración, traumatismo craneal, quemaduras).

### Tratamiento de las crisis epilépticas en la fase aguda

Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento urgente de las CE surgen de trabajos en pacientes con EE o CE en acúmulos, y se resumen en el algoritmo de la Figura 3.

#### Medidas generales

Las medidas generales integradas en una conducta proactiva de Proteger, Avisar y Socorrer (conducta PAS) basadas en la opinión de expertos y en las guías de manejo de EE pretenden optimizar el manejo inicial, prevenir y controlar las posibles complicaciones en pacientes con CE<sup>11</sup>. Se han descrito medidas iniciales, tanto para personal no sanitario como sanitario (Tabla 1).

#### Primera fase terapéutica

Las benzodiazepinas (BZD) son los únicos fármacos que presentan suficiente evidencia científica (recomendación IA) como tratamiento inicial del paciente con CE (Tabla 2). Se ha demostrado que son seguras y eficaces y las complicaciones respiratorias son mayores cuando no se administran<sup>11</sup>. El uso precoz, tras 2-5 min de una CE y de CE en acúmulos, se asocia con un

**Tabla 1.** Medidas generales en la fase aguda

Personal no sanitario
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantener la calma y prevenir lesiones (aflojar la ropa, proteger de golpes), posición lateral de seguridad, no abandonar al paciente, tener en cuenta la duración de la crisis, limpiar las secreciones o vómitos, administrar fármacos de rescate si están disponible, realizar glucemia capilar en paciente diabético y tomar la temperatura. No se recomienda limitar el movimiento del paciente, forzar o introducir objetos para abrir la boca ni respiración artificial.</li> <li>- Avisar telefónicamente al servicio de emergencias correspondiente (112/061): si la crisis dura más de lo habitual o &gt; 5 min, si la crisis se repite en pocos minutos, si es primer episodio y si persiste la clínica neurológica, respiratoria, etc.</li> </ul>
Personal sanitario
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apertura de la vía aérea y garantizar una adecuada oxigenación y ventilación. Si es preciso se debe aspirar las secreciones y retirar los cuerpos extraños.</li> <li>- Administrar oxígeno. Valorar intubación orotraqueal (IOT) si: compromiso inminente o potencial de la vía aérea, alteración del nivel de conciencia (GCS &lt; 8 puntos), trabajo respiratorio excesivo (&gt; 40 rpm) o deprimido (&lt; 10 rpm), hipoxemia (pO<sub>2</sub> &lt; 50, satO<sub>2</sub> &lt; 85%) refractaria al tratamiento o acidosis respiratoria progresiva (pH &lt; 7,2, pCO<sub>2</sub> &gt; 60).</li> <li>- Monitorización de signos vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno) y determinar glucemia. Administrar tiamina si hábito enólico o desnutrición, glucosa hipertónica si hipoglucemia e insulina rápida si hiperglucemia.</li> </ul>

GSC: Glasgow Coma Scale.

mejor control de las CE (60-80%) y una disminución de la morbimortalidad<sup>19-25</sup>. Cada minuto de retraso en el tratamiento supone un 5% de riesgo acumulado para que las crisis duren más de 60 min<sup>26</sup>, y los pacientes tratados tras este tiempo presentan más secuelas neurológicas a los 4 años<sup>27</sup>. A pesar de esto, solo el 13% de los pacientes atendidos por familiares<sup>28</sup> y el 20% de los atendidos por personal de urgencias<sup>4,22</sup> recibieron BZD de forma precoz. La falta de formación justifica estos resultados<sup>29</sup>.

Las BZD intravenosas (IV) son de elección si se dispone de acceso venoso<sup>19,23,33,34</sup>. El diazepam (DZP) es la BZD IV más recomendable por su mejor nivel de evidencia y recomendación (1A), aportando como ventajas un inicio de acción rápido (1-3 min), aunque su efecto es poco duradero (10-30 min)<sup>35</sup>. En ausencia de lorazepam (LZP) IV en nuestro medio, se recomienda como alternativa el clonazepam (CNZ) IV, con un perfil similar e incluso superior<sup>36</sup>. Por su efecto más duradero (12 h) que el DZP, se recomienda en crisis en acúmulos y en mantenimiento. El midazolam (MDZ) IV es más adecuado para la tercera línea en perfusión continua pues tiene un inicio de acción similar a DZP IV, pero con un efecto menos duradero (5-10 min).

Si no se dispone de acceso venoso, se recomiendan las BDZ no IV. Pueden resultar tan eficaces como las BDZ IV si se tiene en cuenta el tiempo total de administración IV<sup>23,37</sup>. Actualmente las terapias aprobadas no IV son DZP rectal y el MDZ intramuscular (im) o bucal (en menores de 18 años). El MDZ por vía intranasal, DZP o LZP vía oral (vo) se utilizan fuera de indicación. Según la evidencia actual, MDZ no IV resulta más eficaz y mejor tolerado que DZP rectal<sup>31,32</sup>. Se están explorando BZD vía inhalada y subcutánea<sup>30</sup>.

**Tabla 2.** Primera fase terapéutica: benzodiazepinas

Fármacos	Dosificación	Evidencia	Comentario
<b>Benzodiazepinas IV</b>			
<b>Diazepam</b> (Amp. 10 mg/2 ml)	5-10 mg (0,15 mg/kg) bolo iv (diluir 1 mg/ml) o en 50 cc SSF en 2 min. (máx. 5 mg/min hasta 20 mg) Niños: 0,3 mg/kg. Máx. 5 mg (< 50 kg)	IA	De elección IV en EE
<b>Clonazepam</b> (Amp. 1 mg/ml)	1 mg iv bolo, valorar repetir bolo a los 5 min (máx. 0,5 mg/min., dosis máx. 3 mg) Niños: 0,05 mg/kg. Máx. 2 mg	IIIB	Alternativa IV en EE Crisis en acúmulos Medidas de seguridad
<b>Midazolam</b> (Amp. 15 mg/3 ml, 50 mg/10 ml)	1-2 mg/1 min. (0,1-0,2 mg/kg) (máx. 2 mg/min hasta dosis máx. 15 mg) Niños: máx. 4 mg (14-40 kg)	IB	Alternativa IV en EE Preferible en 3ª línea
<b>Benzodiazepinas no IV</b>			
<b>Midazolam</b> (Amp. 15 mg/3 ml, 50 mg/10 ml)	5-10 mg IM, valorar repetir a los 10 min (máx. 15 mg)	II A	De elección no IV en EE IM eficacia similar IV
<b>Midazolam</b> (Solución bucal entre ambas mejilla y encía, jeringa 2,5/5/7,5/10 mg) (Solución bucal o ampollas valorar con atomizador por vía intranasal)	2,5 mg si niño 3 m-1 año; 5 mg si 1-5 años; 7,5 mg, si 5-10 años, 10 mg si > 10 años	II B	De elección no IV, IM
<b>Diazepam</b> (Cánula rectal 5, 10 mg)	10 (5 mg si niños < 40 kg) rectal, valorar repetir a los 10 min. (máx 20 mg)	IIA	Alternativa no IV en niños Crisis en acúmulos/EE
<b>Lorazepam</b> (Comprimidos 1 mg y 5 mg)	1-2 mg entre labio y encía	IIIB	Alternativa no IV Crisis en acúmulos/EE
<b>Clonazepam</b> (Comprimidos 0,5 mg, 2 mg, gotas orales 2,5 mg/ml)	0,5-1 mg entre labio y encía/5-10 gotas en cucharada con o sin agua/te/zumo	IIIB	Alternativa no IV Crisis en acúmulos/EE

EE: estado epiléptico; IV: intravenoso; IM: intramuscular; Amp.: ampolla; Máx.: máximo; SSF: suero salino fisiológico.

## Segunda fase terapéutica

Las recomendaciones más recientes establecen la necesidad de administrar fármacos antiepilépticos (FAE) no BZD de forma más precoz en EE<sup>2,4</sup>. El retraso en el inicio y las dosis infraterapéuticas se asocian a mayor refractariedad y peor pronóstico<sup>38,39</sup>. Se recomienda una terapia precoz con FAE no BZD tras administrar las BZD en los primeros 15 min después del inicio de cualquier tipo de CE<sup>40</sup>. No se recomiendan estos FAE antes ni al mismo tiempo que las BDZ<sup>41</sup> (Tabla 3).

Ninguno FAE no BZD ha demostrado una clara superioridad frente al resto entre otros motivos porque no hay estudios que los comparen de forma adecuada<sup>41-44</sup>. Tampoco un ensayo clínico llevado a cabo recientemente (Established Status Epileptic Trial, ESETT), en el que se ha comparado la eficacia en el control de las crisis

entre fosfofenitoina (fPHT), ácido valproico (VPA) y levetiracetam (LEV), ha demostrado superioridad de ninguno de estos FAE<sup>42</sup>. Debido a esto, a día de hoy, la elección del FAE no BZD viene determinada sobre todo por el perfil de seguridad y por las características del paciente<sup>2,45</sup>.

La fenitoina (PHT) es el FAE clásico de elección en EE (focal) por ser el único con recomendación de la Food and Drug Administration (FDA) con nivel de evidencia (NE) I<sup>2,45</sup>. Pero por su bajo perfil de seguridad (contraindicado en cardiopatas, inductor enzimático, posología compleja o irritación local) y la aparición de alternativas limita su elección ha caído en desuso<sup>4</sup>. No se contempla fPHT en España desde su retirada en 2012 por reacciones adversas letales.

El fenobarbital (PB) fue un fármaco pionero en el tratamiento del EE, antes incluso que las BDZ y PHT,

**Tabla 3.** Segunda fase terapéutica: fármacos antiepilépticos no benzodiazepínicos intravenosos

Fármacos	Dosificación	Evidencia	Comentario
<b>Fenitoina</b> (Amp. 250 mg, diluir en 250 cc suero salino no glucosado, envase plástico)	20-30 mg/kg 1.000 mg 30-40 min Máx: 1 mg /kg/min > 20 min Se puede repetir bolo 10 mg/kg En envase de plástico y suero salino	IA	
<b>Valproico</b> (Amp. 400 mg con o sin diluir)	20-40 mg/kg, 1.200-2.000 mg en 5-10min Máx: 6 mg/kg/min) 15-20 mg 800-1.200 mg (ancianos, niños y < 50 kg)	II B	Alternativa IV en EE Preferible en EE en epilepsia generalizada
<b>Levetiracetam</b> (Amp. 500 mg/5 ml, diluir en 100 cc SSF/SG 5%)	30-60 mg/kg, 3.000-4.500 mg 15-20 min Máx: 4.500 en adultos, 2.500 mg niños	IIC	De elección IV en EE en SUEH
<b>Lacosamida</b> (Amp. 200 mg/20 ml con o sin diluir)	6 mg/kg, 400 mg en 15-20 min Máx: 600 mg	IIIC	De elección IV en EE focal en SUH
<b>Brivaracetam</b> (Amp. 50 mg/5 ml, con o sin diluir)	2 mg/kg, 100-200 mg, en 10-15 min Máx: 3 mg/kg, 300 mg, 50 mg si < 50 kg	IV	Alternativa IV en EE Terapia adyuvante

Amp: ampollas; Máx: máximo; IV: intravenoso; EE: estado epiléptico.

**Tabla 4.** Tercera fase terapéutica: anestesia intravenosa

Fármacos	Dosificación	Evidencia	Comentario
Midazolam (Amp. 15 mg/3 ml, 50 mg/10 ml)	1-2 mg/1 min. (0,1-0,2 mg/kg) en bolo inicial + infusión 0,1-0,4 mg/kg/h	IB	De elección IV en EE (coma no barbitúrico)
Ketamina (Amp. 500 mg/10 ml)	50-1.000 mg (0,5 a 3 mg/kg) en bolo + infusión 1-10 mg/kg/h	IV	Alternativa IV en EER (coma o sin coma inducido)
Propofol (Amp. 10 y 20 mg/ml)	3-5 mg/kg en bolo lento inicial + infusión 5-10 mg/kg/h	IV	Alternativa IV en EER (coma no barbitúrico)
Tiopental (Amp. 500 mg/10 ml)	2-3 mg/kg en bolo 30 s + infusión a 3-5 mg/kg/h	IV	Alternativa IV en EER (coma barbitúrico)

IV: intravenoso; Amp: ampollas; EE: estado epiléptico; EER: estado epiléptico refractario.

pero también ha ido quedando relegado por menor perfil de seguridad<sup>10</sup>.

EL VPA fue aprobado en Europa como alternativa a PHT por su mejor tolerancia. No es cardiotoxico, pero por su metabolismo e interacciones está contraindicado en pacientes con hepatopatía o coagulopatía. Tampoco se recomienda en mujeres en edad fértil por sus efectos teratogénicos<sup>10,45,46</sup>. Salvo contraindicaciones, sigue siendo de elección en epilepsia generalizada idiopática (EGI) en varones y mujeres sin capacidad reproductiva.

El LEV es un FAE de amplio espectro, indicado en CE de inicio focal y generalizado, que no es inferior a los anteriores, que se prefiere por su mejor perfil farmacológico<sup>7,43,48-49</sup>. Destaca su cinética lineal, ausencia de interacciones, fácil administración con conversión VO: IV 1:1 y ausencia de interacciones o efectos adversos graves. En insuficiencia renal, se requiere ajuste de dosis. Actualmente es el FAE más utilizado<sup>4</sup> y se le considera como FAE de elección en segunda línea<sup>43,50</sup>. En este documento se propone como tal, especialmente en SUEH.

La lacosamida (LCM) es un FAE de nueva generación, con indicación en crisis focales y crisis con evolución a bilateral tónico-clónica, que se caracteriza por una inhibición más fisiológica de los canales de sodio que PHT (51) y una eficacia no inferior a fPHT<sup>52</sup>. En EE resulta más eficaz cuanto más precoz se administre<sup>53,54</sup>. Recientemente se ha destacado un posible efecto sinérgico de LCM-LEV<sup>55</sup>. Se prefiere evitar en combinación con otros FAE inhibidores de canales de sodio (PHT, carbamidas) y en pacientes con bloqueos AV en el ECG<sup>54</sup>. En este documento se le propone cómo FAE de elección para EE focal en SUH.

El brivaracetam (BRV) es un nuevo FAE IV de la familia del LEV, que muestra mayor afinidad por la proteína SV2A y mayor liposolubilidad, con potencial mayor eficacia y rapidez de acción. Ha demostrado eficacia en EE en series pequeñas<sup>56-58</sup>. La FDA lo ha aprobado para monoterapia pero en la Unión Europea, está indicado para terapia adyuvante.

El topiramato (TPM)<sup>45,59</sup> y el perampanel (PER)<sup>60</sup> son FAE de amplio espectro que se consideran una alternativa a los anteriores, pero deben ser administrados por VO o por sonda nasogástrica.

### Tercera fase terapéutica

Se utilizan en pacientes con EER tras fracaso de las dos líneas anteriores de tratamiento, especialmente en

pacientes con EEC de más de 30 min de duración. En ocasiones, se utilizan de manera precoz. El bajo nivel de conciencia y la inestabilidad hemodinámica en pacientes con EEC se asoció a necesidad de coma inducido en SUEH<sup>21</sup>. En cambio, en EER no convulsivo, sin alteración del nivel de conciencia, la estrategia es más conservadora, evitando en la medida de lo posible la inducción del coma<sup>2,10,45</sup>. Se utilizan anestésicos barbitúricos y no barbitúricos (Tabla 4). No existe evidencia de superioridad de unos frente a otros. La elección depende de la situación del paciente y sobre todo de la experiencia profesional<sup>10,11,61,62</sup>. Si hay inestabilidad hemodinámica, se prefiere el coma no barbitúrico, con BZD (MDZ en perfusión) o propofol a dosis bajas<sup>2,10,45,63</sup>. Si se decide secuencia rápida de intubación (SRI) se recomienda utilizar inductores no barbitúricos (etomidato o propofol) y evitar miorelajantes por el riesgo de enmascarar un EER<sup>21</sup>.

Recientemente se ha recuperado a la ketamina como anestésico que puede ser de utilidad en el EER y EESR por su acción anti-NMDA con efecto neuroprotector en pacientes con o sin coma inducido<sup>64</sup>. Aunque se ha considerado tradicionalmente como tratamiento de tercera línea, estudios recientes proponen considerar su administración de forma precoz incluso en fases iniciales del EE<sup>65</sup>. En este documento se propone como FAE de elección en tercera línea, tanto en SUEH como SUH, y como alternativa en coma inducido.

### Escenarios clínicos

Con frecuencia, los pacientes con CE son atendidos en SUH. La mitad de ellos llegan tras atención previa por parte de SUEH y la otra mitad acompañados por familiares o cuidadores<sup>4</sup>. A continuación, se resumen una serie de aspectos prácticos de interés en la atención urgente sobre los que se establecen una serie de recomendaciones, incluyendo una propuesta de código crisis.

#### 1. Paciente con epilepsia conocida y crisis epiléptica recuperada

Atención prehospitalaria por cuidadores/familiares:

- Aplicar medidas generales como personal no sanitario (Tabla 1).
- Avisar a los SUEH cuando la crisis sea diferente a las habituales, sospechen lesiones en el paciente o en presencia de otros factores de riesgo de CE urgente.

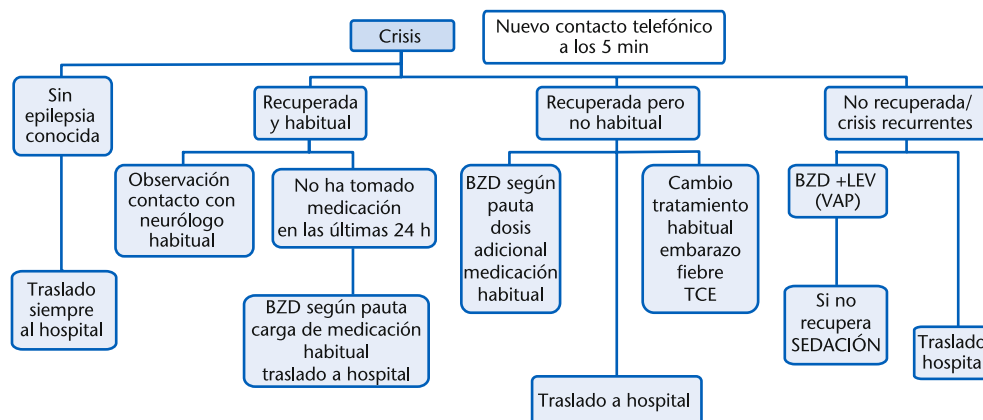


Figura 4. Manejo extrahospitalario. BZD: benzodiacepinas; LEV: levetiracetam; VAP: valproico.

- Administrar BZD (bucal/intranasal/oral) en crisis en acúmulos (si CGTC aislada administrar según la pauta de su neurólogo habitual) y dosis adicional (adelantar toma siguiente) de FAE (no BZD) habituales; aportar información sobre la semiología de la crisis y cronometrar el tiempo.

#### SUEH (Figura 4):

- Si el paciente presenta una crisis diferente a las habituales, se avisará a SUEH, y desde el centro coordinador de emergencias se decidirá la necesidad de evaluación y traslado al hospital.

#### Atención en el SUH (Figura 5):

- Se recomienda preaviso de SUEH a SUH contactando con el neurólogo de guardia y una atención precoz (< 60 min) conjunta con los *urgenciólogos* en pacientes con: a) CE urgente (ver definición), y b) CE distinta a la habitual.
- Realizar historia clínica exhaustiva, pruebas complementarias generales (laboratorio, ECG, radiológicas) y específicas (individualizar tomografía computarizada -TC- craneal, monitorización vídeo EEG (vEEG) urgente de al menos 30 min) con intención de filiar las causas y prevenir complicaciones<sup>2,3,10,12</sup>.
- En el tratamiento, se tienen en cuenta medidas generales y farmacológicas de primera fase terapéutica (BZD IV/IM si no se han administrado antes en caso de crisis en acúmulos), sin olvidar administrar su medicación habitual (valorar dosis de carga IV si disponible).
- Si se detectan crisis subclínicas o sutiles con criterios EEG, de EE, seguir las recomendaciones de los siguientes apartados.
- Si el paciente se mantiene asintomático y sin crisis, se decidirá hospitalización o alta del SUH según valoración anterior con seguimiento precoz especialmente en pacientes de alto riesgo<sup>18</sup>.

## 2. Paciente con epilepsia conocida y con crisis epiléptica persistente o no recuperada (EE)

#### Atención prehospitalaria por cuidadores/familiares:

- Considerar las medidas anteriores (generales, BZD no

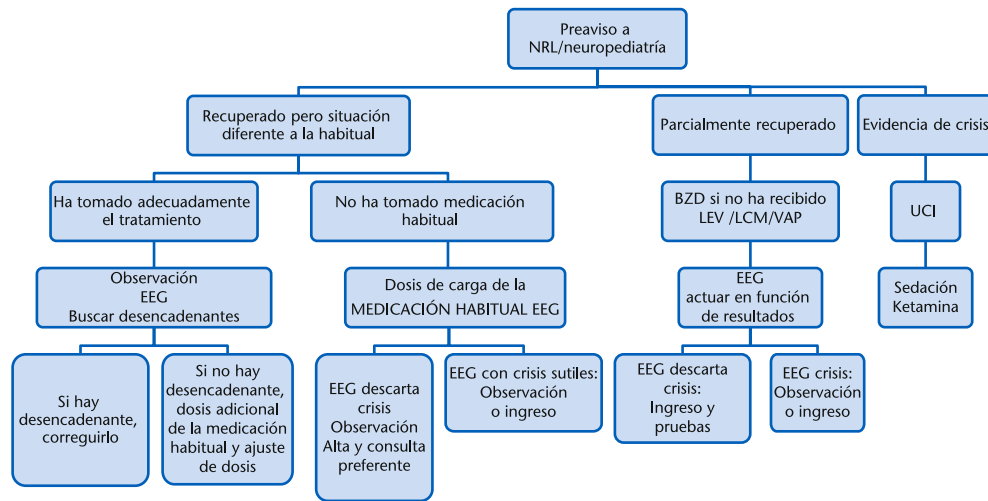
IV, FAE habituales no BZD e información) avisando siempre y de manera precoz a los SUEH.

#### SUEH (Figura 4):

- Desde el centro coordinador de emergencias se identifica como emergencia o urgencia no demorable y se enviaría recurso con capacidad para soporte vital avanzado y traslado al SUH (tiempo inicio-puerta óptimo < 30 min) con preaviso al hospital (neurología + SUH).
- Se administran BZD (si no se hizo antes y de manera precoz y FAE no BZD (LEV, VAP) y se iniciará la tercera fase terapéutica en EEC (anestésicos, considerando la ketamina de forma precoz). En EENC se recomienda evitar coma.

#### Atención en SUH (Figura 5):

- Se recomienda una atención conjunta y prioritaria (resucitación o < 15 min) por *urgenciólogos* y neurólogos. El EE es una emergencia que requiere una valoración exhaustiva como la anterior, que incluya la anamnesis, las pruebas generales (laboratorio, ECG, radiológicas) y específicas (TC, vEEG) ya mencionadas en el escenario anterior y tratamiento inmediato. Si no hay EEG disponible las 24 horas del día, se debe realizar en cuanto esté disponible. Si no hay EEG disponible en el centro, y existe una alta sospecha de EE, se debe plantear traslado a centro en el que EEG esté disponible en esa franja horaria o 24 horas al día.
- En el caso de que el paciente presente focalidad neurológica (síntomas deficitarios como alteración del lenguaje o hemiparesia con desviación oculocefálica homolateral) se valorará activar los código ictus y realizar TC multimodal. Hasta un 20% de códigos ictus son pseudoictus por CE (66). Determinados hallazgos en el TC multimodal (67) y en el vEEG permitirían alcanzar un diagnóstico más certero.
- Según los hallazgos del vEEG, ajustar tratamiento:
  - a) si CE con evolución tónico clónica y criterios EEG de EE (EEC) con disminución del nivel de conciencia/coma, administrar FAE no BZD en biterapia y valorar traslado precoz a unidad de cuidados intensivos (UCI);
  - b) si crisis focales y persistencia de crisis subclínicas o



**Figura 5.** Manejo hospitalario. NRL: neurología; EEG: electroencefalograma; BZD: benzodicepinas; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; VAP: valproico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

sutiles con alteración del nivel de consciencia y en EEG criterios de EE (EENC); o c) si crisis focales recurrentes refractarias al tratamiento sin alteración del nivel de consciencia, administrar FAE no BZD y mantener monitorización con vEEG hasta respuesta. En los casos b y c se priorizará una biterapia con FAE no BZD y se valorará traslado a UCI si aparece inestabilidad hemodinámica o compromiso respiratorio, manteniendo monitorización con vEEG. En su defecto, y preferible tras una mejoría inicial, hospitalización en neurología.

### 3. Paciente sin epilepsia conocida

En estos casos se procederá según lo referido previamente y el paciente debe ser trasladado al hospital siempre, no solo para asegurar el control adecuado de las crisis, sino también para descartar patología aguda y realizar estudio diagnóstico, que puede precisar de ingreso hospitalarios.

### 4. Hacia el código crisis

Según todo lo anterior, se propone un cambio en la atención al paciente con CE, que comienza por referirnos al “código crisis” en vez de “código estatus”. Esto refleja la intención de optimizar los tiempos para evitar llegar al EE, actuando precozmente ante crisis potencialmente graves. En el nuevo concepto de CE urgente, que es el criterio de inclusión para el código crisis (Tabla 5), se incluyen situaciones que son potencialmente graves y pueden derivar en un EE. De acuerdo con las nuevas definiciones de EE, es necesario actuar de manera eficiente y precoz en los primeros 30-60 min para evitar cambios irreversibles.

En la puesta en marcha del código crisis, además de redefinir conceptos, se han incluido en la evaluación precoz técnicas diagnósticas como el vEEG y se han consensado las líneas de tratamiento. La inten-

**Tabla 5.** Código crisis

Criterios de inclusión
– EE focal o generalizado.
– Probable EENC (bajo nivel de consciencia o confusión sin causa).
– CE en acúmulos.
– “Pseudoictus” (síntomas neurológicos deficitarios descartado código ictus, ADAN > 1).
– Crisis de alto riesgo (Figura 1).
Criterios de exclusión
– Enfermedad terminal con expectativa de inferior a 6 meses.
– Situación previa de gran dependencia (mRankin = 4-5 o Índice de Barthel < 60).
Procedimiento
– Traslado con preaviso a neurología/neuropediatría a centro con neurólogo de guardia y disponibilidad de monitorización vEEG de urgencias.
– Atención urgente extra e intrahospitalario según diagramas de flujo.
– Priorizar el acceso a pruebas diagnósticas (TC multimodal) y resultados por parte de servicios centrales implicados en el diagnóstico.

EE: estado epiléptico; EENC: estado epiléptico no convulsivo (focal con alteración de coincidencia); CE: crisis epiléptica; TC: tomografía computarizada.

ción es unificar criterios, remarcando la necesidad de una mayor coordinación prehospitalaria (familiares/cuidadores y SUEH) y hospitalaria (SUH, neurología, otros).

Como reflexión final, este documento abre la puerta a un trabajo interdisciplinar y futuras colaboraciones que hagan posible “el código crisis” en nuestro ámbito sanitario<sup>68</sup> mejorando el pronóstico de los pacientes con CE urgentes<sup>69</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran no la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**



**Agradecimientos:** A todos los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con crisis epilépticas en situación urgente. A la SEEP por su apoyo para el inicio, preparación y difusión del documento.

## Adenda

Este artículo ha sido avalado científicamente por las siguientes Sociedades Científicas: Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), el Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (SEMES). Para la realización de este trabajo se ha contado con una ayuda de la SEEP.

**Panel de expertos colaboradores:** SEMES (Grupo Neuro-Ictus): Manuel Liñán López, Félix González Martínez, Francesc X. Jiménez Fabregat, Raúl Alonso Avilés. SEN: Santiago Trillo, Mercedes Garcés, Rosana Saiz. SEEP: Adrián García, Beatriz Parejo Carbonell, María de Toledo, Marta González Salaces.

## Bibliografía

- Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Álvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Scientific World J.* 2015;2015:602710.
- Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurologia.* 2016;31:121-9.
- Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Edit. Mercadé Cerdá J M<sup>o</sup>, Sancho Rieger J, Mauri Llerdá JA, López González FJ, Salas Puig X. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN); 2012.
- Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer M, Gros Bañeres B. Registro ACESUR: atención de pacientes adultos con crisis epilépticas en servicios de urgencias. Diferencias entre primer episodio y recurrencia. *Emergencias.* 2019;31:91-8.
- Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodríguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;49:138-40.
- 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;56:1515-23.
- Teran F, Harper-Kirksey K, Jagoda A. Clinical decision making in seizures and status epilepticus. *Emerg Med Pract.* 2015;17:1-24:24-5.
- Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:189-98.
- McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD001905.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen MEW, Jagoda AS, Fesmire FM et al from the American College of Emergency Physicians. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Seizures. *Ann Emerg Med.* 2014;63:437-47.
- Fernández Alonso C. Tratamiento de las crisis epilépticas en urgencias. Monografía de Emergencias. 2014;1-22.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology.* 2015;72:650-5.
- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59:739-44.
- Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure.* 2019;68:9-15.
- Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abreira L, Quintana M, Mazuela G, et al. The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2019;26:760-e55.
- Rossetti AO, Logroschino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (StESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008 ;255:1561-6.
- González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2016;23:1534-40.
- Alonso Avilés R, Fernández Alonso C, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer ME, Gros Bañeres B. Modelo de riesgo a 30 días en los pacientes adultos con crisis epiléptica dados de alta de urgencias (RACESUR). *Emergencias.* 2019;31:245-51.
- Hocker SE. Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis).* Neurocritical Care. 2015;21:1362-83.
- Sato K, Arai N, Omori-Mitsue A, Hida A, Kimura A, Takeuchi S. The Prehospital Predictors of Tracheal Intubation for in Patients who Experience Convulsive Seizures in the Emergency Department. *Intern Med.* 2017;56:2113-8.
- Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav.* 2016;64:29-36.
- Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2016;63:109-17.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Paesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366:591-600.
- Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia.* 2010;51:2159-67.
- Goodkin HP, Liu X, Holmes GL. Diazepam Terminates Brief but Not Prolonged Seizures in Young, Naïve Rats. *Epilepsia.* 2003;25:44:1109-12.
- Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7:696-703.
- Lambrechtsen FACP, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia.* 2008;49:615-25.
- Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure.* 2019;68:22-30.
- Gaínza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, McGurl M, Kapur K, Loddenkemper T. Rescue Medications in Epilepsy Patients: A Family Perspective. *Seizure.* 2017;52:188-94.
- Maglalang PD, Rautiola D, Siegel RA, Fine JM, Hanson LR, Coles LD, et al. Rescue therapies for seizure emergencies: New modes of administration. *Epilepsia* 2018;59(Supl 2):207-15.
- Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology.* 2015 24;85:1859-68.
- 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.* 16:48-61.
- Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and Intramuscular Formulations of Antiseizure Drugs in the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs.* 2015;29:1009-22.
- Silverman EC, Sporer KA, Lemieux JM, Brown JF, Koenig KL, Gausche-Hill M, et al. Prehospital Care for the Adult and Pediatric Seizure Patient: Current Evidence-based Recommendations. *West J Emerg Med.* 2017;18:419-36.
- 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. *JAMA.* 2014;311:1652-60.
- Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia.* 2015;56:1275-85.
- Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Control Release.* 2016;237:147-59.
- Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, Abend NS, Arya R, Brenton JN, et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. *JAMA Neurol.* 2018;75:410.
- Kämpfi L, Mustonen H, Soynila S. Analysis of the Delay Components in the Treatment of Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2013;19:10-8.
- Alvarez V, Rossetti AO. Monotherapy or Polytherapy for First-Line Treatment of SE? *J Clin Neurophysiol.* 2016;33:14-7.
- Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:47-55.

- 42 Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381:2103-13.
- 43 Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167-74.
- 44 Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia*. 2013;54(Supl 6):89-92.
- 45 Santamarina E, Abreira L, Toledo M. Update in status epilepticus. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:70-7.
- 46-Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2014;28:623-39.
- 47 Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol*. 2014;5:11.
- 48 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;64:110-5.
- 49 Nene D, Mundlamuri RC, Satishchandra P, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Comparing the efficacy of sodium valproate and levetiracetam following initial lorazepam in elderly patients with generalized convulsive status epilepticus (GCSE): A prospective randomized controlled pilot study. *Seizure*. 2019;65:111-7.
- 50 Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A, Giannasi G, Campostrini R, Giovannelli F, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:618-22.
- 51 Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:393-404.
- 52 Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, et al. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. *Ann Neurol*. 2018;83:1174-85.
- 53 Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;58:933-50.
- 54 Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, et al. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): Weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav*. 2018;84:93-8.
- 55 Ruffolo G, Di Bonaventura C, Cifelli P, Roseti C, Fattouch J, Morano A, et al. A novel action of lacosamide on GABA A currents sets the ground for a synergic interaction with levetiracetam in treatment of epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2018;115:59-68.
- 56 Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt A):177-81.
- 57 Aicua-Rapun I, André P, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: Correlation between loading dose, plasma levels and clinical response. *Epilepsy Res*. 2018;149:88-91.
- 58 Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia*. 2019;60:1593-601.
- 59 Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, Nardone R, Trinka E. Topiramate in the Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review with Individual Patient Data Analysis. *Drugs*. 2017;77:67-74.
- 60 Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, et al. Perampamil for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:369-75.
- 61 Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82:656-64.
- 62 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;17:3-23.
- 63 Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD009202.
- 64 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2018;32:997-1009.
- 65 Fujikawa DG. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60:373-80.
- 66 Geffner Sclarsky D, Simón González A, Soriano Soriano C, Vilar Fabra C, Claramonte Clausell B, Belenguer Benavides A. Pseudoictus en el código ictus. Frecuencia, diagnóstico, tratamiento y destino. *Emergencias*. 2014;26:437-42.
- 67 López Ruiz R, Quintas S, Largo P, de Toledo M, Carreras MT, Gago-Veiga A, et al. Utilidad de la tomografía computarizada cerebral multiparamétrica en el diagnóstico diferencial de patología comicial en el código ictus. Estudio preliminar. *Neurología*. 2019;34:73-9.
- 68 Jiménez Fábrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Mena J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias*. 2011;23:311-8.
- 69 Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, García Noaín A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. *Emergencias*. 2017;29:154-60.