

REVISIÓN

Manejo del estado epiléptico en urgencias: revisión sistemática y actualización clínica

Raúl Alonso Avilés^{1,2}, Cesáreo Fernández Alonso³, Félix González Martínez⁴, Manuel Liñán López⁵, en representación del Grupo de Trabajo de NeuroSEMES

Objetivos. Actualizar la evidencia disponible sobre el manejo del estado epiléptico (EE) de todos los tipos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y servicios de emergencias extrahospitalarios (SEEH).

Método. Revisión sistemática siguiendo metodología PRISMA 2020. Búsqueda exhaustiva en bases de datos biomédicas (PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science y bases españolas) entre enero 2015 y octubre 2025. Se incluyeron estudios sobre tratamiento, escalas pronósticas validadas y registros multicéntricos de EE convulsivo y no convulsivo. Se evaluó la calidad con GRADE y escala Newcastle-Ottawa.

Resultados. Se incluyeron 47 estudios. Las benzodiacepinas mantienen su papel como primera línea (certeza de evidencia: alta, GRADE). Como segunda línea, levetiracetam, fenitoína y valproato muestran eficacia comparable (50-60%) (certeza: moderada). El estudio ESETT no demostró superioridad de ningún fármaco anticrisis de segunda línea. La evidencia española incluye el Registro ACESUR (664 pacientes) y las escalas validadas RACESUR (AUC 0,72) y ADAN (poder predictivo 90,9%; IC 95%, 88,4-93,4), que contribuyen a una evidencia contextualizada al sistema sanitario español.

Conclusiones. El manejo del EE exige tratamiento secuencial rápido: benzodiacepinas seguidas de fármacos anticrisis de segunda línea. La comparabilidad entre opciones de segunda línea permite individualización del tratamiento. Las escalas españolas RACESUR y ADAN son herramientas validadas que facilitan la estratificación del riesgo en urgencias.

Palabras clave: Estado epiléptico. Urgencias. Benzodiacepinas. Fármacos anticrisis. Escalas pronósticas.

Management of status epilepticus in the emergency department: Systematic review and clinical update

Objective. To update the available evidence on the management of all types of status epilepticus (SE) in hospital emergency departments (EDs) and prehospital emergency medical services (EMS).

Methods. We conducted a systematic review following PRISMA 2020 methodology. A comprehensive search was conducted across biomedical databases (PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, and Spanish databases) from January 2015 through October 2025. Studies on treatment, validated prognostic scales, and multicenter registries of convulsive and nonconvulsive SE were included. Quality assessment was performed using GRADE and the Newcastle-Ottawa Scale.

Results. A total of 47 studies were included. Benzodiazepines remain the first-line therapy (high certainty of evidence, GRADE). As second-line therapy, levetiracetam, phenytoin, and valproate showed comparable efficacy (50–60%; moderate certainty). The ESETT trial demonstrated no superiority among second-line antiseizure drugs. Spanish evidence includes the ACESUR Registry (664 patients) and the validated RACESUR (AUC 0.72) and ADAN scales (predictive accuracy 90.9%; 95% CI, 88.4–93.4), providing context-specific evidence for the Spanish healthcare system.

Conclusions. SE management requires rapid sequential treatment with benzodiazepines followed by second-line antiseizure drugs. Comparable efficacy among second-line options allows individualized treatment. The Spanish RACESUR and ADAN scales are validated tools that facilitate risk stratification in emergency settings.

Keywords: Status epilepticus. Emergency department. Benzodiazepines. Antiseizure medications. Prognostic scales.

DOI: 10.55633/s3me/045.2026

Introducción

El estado epiléptico (EE) constituye una emergencia neurológica que requiere reconocimiento y tratamiento inmediatos para prevenir el daño cerebral permanente y la muerte¹. Se define como una crisis epiléptica (CE) que persiste más de 5 minutos o bien múltiples crisis sin recuperación de conciencia entre ellas, lo cual representa un fallo de los mecanismos fisiológicos normales

de terminación². Esta definición engloba tanto el EE convulsivo (con actividad motora evidente) como el EE no convulsivo (sin manifestaciones motoras evidentes, pero con alteración del estado de conciencia y la actividad epileptiforme en el electroencefalograma). El EE no convulsivo representa el 20-30% de los casos atendidos en urgencias y conlleva una mayor mortalidad (30-40% vs. 15-25% del convulsivo), lo que requiere un alto índice de sospecha diagnóstica. La incidencia oscila entre

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBioVALL), Valladolid, España.

³Servicio de Geriátrica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Contribución de los autores:

Todos 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:

Raúl Alonso Avilés.
Servicio de Urgencias.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Ramón y Cajal, 3.
47003 Valladolid, España.

Correo electrónico:

alonso_aviles@yahoo.es

Información del artículo:

Recibido: 15-11-2025

Aceptado: 11-1-2026

Online: 22-4-2026

Editor responsable:

Pere Llorens Soriano

DOI:

10.55633/s3me/045.2026

10-40 casos por 100.000 habitantes/año, con una mortalidad del 15-25%³. Las CE representan aproximadamente el 1% de las consultas en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), y el EE es la manifestación más grave⁴, el cual se estratifica temporalmente en tres fases de gravedad progresiva para guiar su diagnóstico y manejo terapéutico. Inicialmente, se considera EE establecido cuando la crisis no cesa y se prolonga entre los 10 y 20 minutos de duración. Si el cuadro clínico persiste entre los 30 y 60 minutos se diagnostica un EE refractario, el cual se caracteriza por el fracaso terapéutico a pesar de que el paciente haya recibido correctamente los fármacos de primera y segunda línea a sus dosis máximas. Finalmente, el estadio más crítico es el estado epiléptico superrefractario (EESR), que se define cuando el paciente continúa en este estado durante más de 24 horas a pesar de haber escalado a una tercera línea de tratamiento con fármacos anestésicos, siendo una fase muy grave que conlleva una elevada mortalidad.

En 2015 se inició el Proyecto ACESUR (Atención de pacientes adultos con Crisis Epilépticas en Servicios de Urgencias), el cual culminó en 2019 con el registro multicéntrico que reunió prospectivamente a 664 pacientes de 18 SUH españoles⁶. Este proyecto documentó por primera vez de forma sistemática las características clínicas, el manejo terapéutico y la evolución de los pacientes con CE en España. El registro mostró diferencias significativas entre primeras crisis (34,5%) y recurrencias (65,5%), y derivó en dos herramientas pronósticas: el modelo RACESUR (*Risk model for Adverse events after Crisis Epilepticus in Spanish URgencies*) para la predicción de eventos adversos (EA) a 30 días (AUC 0,72)⁷ y la escala ADAN (*Abnormal speech, ocular Deviation, Automatism, Number*) para la identificación prehospitalaria de EE (poder predictivo 90,9%)⁸.

A pesar de los avances terapéuticos, persisten controversias sobre el tratamiento óptimo del EE. El estudio ESETT (2019) no demostró superioridad de ningún fármaco anticrisis (FAC) de segunda línea (fenitoína -PHT-, valproato -VPO-, levetiracetam -LEV-), lo que plantea la necesidad de individualizar tratamiento⁹. Además, emergen opciones como la ketamina (KET) para el EESR y el brivaracetam (BRV) para el EE refractario, con evidencia limitada¹⁰. Esta revisión sistemática analiza: (1) la eficacia y la seguridad de tratamientos farmacológicos del EE; (2) la validez de las escalas pronósticas; (3) los factores de riesgo de refractariedad y mortalidad; y (4) la integración de evidencia española en el contexto internacional.

Método

Protocolo y registro

Esta revisión se realizó siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020¹¹. El protocolo definió *a priori* los criterios de elegibilidad, la estrategia de búsqueda, la evaluación de calidad y la síntesis de datos. Se registró en PROSPERO (CRD420251172106).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios sobre el tratamiento farmacológico del EE de cualquier tipo (convulsivo, no convulsivo, focal o generalizado) en SUH y servicios de emergencias extrahospitalarios (SEEH) que correspondieran a población adulta (≥ 18 años); que fuesen ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales o registros multicéntricos; y también escalas pronósticas validadas; que hubiesen sido publicados entre enero 2015 y octubre 2025; en los idiomas español, inglés, francés o portugués.

Se excluyeron estudios en población pediátrica exclusiva; series de menos de 10 casos; revisiones narrativas; y EE en contextos específicos no aplicables a urgencias.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane, Web of Science, MEDES, Dialnet y la revista EMERGENCIAS. Términos: (*status epilepticus* OR *convulsive status* OR *refractory status*) AND (*emergency department* OR *urgencias*) AND (*treatment* OR *anticonvulsant* OR *benzodiazepine* OR *levetiracetam*). Se consultaron registros de ensayos clínicos y se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos relevantes.

Selección de estudios

Dos revisores independientes (RAA, CFA) realizaron el cribado por título/resumen y la revisión de texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o tercer/cuarto revisor (FGM, MLL). Este proceso quedó documentado mediante el diagrama PRISMA (Figura 1).

Extracción de datos

El formulario estandarizado incluyó: características del estudio, población, intervención, comparador, desenlaces principales y escalas pronósticas. La extracción fue realizada por dos revisores independientes con verificación mediante doble entrada.

Evaluación de calidad

Se emplearon las siguientes herramientas validadas: la escala Jadad para ECA, la NOS (Newcastle-Ottawa Scale) para estudios observacionales y la GRADE para certeza de evidencia. Se evaluaron los siguientes dominios de sesgo fueron: generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos incompletos y reporte selectivo.

Síntesis de evidencia

No se realizó metanálisis cuantitativo debido a la heterogeneidad sustancial en: (1) definiciones de desenlaces (cese de crisis a los 5, 10, 30 o 60 minutos; dife-

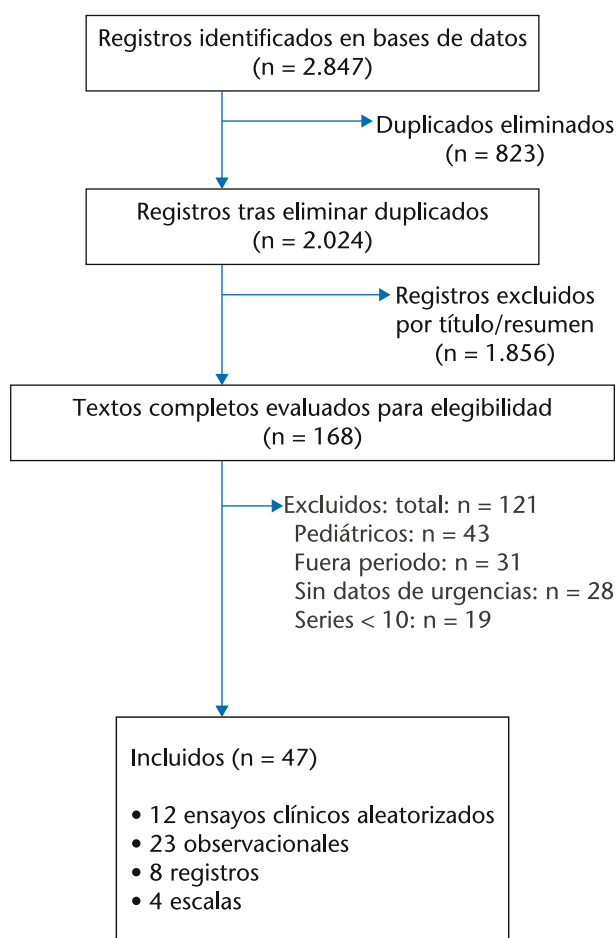


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA 2020.

rentes criterios para el EE refractario); (2) poblaciones (mezcla de EE convulsivo/no convulsivo, inclusión/exclusión variable de etiología aguda sintomática); (3) intervenciones (diferentes dosis, vías de administración, combinaciones de fármacos); (4) momento de tratamiento (tiempo desde el inicio de la crisis hasta la intervención altamente variable, prehospitalario vs. urgencias). Se realizó una síntesis narrativa cualitativa estructurada por líneas de tratamiento siguiendo las recomendaciones Cochrane para revisiones con alta heterogeneidad metodológica, de forma que, para aquellos estudios con desenlaces y metodología comparables, se calcularon las medidas de efecto resumidas (riesgo rela-

tivo, diferencia de medias) con IC 95% y la heterogeneidad se evaluó mediante I^2 .

Resultados

Selección y características de los estudios

La búsqueda identificó 2.847 registros y se incluyeron finalmente 47 estudios: 12 ECA, 23 estudios observacionales, 8 registros multicéntricos y 4 estudios de validación de escalas (Figura 1). Los 47 estudios abarcaron 28.453 pacientes con EE. La procedencia fue predominantemente EE.UU. y Europa (incluyendo 6 estudios españoles centrales: registro ACESUR, modelos RACESUR y ADAN, estudios de validación y series multicéntricas). El seguimiento varió desde una evaluación inmediata hasta 1 mes.

Calidad metodológica

El 81% de los estudios presentaban alta calidad metodológica (Tabla 1). Los estudios pivotaes (ESETT, RAMPART, ACESUR) obtuvieron puntuación máxima en sus respectivas escalas. Los registros españoles (ACESUR, RACESUR, ADAN) demostraron calidad metodológica excepcional (NOS 9/9) por diseño prospectivo multicéntrico, seguimiento completo sin pérdidas y validación.

La certeza de la evidencia fue alta para tratamientos de primera línea (benzodicepinas) y segunda línea (PHT, VPO y LEV), moderada para lacosamida (LCM) y baja para BRV, mientras que las series sobre KET en EESR mostraron mayor riesgo de sesgo (mediana NOS 6/9) por diseño retrospectivo, tamaños muestrales pequeños y sesgo de confusión por indicación. La síntesis narrativa se justificó por heterogeneidad clínica y metodológica, y no por una baja calidad de los estudios individuales.

Distribución de tipos de EE

De los 47 estudios incluidos, el 74% (n = 35) evaluaron predominantemente EE convulsivo (tanto generalizado como focal) y el 26% (n = 12) reportaron específicamente casos de EE no convulsivo. Esta distribución refleja la mayor frecuencia de EE convulsivo en SUH, ya

Tabla 1. Evaluación de calidad metodológica de estudios incluidos

Tipo de estudio	n	Calidad (herramienta)	Riesgo global sesgo	Certeza GRADE
ECA	12	Mediana 4/5 (Jadad)	● ● ● 83% bajo	1ª línea: ALTA ● ● ● 2ª línea: ALTA ● ● ●
Observacionales prospectivos	15	Mediana 8/9 (NOS)	● ● ● 93% bajo	Escalas Pronósticas ADAN/RACESUR: ALTA ● ● ●
Observacionales retrospectivos	8	Mediana 7/9 (NOS)	● ● ● 63% bajo	Lacosamida: MOD ● ● ● Brivaracetam: BAJA ○ ○ ●
Series sobre Ketamina en EESR	5	Mediana 6/9 (NOS)	● ● ○ 40% bajo	Ketamina: BAJA ○ ○ ●
Revisiones sistemáticas y metanálisis	7	AMSTAR-2 Alta/Mod	○ ○ ○ 100% alto	N/A (síntesis)
Total	47		● ● ● 81% bajo sesgo	Global: ALTA-MOD ● ● ●

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; Jadad: Oxford Quality Scoring System; NOS: escala Newcastle-Ottawa; AMSTAR: A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews; N/A: no aplicable; EESR: estado epiléptico superrefractario; Semáforo: ● = Bajo riesgo; ● = Moderado (MOD); ○ = Alto riesgo.

Tabla 2. Benzodiacepinas en estado epiléptico: eficacia comparativa (Estudio RAMPART)

Fármaco	Vía/Dosis	Eficacia (%)	Tiempo acción	GRADE	Entorno recomendado
Lorazepam	IV: 0,1 mg/kg (máx. 4 mg)	63-70%	2-5 min	Alta	SUH (monitorización)
Diazepam	IV: 0,15 mg/kg (máx. 10 mg)	60-65%	1-3 min	Alta	SUH/SEEH (acceso IV)
Midazolam	IM: 10 mg ($\geq$ 40 kg); 5 mg (< 40 kg)	68-73%	2-5 min	Alta	SEEH (sin acceso IV)
Midazolam	IV: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg)	68-73%	1-2 min	Alta	SUH (monitorización)

GRADE: certeza de evidencia alta para todas las benzodiacepinas de primera línea; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; SEEH: servicio de emergencias extrahospitalarias; IV: intravenoso; IM: intramuscular; mg: miligramo; máx.: máximo; kg: kilogramo; min: minuto.

que el EE no convulsivo representa el 20-30% de los casos y conlleva una mortalidad superior (30-40% vs 15-25% del convulsivo), lo que requiere un electroencefalograma urgente para su diagnóstico.

Tratamiento de primera línea: Benzodiacepinas (BZD)

Doce estudios evaluaron las BZD (lorazepam –LOR–, midazolam –MDZ–, diazepam –DZP–) como tratamiento inicial, y matienen una eficacia similar (60-70%) como primera línea¹²⁻¹⁴ (Tabla 2). El estudio RAMPART (n = 890) demostró la no inferioridad de MDZ intramuscular (IM) versus LOR intravenoso (IV) (control: 73,4% vs. 63,4%; diferencia 10%; IC 95% 4,0-16,1%; p < 0,001)¹⁵, con ventaja en el tiempo hasta la administración. Un metanálisis (4 ECA), n = 1.452) confirmó la eficacia comparable entre BZD sin diferencias significativas en el cese de crisis (RR 1,08; IC 95%: 0,97-1,20; I² = 45%)¹⁶. Los EA más frecuentes fueron la depresión respiratoria (8-12%) e hipotensión (5-8%), sin diferencias entre agentes¹⁷.

Tratamiento de segunda línea: EE refractario a BZD

LEV, PHT y VPO mostraron una eficacia comparable (50-60%). El estudio ESETT (n = 384) comparó PHT, VPO y LEV como segunda línea, sin demostrar superioridad de ningún fármaco anticrisis (tasa de respuesta 47%, 45% y 46%, respectivamente)⁹ (Tabla 3). Los tres fármacos mostraron una eficacia similar en desenlaces

secundarios de intubación, hipotensión y mortalidad a 30 días.

Siete estudios observacionales confirmaron estos hallazgos. Un estudio prospectivo español (n = 238) reportó un control del 54% con LEV, del 52% con PHT y del 56% con VPO (p = 0,78), con un mejor perfil de seguridad para LEV EA graves: 8% para LEV vs 18% para PHT vs. 14% para VPO; p = 0,02)¹⁸.

Lacosamida (LCM) como alternativa de segunda línea

Ocho estudios evaluaron la LCM en EE refractario a BDZ. Un estudio multicéntrico europeo (n = 49) mostró un control del 58% de casos con LCM 200-400 mg IV, con mejor tolerabilidad (EA graves 6%)¹⁹. En el registro ACESUR, la LCM fue el cuarto antiepileptico más utilizado (12,6%), principalmente en EE focal sin compromiso de conciencia⁶. La revisión sistemática de Höfler *et al.* (19 estudios, n = 137) reportó una eficacia del 57% (IC 95%: 51-63)²⁰.

Tratamientos de tercera línea

Quince estudios abordaron el manejo del EESR. Los agentes anestésicos tradicionales (MDZ en infusión, propofol, tiopental) permanecen como opciones principales, con un control de 70-80% pero con una mortalidad elevada (30-50%)^{21,22}.

Para la ketamina (KET), un metanálisis de 8 series (n = 219) mostró un control del 56% (IC 95%: 45-67) con dosis media de 2,5 mg/kg/h (Tabla 4)²³. Un estudio

Tabla 3. Fármacos anticrisis de segunda línea ante estado epiléptico que no cede con benzodiacepina (Estudio ESETT)

Fármaco	Dosis	Eficacia (%)	Efectos adversos graves	Principales riesgos específicos	Ventajas	GRADE
LEV	60 mg/kg IV (máx 4500 mg)	47%	◆ General: 1,1%; ▽ Muerte: 4,6%; Hipotensión: 0,8%	Irritabilidad, agitación y somnolencia	Mejor perfil de seguridad, sin interacciones	Alta
PHT	20 mg/kg IV (máx 1.500 mg)	45%	◆ General: 2,1%; ▽ Muerte: 2,7%; Hipotensión: 3,2%	Arritmias, púrpura y mareo	Experiencia extensa, monitorización ECG requerida	Alta
VPO	40 mg/kg IV (máx 3.000 mg)	46%	◆ General: 1,6%; ▽ Muerte: 1,7%; ▽ Hipotensión: 0,5%	Toxicidad hepática, encefalopatía	Contraindicado en hepatopatía, mujeres fértiles	Alta
LCM*	200-400 mg IV	57%	◆ General: 6,5%; ▽ Muerte: 4%; Hipotensión 1%	Mareo, diplopía y bloqueo AV	Perfil cardiovascular favorable, útil en EE focal	Moderada

LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; VPO: valproato; LCM: lacosamida; Máx: máximo; IV: intravenoso; AV: auriculoventricular; IM: intramuscular; mg: miligramo; kg: kilogramo; min: minuto.

*Resultados obtenidos de revisión sistemática de Strzelczyk *et al.* Epilepsia 2017 Jun. Los efectos adversos graves ◆ General referidos a LCM son más altos porque incluyen, aparte de riesgo vital, mareo incapacitante y ataxia.

▽ Muerte: en las primeras 72 h/intrahospitalaria.

Tabla 4. Evidencia clínica de la ketamina en el estado epiléptico refractario y estado epiléptico superrefractario

Estudio (Año)	Tipo de estudio	n	Régimen de Dosis	Control de crisis (%)	Mortalidad/EA	GRADE
Yan, <i>et al.</i> (2024)	Metanálisis	336	Rango: 0,5-5,0 mg/kg/h	55-60%	Variables	Baja
Rohracher, <i>et al.</i> (2024)	Revisión sistemática	402	Rango: 0,5-5,0 mg/kg/h	55-60%	25-35%	Baja
Rosati, <i>et al.</i> (2018)	Metanálisis	158	Media: 2,5 mg/kg/h	56%	32%	Baja
Höfler, <i>et al.</i> (2016)	Observacional	68	Rango: 1,5-3,0 mg/kg/h	67% (< 48 h) vs. 42% (> 48 h)	28%	Baja
Zitek, <i>et al.</i> (2025)	Dosis bajas	87	Rango: < 1,0 mg/kg/h	62% (EE refractario)	NR	Baja
Synowiec, <i>et al.</i> (2017)	Serie de casos	58	Carga: 1-2 mg/kg IV	56%	Hipotensión 15%	Baja
Alkhachroum, <i>et al.</i> (2020)	Serie de casos	37	Infusión: 0,5-5 mg/kg/h	62%	Hipotensión 8%	Baja

IV: intravenoso; NR: no registrado; EA: evento adverso; mg: miligramo; kg: kilogramo; h: hora.

*GRADE: Certeza de evidencia baja (series retrospectivas, heterogeneidad en dosis, sesgo de indicación).

observacional (n = 42) reportó una mejor respuesta cuando la KET se administró precozmente (≤ 48 horas del inicio) frente a su administración tardía (67% vs. 42%; $p = 0,03$)²⁴. Una revisión sistemática de 2024 (19 estudios, n = 336) confirmó la eficacia del 55-60% con dosis de 0,5-5 mg/kg/h²⁵. Las dosis bajas (< 1 mg/kg/h) emergen como estrategia en el EE refractario a BDZ²⁶.

El brivaracetam (BRV) es un análogo de LEV con mayor afinidad por la vesícula sináptica 2A (SV2A). Varios estudios multicéntricos españoles reportaron un control en el 45-58% de pacientes con EE refractario usando dosis de 50-200 mg IV, con un inicio de acción rápido (mediana de minutos)²⁸⁻³¹.

Escalas pronósticas en EE

Se identificaron varios estudios sobre escalas validadas, las más consistentes se muestran en la Tabla 5. A continuación se describen:

Status Epilepticus Severity Score (STESS): Evalúa 4 variables (conciencia, edad, tipo de crisis, historia previa) con una puntuación que oscila entre 0-6³¹. Su validación multicéntrica (n = 171) confirmó su capacidad pronóstica para la mortalidad hospitalaria (área bajo la curva -AUC- 0,74; IC 95%: 0,70-0,78)³². Presenta una mortalidad escalonada: 2,7% para 0-2 puntos; 16,8% para 3-4 puntos; y 39,3% para 5-6 puntos. La escala STESS modificada (mSTESS) mejora su discriminación (AUC 0,80)³³.

Escala ADAN: diseñada para la identificación prehospitalaria de EE⁸. Desarrollada en 527 pacientes, de los cuales 203 cumplieron criterios de EE. Evalúa 4 variables (habla anormal, desviación ocular, automatismos y número de crisis motoras en las últimas 12 horas) y mostró una buena capacidad predictiva (poder predictivo del 90,9%; IC 95%: 88,4-93,4) para identificar el EE. El punto de corte ≥ 2 optimizó el balance de sensibilidad-especificidad.

Modelo RACESUR: identifica a los pacientes dados de alta de un SUH tras CE con mayor riesgo de EA a los 30 días⁷ y fue derivado de un subgrupo de 489 pacientes del registro ACESUR (Tabla 6). Incorpora 3 variables (ausencia de crisis generalizada tónico-clónica (GTC), consumo habitual de ≥ 3 fármacos y consulta a un SUH en el semestre anterior por cualquier causa) y mostró una discriminación moderada (AUC 0,72; IC 95%: 0,675-0,772) y una buena calibración (test Hosmer-Lemeshow $p = 0,544$). Los pacientes con 3 puntos tienen un riesgo del 62,2% de presentar un resultado adverso (hospitalización por cualquier causa, muerte, recurrencia de CE o revisita a SUH por cualquier causa).

Factores pronósticos y mortalidad

Dieciocho estudios analizaron factores pronósticos. Los asociados con mayor mortalidad (Tabla 7) incluyeron: edad > 65 años (OR 2,8; IC 95%: 2,1-3,7), EE no convulsivo (OR 2,2; IC 95%: 1,6-3,1), etiología aguda

Tabla 5. Escalas pronósticas validadas en el estado epiléptico

Escala	GRADE	Ámbito	Variables	AUC	Desenlace
*STESS	Alto	Hospitalización/UCI	Nivel de conciencia, ≥ 65 años, tipo de crisis, historia previa de CE	0,74 (0,70-0,78)	Pronóstico de mortalidad
*mSTESS	Alto	Hospitalización/UCI	STESS + comorbilidades + duración de EE	0,80 (0,77-0,83)	Pronóstico de mortalidad
*ADAN	Alto	SEEH, Triaje SUH	Habla anormal, Desviación ocular, Automatismos, Número CE	0,909 (0,884-0,934)	Identificación del riesgo de EE prehospitalario
*RACESUR	Moderado	SUH	Ausencia de crisis GTC, consumo habitual de ≥ 3 fármacos y visita a SUH en el semestre anterior por cualquier causa	0,72 (0,675-0,772)	Riesgo de resultado adverso a 30 días tras el alta del SUH

UCI: unidad de cuidados intensivos; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; SEEH: servicio de emergencias extrahospitalarias; CE: crisis epiléptica; GTC: generalizada tónico-clónica; AUC: Área bajo la curva; EE: estado epiléptico.

*APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS ESCALAS:

– STESS/mSTESS (máximo 6 puntos): a mayor puntuación mayor riesgo de mortalidad.

– ADAN (máximo 5 puntos), variables: a mayor puntuación, mayor riesgo de EE. Pacientes con ADAN ≥ 2 requieren: un tratamiento antiepiléptico precoz y un traslado prioritario al SUH.

– RACESUR (máximo 3 puntos): 0-1 puntos: considerar alta con seguimiento ambulatorio estándar; 2 puntos: alta con seguimiento estrecho (48-72 h) o valorar observación; 3 puntos: considerar ingreso u observación prolongada + seguimiento muy estrecho.

Tabla 6. Registro ACESUR: fármacos anticrisis y características clínicas

Fármaco (n = 664)	n (%)	Indicación principal	Nivel de evidencia en SUH
Levetiracetam	270 (40,7)	Primera elección	Alto (Nivel I)
Valproato	142 (21,4)	Crisis generalizadas	Alto (Nivel I)
Lacosamida	84 (12,6)	EE focal sin compromiso de conciencia	Alto (Nivel I)
Fenitoína	53 (8,0)	EE refractario	Alto (Nivel I)
Otros	115 (17,3)	Diversas indicaciones	Moderado (Nivel II)
Características según tipo de episodio	*Primera crisis n = 229 n (%)	*Recurrencia n = 435 n (%)	p-valor
Edad (años), [mediana (RIC)]	58 (39-74)	52 (36-68)	< 0,001
Sexo masculino	138 (60,3)	242 (55,6)	0,251
Crisis generalizadas	187 (81,7)	301 (69,2)	0,001
TC craneal realizada	196 (85,6)	142 (32,6)	< 0,001
Hospitalización	87 (38,0)	104 (23,9)	< 0,001

FAC: fármacos anticrisis; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; EE: estado epiléptico; n: tamaño muestral; TC: tomografía computarizada; RIC: rango intercuartílico; ORa: *odds ratio* ajustada.

*Primera crisis requiere más pruebas complementarias (ORa 13,94; IC 95%: 7,29-26,7) y mayor hospitalización (ORa 1,69; IC 95%: 1,11-2,58). Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

sintomática (OR 3,5; IC 95%: 2,4-5,1), duración > 60 minutos (OR 2,4; IC 95%: 1,7-3,4) y ventilación mecánica (OR 4,8; IC 95%: 3,2-7,2)³⁴.

La mortalidad global permanece elevada, del 15-25% a 30 días, y alcanza el 30-50% en EESR³⁵. La mortalidad aumenta con la duración del EE: 8% si < 30 minutos, 15% si dura entre 30-60 minutos, y 27% si > 60 minutos³⁶. Cada 10 minutos de retraso incrementan en un 5% la probabilidad de refractariedad (OR 1,05; IC 95%: 1,02-1,08)³⁷.

Evidencia española: aportaciones específicas

El documento de consenso SEMES-SEN-SEEP (2020)³⁸ representó el primer esfuerzo multidisciplinar español (urgenciólogos, neurólogos y epileptólogos) que definió el concepto de CE urgente y propuso el "Código Crisis". Este documento fundamentó protocolos regionales como el Código Crisis Madrid⁴⁰.

Los estudios de patrones de prescripción en SUH confirman el correcto uso inicial de BZD (> 90%), aunque solo el 39,5% recibió antiepileptico de carga de segunda línea, lo que indica incumplimiento en la prevención de EE recurrente. Se demuestra una preferencia creciente por LEV y LCM sobre PHT y VPO⁴¹. La validación externa de la mSTESS en población extranjera (n = 81) confirmó un buen rendimiento (AUC 0,75; IC 95%: 0,66-0,78)⁴². El modelo de predicción para EE o crisis en acúmulos en los SUH mostró una AUC de 0,735 (IC 95%: 0,693-0,777)⁴³.

Discusión

La evidencia sobre el manejo del EE en SUH se sustenta predominantemente en estudios de alta calidad. La certeza GRADE es alta para las recomendaciones de primera línea de tratamiento con BZD y para FAC de segunda línea con PHT, LEV y VPO. Sin embargo, es moderada para la LCM y la escala RACESUR, alta para las demás escalas pronósticas (ADAN, STESS), y baja para el BRV y la KET en EESR. Los estudios españoles (ACESUR, RACESUR, ADAN) destacan por su excelente calidad metodológica (NOS 9/9). Las limitaciones se concentran en los tratamientos de última línea (KET), donde la evidencia deriva de series retrospectivas pequeñas, lo cual refleja desafíos éticos de investigación en pacientes críticos con opciones agotadas más que deficiencias metodológicas sistemáticas. La síntesis narrativa (frente al metanálisis) se justificó por la heterogeneidad clínica y metodológica, y no por baja calidad individual. Esta aproximación integra la evidencia de diferentes diseños maximizando la utilidad clínica sin estimaciones engañosas.

El entorno asistencial condiciona la elección de BZD. En SEEH, el MDZ IM es la opción preferente, por la rapidez de administración sin acceso venoso, sobre el LZP IV según estudio RAMPART¹⁵. En SUH con monitorización disponible, el LZP IV ofrece ventajas por su vida media intermedia y su menor efecto sedante residual comparado con el DZP, lo que facilita la valoración neurológica posterior y reduce el riesgo de depresión respiratoria tardía¹⁵. El EE no convulsivo representa el 20-30% de los

Tabla 7. Factores pronósticos de mortalidad en estado epiléptico

	OR (IC 95%)	Comentario	Tipo SE	Nivel de evidencia
Edad > 65 años	2,8 (2,1-3,7)	Comorbilidades asociadas	Ambos	Alta
EENC*	2,2 (1,6-3,1)	Diagnóstico tardío, gravedad	No convulsivo	Alta
Etiología aguda sintomática	3,5 (2,4-5,1)	ACV, trauma, infección SNC	Ambos	Alta
Duración > 60 minutos	2,4 (1,7-3,4)	Cada 10 min: OR 1,05 refractariedad	Ambos	Alta
VM	4,8 (3,2-7,2)	Marcador de gravedad	Ambos	Alta
EER	3,9 (2,8-5,4)	Fallo 2 líneas tratamiento	Ambos	Alta
EESR	6,2 (4,1-9,3)	Mortalidad 30-50%	Ambos	Alta
Alteración EEG persistente	2,1 (1,5-2,9)	Daño neuronal progresivo	No convulsivo	Alta
Retraso 10 min en el tratamiento**	1,05 (1,02-1,08)	Incremento acumulativo de refractariedad a tratamiento	Ambos	Alta

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ACV: accidente cerebrovascular; SNC: sistema nervioso central; EEG: electroencefalograma; EENC: estado epiléptico no convulsivo; VM: ventilación mecánica; EER: estado epiléptico refractario; EESR: estado epiléptico superrefractario.

*El EE no convulsivo presenta una mayor mortalidad (30-40% vs 15-25% del convulsivo) por un retraso diagnóstico de 2-4 horas.

**La probabilidad de refractariedad aumenta un 5% y un 5% la mortalidad.

casos en el SUH y presenta una mayor mortalidad (30-40% vs. 15-25% del convulsivo). Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha ante la alteración del estado de conciencia sin actividad motora evidente, especialmente en pacientes ancianos, con antecedentes de epilepsia o enfermedad neurológica aguda. El electroencefalograma urgente es fundamental, ya que el 10-20% de los pacientes con crisis convulsivas aparentemente controladas desarrollan EE no convulsivo subclínico. El tratamiento sigue los mismos principios secuenciales que el EE convulsivo, aunque la ausencia de actividad motora puede retrasar el diagnóstico 2-4 horas, lo que empeora significativamente el pronóstico³⁷.

La evidencia de múltiples ECA confirma que las BZD permanecen como tratamiento inicial de elección para el EE, con altas tasas de control, sin diferencias significativas entre moléculas¹²⁻¹⁶ y la elección debe considerarse en el contexto clínico: el MDZ IM es óptimo en entornos prehospitalarios o sin acceso venoso inmediato; el LZP IV es preferible en el SUH con monitorización adecuada; el DZP rectal constituye una alternativa cuando otras vías no están disponibles. El perfil de EA es similar entre BZD y se puede controlar con un soporte adecuado¹⁷.

El estudio ESETT representa un hito metodológico al comparar prospectivamente, con diseño aleatorizado y doble ciego, los tres FAC de segunda línea más utilizados en el EE refractario a BZD⁹. La ausencia de diferencias significativas en eficacia o seguridad constituye un hallazgo con importantes implicaciones: en ausencia de superioridad clara, la selección debe individualizarse según el perfil del paciente, comorbilidades, interacciones y disponibilidad institucional. El LEV presenta ventajas prácticas: ausencia de necesidad de monitorización electrocardiográfica, perfil de interacciones favorable, administración rápida y mejor tolerabilidad¹⁸. Estas características explican su adopción creciente como primera elección de segunda línea en múltiples protocolos, incluyendo centros españoles, donde alcanza el 40-52% de prescripciones⁶. La PHT mantiene su vigencia en pacientes con historia de buena respuesta previa y el VPO puede ser preferible en crisis generalizadas idiopáticas, aunque está contraindicado en mujeres en edad fértil y en pacientes con hepatopatía. La LCM emerge como una alternativa de segunda línea, con una eficacia del 57% para el control de las crisis y tiene un perfil cardiovascular favorable^{19,20}. Los datos del registro ACESUR sugieren su utilización preferente en EE focal sin compromiso de conciencia⁶, coherente con su mecanismo de acción sobre los canales de sodio voltaje-dependientes. La evidencia actual, aunque basada en series observacionales, justifica considerar la LCM especialmente cuando los fármacos del ESETT no son adecuados o no están disponibles.

El documento de consenso español³⁸ propone el concepto de biterapia precoz (administración simultánea de dos FAC de segunda línea con mecanismos complementarios) tras el fallo de la dosis completa de BZD y la primera dosis de FAC de segunda línea. Esta estrategia, aunque pendiente de estudios de validación,

reconoce la farmacodinámica complementaria de combinaciones como LEV (modulación vesicular) con LCM (inactivación lenta de los canales Na⁺) y el tiempo crítico en el EE refractario, donde cada minuto de retraso aumenta el riesgo de refractariedad y mortalidad.

El manejo del EE refractario y EESR constituye uno de los mayores desafíos terapéuticos. Los anestésicos tradicionales (MDZ, propofol, tiopental) mantienen su posición como tercera línea, con un elevado porcentaje de control, pero asocian una mortalidad elevada fundamentalmente relacionada con la gravedad del EE y las comorbilidades subyacentes^{21,22}.

La KET (antagonista no competitivo del receptor NMDA) emerge como opción fisiopatológicamente plausible y complementaria. La eficacia reportada oscila entre 55-80%, y destaca que la administración precoz (≤ 48 horas) puede duplicar el control de crisis. La dosis de carga es de 1-2 mg/kg IV seguida de infusión continua de 0,5-5 mg/kg/h, con un interés creciente en dosis bajas (< 1 mg/kg/h) como escalada temprana antes de utilizar anestésicos generales²⁶. Diversos estudios proponen la KET en segunda línea en escenarios selectos como el fallo de BZD o la contraindicación de FAC GABAérgicos por riesgo de hipotensión o depresión respiratoria²⁷. A pesar de estos hallazgos prometedores, la evidencia procede mayoritariamente de estudios observacionales y se requieren ECA en el entorno de los SUH para clarificar su posición definitiva.

El BRV, análogo de tercera generación de LEV con mayor afinidad por SV2A, muestra una eficacia del 45-58% en EE refractario en series multicéntricas retrospectivas²⁸⁻³⁰. Series españolas confirman estos hallazgos, considerándolo como una segunda opción válida cuando se necesita una alternativa al LEV por intolerancia o efectos adversos psiquiátricos. La dosis de 100 mg IV en bolo es la más reportada, muestra buena eficacia y tolerabilidad, con tasas de respuesta aguda que en algunas cohortes alcanzaron el 60-77% a las 6 horas³¹. En la práctica clínica, el BRV constituye una alternativa razonable cuando se requiere administración IV rápida o el LEV es mal tolerado. No obstante, la ausencia de ECA en el SUH limita la certeza de la evidencia, y son necesarios estudios prospectivos comparativos.

La estratificación de riesgo temprana mediante escalas validadas facilita la toma de decisiones sobre la intensidad de tratamiento, la necesidad de hospitalización y el seguimiento. Esta revisión identifica tres escalas con evidencia robusta: la STESS para el pronóstico de mortalidad hospitalaria (excelente valor predictivo negativo de 0,97; un STESS favorable se relacionó con una mayor supervivencia; $p < 0,001$)³²; la ADAN para la identificación prehospitalaria de EE (alto poder predictivo, variables de fácil implementación por el personal prehospitalario, óptima para el cribado de pacientes que requieren un tratamiento antiepiléptico precoz y un traslado prioritario)⁸; y la RACESUR para la predicción de EA a 30 días tras el alta por CE (integra 3 variables obtenibles sin pruebas complejas y proporciona información para planificar seguimiento ambulatorio estrecho o considerar la observación hospitalaria)⁷.

Tabla 8. Protocolo de tratamiento secuencial del estado epiléptico en urgencias

Línea	Fármaco/Dosis	Tiempo	Entorno	GRADE
Primera	LZP 0,1 mg/kg IV (máx. 4 mg) o MDZ 10 mg IM	2-5 min	SUH/SEEH	Alta
Segunda	LEV 60 mg/kg IV (máx. 4.500 mg) o PHT 20 mg/kg IV (máx. 1.500 mg) o VPO 40 mg/kg IV (máx. 3.000 mg)	5-30 min	SUH	Alta
Alternativa 2ª línea	LCM 200-400 mg IV (máx. 600 mg)	5-30 min	SUH	Moderada
*Biterapia precoz	LEV o BRV+ LCM (mecanismos complementarios)	10/15-30 min	SUH	Baja
Tercera (EER)	MDZ 0,2 mg/kg bolo + 0,1-2 mg/kg/h o Propofol 2 mg/kg bolo + 2-10 mg/kg/h o 1-2 mg/kg bolo + 0,5-5 mg/kg/h	> 30-60 min	UCI	Baja
Cuarta (EESR)	KET 1-2 mg/kg bolo + 0,5-5 mg/kg/h o Tiopental 2-5 mg/kg bolo + 3-5 mg/kg/h	> 24 h anestesia	UCI	Baja

EER: estado epiléptico refractario; EESR: estado epiléptico superrefractario; IV: intravenoso; IM: intramuscular; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; VPO: valproato; LZP: lorazepam. MDZ: midazolam; LCM: lacosamida; BRV: brivaracetam; KET: ketamina; SEEH: servicio de emergencias extrahospitalarias; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; UCI: unidad de cuidados intensivos.

*Biterapia precoz: administración simultánea de dos fármacos anticrisis de segunda línea que poseen mecanismos de acción complementarios (estrategia propuesta en el documento de consenso nacional de SEMES-SEN-SEEP para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente).

Estas escalas se recogen en el documento nacional de consenso³⁸, el cual ha impulsado en la Comunidad de Madrid (presentado oficialmente en febrero 2025) el primer protocolo de activación rápida para CE a nivel autonómico, conocido como Código Crisis Madrid, que ha registrado 1.400 activaciones durante su fase piloto en 2024, con identificación de 516 casos de EE, lo que demuestra la viabilidad de implementar protocolos de atención urgente coordinados entre SEEH y SUH⁴⁰. La iniciativa, descrita por las autoridades sanitarias como ‘única en el mundo’, establece una red de 10 hospitales de referencia y se fundamenta en el principio ‘tiempo es cerebro’ aplicado a la epilepsia. También ha servido para inspirar el protocolo TT (tiempo de tratar)⁴⁴ que propone la administración domiciliar de fármacos a los 2 minutos del inicio de la crisis para prevenir su progresión a EE, lo que enfatiza la intervención temprana y personalizada.

La ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia)³⁹ recomienda una línea terapéutica escalonada y rápida (Tabla 8). La adherencia a estos plazos requiere de protocolos institucionales claros, disponibilidad de fármacos y un entrenamiento específico del personal.

Esta revisión presenta limitaciones inherentes a la evidencia disponible. La heterogeneidad metodológica (definiciones variables, poblaciones mixtas, criterios de desenlace diferentes) limitó la posibilidad de metanálisis cuantitativo, y esto requirió una síntesis narrativa cualitativa. La evidencia sobre tratamientos emergentes (KET, BRV) deriva fundamentalmente de series observacionales retrospectivas, con riesgo de sesgo de selección y confusión. La mayoría de los estudios proceden de países de altos ingresos, lo cual limita su generalización y se realizaron predominantemente en entornos ajenos a SUH (neurología y unidad de cuidados intensivos), lo cual limita su aplicabilidad.

A pesar de los estudios actuales que comparan la eficacia de FAC de segunda y tercera línea, existe una brecha crítica entre la evidencia generada y la aplicación rigurosa a pie de cama. En los SUH, la adherencia

estricta a los protocolos de tratamiento secuencial y temporal es fundamental para optimizar los desenlaces neurológicos, donde cada minuto de retraso aumenta el riesgo de refractariedad, morbilidad y mortalidad. Es imperativo priorizar estudios de implementación que sistematicen la identificación de barreras organizativas, profesionales y contextuales, así como los facilitadores que afectan a la adopción de protocolos. Deberían diseñarse e implementarse estrategias de mejora (listas de comprobación, programas informáticos de apoyo) capaces de traducirse en la máxima eficacia terapéutica y en una mejor práctica clínica rutinaria.

En conclusión, la evidencia consolida el manejo secuencial y urgente del EE con BZD como primera línea, seguido de segunda línea sin una superioridad clara entre las diferentes opciones, lo cual permite la individualización terapéutica y mantiene como primeras opciones el LEV y la LCM por su favorable perfil farmacocinético. Las herramientas pronósticas españolas (RACESUR, ADAN) y el registro ACESUR constituyen aportaciones valiosas que complementan la evidencia internacional. La KET y el BRV emergen como opciones prometedoras para el EE refractario, lo que requiere su validación mediante ECA. El factor tiempo permanece crítico: cada minuto de retraso incrementa la refractariedad y la mortalidad, y esto fundamenta la necesidad de protocolos institucionales que prioricen la rapidez en el reconocimiento y el tratamiento. La implementación de protocolos estructurados tipo “Código Crisis” o la biterapia precoz, tal como propuso el consenso SEMES-SEN-SEEP³⁸, ha demostrado traducir la evidencia científica en mejoras asistenciales tangibles.

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

Financiación: Los autores declaran 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.

Bibliografía

- 1 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.
- 2 Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.
- 3 Leitingner M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158-63.
- 4 Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41.
- 5 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. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48-61.
- 6 Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer ME, Gros Bañeres B. Adults discharged after an epileptic seizure: a model of 30-day risk for adverse outcomes. *Emergencias*. 2019;31:91-8.
- 7 Alonso Avilés R, Fernández Alonso C, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferrer ME, Gros Bañeres B. Adults discharged after an epileptic seizure: a model of 30-day risk for adverse outcomes. *Emergencias*. 2019;31:245-51.
- 8 Restrepo-Vera JL, Sala-Padró J, Parejo-Carbonell B, Ciurans J, Becerra JL, Veciana M, et al. Identifying risk for status epilepticus with the ADAN scale: a prospective multicenter validation study. *Emergencias*. 2024;36:197-203.
- 9 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.
- 10 Ferlisi M, Hocker S, Grade M, Boutron I, Trinka E, Shorvon S. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:318-24.
- 11 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- 12 Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;339:792-8.
- 13 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7.
- 14 Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD001905.
- 15 Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591-600.
- 16 Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2014;23:167-74.
- 17 Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT). *Lancet*. 2020;395:1217-24.
- 18 DeMott JM, Slocum GW, Gottlieb M, Peksa GD. Levetiracetam vs. phenytoin as 2nd-line treatment for status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107286.
- 19 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.
- 20 Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:393-404.
- 21 Rossetti AO, Logroscino 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.
- 22 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
- 23 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2018;32:997-1009.
- 24 Höfler J, Rohrer A, Kalss G, Zimmermann G, Dobesberger J, Pilz G, et al. (S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: A Retrospective Study. *CNS Drugs*. 2016;30:869-76.
- 25 Adhikari A, Yadav SK, Nepal G, Aryal R, Baral P, Neupane P, et al. Use of ketamine in Super Refractory Status Epilepticus: a systematic review. *Neurol Res Pract*. 2024;6:33.
- 26 Magro G. Ketamine in Status Epilepticus: How Soon Is Now? *Neurol Int*. 2025;17:83.
- 27 Yan M, Sun T, Liu J, Chang Q. The efficacy and safety of ketamine in the treatment of super-refractory status epilepticus: a systematic review. *J Neurol*. 2024;271:3942-52.
- 28 Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt A):177-81.
- 29 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.
- 30 Villanueva V, Rodríguez-Orsorio X, Juiz-Fernández Á, Sayas D, Hampel K, Castillo A, et al. Real-life evidence about the use of intravenous brivaracetam in urgent seizures: The BRIV-IV study. *Epilepsy Behav*. 2023;147:109384.
- 31 Lee K, Klein P, Dongre P, Choi EJ, Rhoney DH. Intravenous Brivaracetam in the Management of Acute Seizures in the Hospital Setting: A Scoping Review. *J Intensive Care Med*. 2022;37:1133-45.
- 32 Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Independent external validation of the status epilepticus severity score. *Crit Care Med*. 2013;41:e475-9.
- 33 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.
- 34 Leitingner M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60:53-62.
- 35 Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus—what really counts. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:525-34.
- 36 Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17:348-55.
- 37 Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol*. 2017;82:155-65.
- 38 García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, Serratos Fernández JM, Gil-Nagel Rein A, Toledo M, et al. Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement. *Emergencias*. 2020;32:353-62.
- 39 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025;66:1804-23.
- 40 Comunidad de Madrid. La sanidad pública madrileña, pionera y única en el mundo en implantar un Código Crisis para casos urgentes de epilepsia [Comunicado de prensa]. (Consultado 7 Febrero 2025). Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2025/02/07/sanidad-publica-madrilena-pionera-unica-mundo-implantar-codigo-crisis-casos-urgentes-epilepsia>.
- 41 Sherman NA, Silbergleit R, Bengelink EM, Durkalski V, Wolter KD. The Midazolam RAMPART Study Medical Records Project: A Unique Use of Real-World Data in a Complex Collaborative Partnership to Support a New Drug Application. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:132-41.
- 42 Huang TH, Chen TS, Huang CW. External validation of newly modified status epilepticus severity score for predicting mortality in patients with status epilepticus in a regional hospital in Taiwan. *Epilepsy Behav*. 2023;149:109495.
- 43 Fernández Alonso C, González Martínez F, Alonso Avilés R, Liñán López M, Fuentes Ferrer ME, Gros Bañeres B; ACESUR registry. Risk model of seizure cluster or status epilepticus and intervention in the emergency department. *Neurologia*. 2024;39:20-8.
- 44 Toledo M, García Morales I, Serratos JM, Carreño Martínez M, Soto Insuga V, Serrano Castro P, et al. Treatment administration during a seizure in home-settings: Time to treat (TT). *Med Clin (Barc)*. 2025;165:106996.