



**Universidad  
Europea VALENCIA**

**Grado en**

**ENFERMERÍA Trabajo**

**Fin de Grado TÍTULO:**

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA: TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO DEL ESTATUS EPILÉPTICO EN  
PACIENTE MENOR DE EDAD.”**

**Presentado por: Adriana Fernández Salvador**

**Tutor/es: Ignacio Bonastre Ferez**

D. /Dña. Ignacio Bonastre Ferez

Certifica:

Que el Trabajo Fin de Grado titulado: Revisión sistemática tratamiento farmacológico del estatus epiléptico en paciente pediátrico.

ha sido realizado bajo mi dirección por el alumno/a

D/Dña. Adriana Fernández Salvador

Para que conste a todos los efectos.

Valencia, 24 de Mayo de 2023

Fdo.:

BONASTRE  
FEREZ  
IGNACIO -  
53722066T

Firmado digitalmente  
por BONASTRE FEREZ  
IGNACIO - 53722066T  
Fecha: 2023.05.24  
13:13:02 +02'00'

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi tutor por guiarme en esta primera toma de contacto con el mundo de la investigación en el área sanitaria.

Agradezco a mis profesores de universidad por la formación de calidad recibida a lo largo de toda la carrera, así como a mis tutores clínicos por permitirme integrar el conocimiento en las prácticas hospitalarias.

Agradezco a mi familia por el apoyo incondicional durante la carrera.

## RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia consiste en la sobreexcitación neuronal de forma focal o generalizada de la corteza cerebral de etiología variable que incluyen crisis febriles, crisis hipóxicas y traumatismos. Dentro de los factores de riesgo de crisis epiléptica encontramos la edad, antecedentes familiares, infecciones, privación de sueño y tóxicos como el alcohol. Los síntomas dependen de la zona de corteza afectada, los cuales incluyen sintomatología motora en forma de crisis tónico-clónicas o mioclonías, pérdida de conciencia y síntomas sensitivos.

**Objetivo:** Conocer la eficacia y seguridad de los distintos fármacos antiepilépticos en el tratamiento del estatus epiléptico en el paciente menor de edad.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con búsqueda en Medline a través de PubMed, Cochrane Central, Web of Science y Science Direct para obtener los diferentes estudios incluidos. Mediante sucesivos cribados se evaluaron los criterios de inclusión analizando el diseño del estudio, la metodología, los participantes, la intervención, el comparador y los resultados obtenidos. Fueron incluidos un total de 11 estudios a los que se realizó la escala de Valoración de Oxford.

**Resultados:** Ha sido encontrada una eficacia media del 72% para el cese de estatus epiléptico con un tiempo medio hasta el cese de crisis de 17 minutos, sin diferencias significativas entre los antiepilépticos. De media el 24% de los pacientes necesitó recibir medicación de rescate. Alrededor del 45% fue ingresado en UCI teniendo una duración media de ingreso de entre 2 y 6 días. La tasa de reingreso se situó en torno al 8%. El 18% de los pacientes necesitaron ventilación mecánica. Los fármacos tienen similar perfil de efectos adversos, siendo más frecuente la agitación en Levetiracetam y las arritmias en Fenitoína. La mortalidad en todos los fármacos antiepilépticos fue inferior al 1%.

**Conclusiones:** Tras la revisión sistemática se puede concluir que los diferentes fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento del estatus epiléptico en paciente pediátrico tienen similar eficacia de cese de crisis y en el tiempo hasta cese de crisis. Tampoco se han encontrado diferencias en la tasa de ingreso hospitalario ni en la duración de dicho ingreso, así como en la tasa de reingreso. Midazolam y Lorazepam tuvieron una tasa de ingreso en UCI inferior a Levetiracetam, Fenitoína y Valproato, siendo fenitoína el fármaco con mayor tasa de ingreso en UCI. Fenitoína fue el fármaco con mayor necesidad de intubación y ventilación mecánica. El perfil de seguridad y mortalidad es similar, encontrando diferencias en la frecuencia de algunos efectos adversos como la agitación y las arritmias.

**Palabras clave:** Estatus epiléptico, fármacos antiepilépticos, epilepsia, pediatría.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is defined as an excessive neuronal stimulation, which may be localized or globally around etiology variable brain cortex, and it may include febrile seizures, hypoxic seizures and trauma. Important risk factors include age, family history, infections, sleep deprivation and toxic substances such as alcohol. Different symptoms depend on the affected cerebral cortex area, which may exhibit motor symptomatology in the form of tonic-clonic seizures or myoclonus, unconsciousness, and sensory symptoms.

**Objective:** To understand the efficacy and safety of the different AEDs in treatment of status epilepticus in pediatric patients.

**Methods:** A systematic review was carried out, with search in Medline through PubMed, Cochrane Central, Web of Science and Science Direct to obtain the different studies included in this paper. By multiple screening and review of full texts in which compliance with the inclusion criteria was reevaluated by analyzing the study design, methodology, participants, intervention, comparator, and results. These screenings provided a total of 11 articles to be included in the systematic review. Subsequently, the Oxford Rating Scale was performed in each of the selected studies.

**Results:** The mean efficacy for the ceasing of status epilepticus was found to be 72% with a mean time to ceasing of 17 minutes without any significant differences between the various AEDs. On average, 24% of patients needed life-saving additional medication. About 45% were admitted to the ICU with a mean duration of admission between 2 and 6 days. The rate of readmission stayed at 8%. Mechanical ventilation was required in 18% of patients. All AEDs have similar adverse side effects, with agitation being most frequent in Levetiracetam and arrhythmias in Phenytoin. Mortality rate using all AEDs was less than 1%.

**Conclusions:** After the systematic review, the strongest conclusion is that the different AEDs used in the treatment of status epilepticus in pediatric patients have similar efficacy in terms of seizure cessation and time to ceasing of seizures. No differences were found either in the rate of hospital admission or in the duration of hospitalization, or in the readmission rate. Midazolam and Lorazepam had a lower rate of admission to the ICU than Levetiracetam, Phenytoin and Valproate, with Phenytoin being the drug with the highest rate of admission to the ICU. Phenytoin was the drug with the highest need for intubation and mechanical ventilation. The safety and mortality profile are similar, finding differences in the frequency of some adverse effects such as agitation and arrhythmias.

**Keywords:** Status Epilepticus, Antiepileptic Drugs, Epilepsy, Pediatrics.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
LISTADO IMÁGENES, TABLAS Y ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	10
1.1. EPILEPSIA	10
1.1.1. DEFINICIÓN	10
1.1.2. FACTORES DE RIESGO	11
1.1.3. FISIOLÓGÍA	12
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	15
1.2.1. INCIDENCIA	15
1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS	16
1.5. DIAGNÓSTICO	18
1.6. TRATAMIENTO	20
1.7. PRONÓSTICO	22
1.8. JUSTIFICACIÓN	23
2. OBJETIVOS	24
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	24
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	24
3. METODOLOGÍA	25
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	25
3.2 DEFINICIÓN PREGUNTA PICO	25
3.3 SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	26
3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE ESTUDIOS	26
3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS	26
3.4 VALIDEZ DOCUMENTAL	26
3.5 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	27
3.5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	28
3.5.2 DIAGRAMA DE FLUJO	28
4. RESULTADOS	29
4.1 RESULTADOS ESCALA VALIDACIÓN OXFORD	29
4.2 TABLA DE ANÁLISIS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS	31
5. DISCUSIÓN	43
5.1 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	50
5.2 PROSPECTIVA DE FUTURO	50
6. CONCLUSIONES	52
7. BIBLIOGRAFÍA	53
8. ANEXOS	58

## ÍNDICE DE IMÁGENES

**Ilustración 1:** Diferentes partes de la neurona

**Ilustración 2:** Clasificación estructural de la neurona

**Ilustración 3:** Sinapsis química y eléctrica

**Ilustración 4:** Electroencefalograma estatus epiléptico

**Ilustración 5:** Diagrama de flujo PRISMA (Elaboración propia)

**Ilustración 6:** Gráfico puntuación escala Oxford (Elaboración propia)

**Ilustración 7:** Gráfico eficacia fármacos antiepilépticos (Elaboración propia)

**Ilustración 8:** Gráfico tiempo medio cese de crisis en minutos (Elaboración propia)

**Ilustración 9:** Gráfico necesidad de medicación de rescate (Elaboración propia)

**Ilustración 10:** Gráfico necesidad de ingreso en UCI (Elaboración propia)

**Ilustración 11:** Gráfico tasa de reingreso (Elaboración propia)

**Ilustración 12:** Gráfico necesidad intubación y ventilación mecánica (Elaboración propia)

**Ilustración 13:** Gráfico eventos adversos Appleton 2020 (Elaboración propia)

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Pregunta PICO (Elaboración propia)

**Tabla 2:** Tabla de estrategia de búsqueda de estudios en bases de datos (Elaboración propia)

**Tabla 3:** Tabla de valoración de la calidad de las revisiones según Escala Oxford (Elaboración propia)

**Tabla 4:** Análisis de los artículos de bibliografía (Elaboración propia)

**Tabla 5:** Tabla estudio Chamberlain 2020, porcentaje de cese de estatus epiléptico según grupos de edad.

**Tabla 6:** *Estudio Kapur 2020, porcentaje de efectos adversos en 3 FAE*

**Tabla 7:** Tabla de estudios excluidos de la revisión sistemática y su motivo (Elaboración propia)

**Tabla 8:** Escala de Valoración de Oxford



## LISTADO DE ABREVIATURAS

**SN:** Sistema nervioso.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**TCE:** traumatismo craneoencefálico.

**LOE:** Lesión ocupante de espacio.

**AIT:** Accidente isquémico transitorio.

**PA:** Potencial de acción.

**PEPS:** Potencial excitatorio postsináptico.

**PIPS:** Potencial inhibitorio postsináptico.

**EEG:** Electroencefalograma.

**FAE:** Fármacos antiepilépticos.

# 1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

## 1.1. EPILEPSIA

### 1.1.1. DEFINICIÓN

La epilepsia consiste en la sobreexcitación neuronal de forma focal o generalizada en la corteza cerebral de etiología variable, dando diferentes signos y síntomas según la zona de la corteza que sea afectada. Para poder decir que un paciente sufre de epilepsia debe de haber tenido al menos una crisis epiléptica, aunque no todos los pacientes que han tenido una crisis epiléptica sufren epilepsia. (1) (5)

La epilepsia afecta a todas las edades, aunque es más frecuente en la infancia y en la tercera edad. Podemos agrupar en los siguientes grupos las causas de epilepsia:

- Causa genética, alteraciones genéticas de agrupación familiar que predisponen al desarrollo de CE, típicamente las crisis se desarrollan a edades más tempranas. Incluye síndromes como el Lennox Gastaut o síndrome de Dravet. En el síndrome de Dravet encontramos ataxia, hipotonía, déficit de desarrollo cognitivo y crisis epilépticas desencadenadas por la hipertermia. (2). En el síndrome de Lennox Gastaut encontramos crisis epilépticas en pacientes de entre 3 y 5 años asociado a caídas debido a crisis atónicas. (3)
- Causa estructural debido a una lesión cerebral, tras un TCE o debido a una Lesión ocupante de espacio (LOE) incluyendo tumores tanto malignos como Benignos, malformaciones arteriovenosas etc. (1)(2)
- Síndromes de abstinencia tanto a tóxicos como a fármacos. (3)

También podemos clasificar las crisis epilépticas según la extensión de la corteza cerebral afectada, por lo que encontramos crisis focales y generalizadas. (2)

Las crisis epilépticas focales afectan a una porción de la corteza cerebral, si van acompañadas de pérdida de conocimiento hablaremos de crisis focal compleja, y si no hay pérdida de conocimiento estaremos ante una crisis focal simple. Los síntomas de las crisis focales depende de la zona de la corteza afectada. (3)

Si es afectada la corteza temporal los síntomas consistirán en olfateo, chupeteo, cambios en la percepción de olores y sabores, movimientos característicos con la extremidad superior y ausencia de respuesta. (2)

Si en cambio se afecta la corteza del lóbulo frontal tendremos síntomas motores según la zona de corteza motora primaria afectada, si la sobreexcitación neuronal se encuentra en la zona medial tendremos mioclonías en miembros inferiores, en cambio, si afecta a la zona lateral tendremos síntomas de predominio en cara y miembros superiores. (2) (3)

En las crisis epilépticas generalizadas la afectación es a nivel de ambos hemisferios de la corteza cerebral. Dentro de ellas encontramos las crisis de ausencia, las crisis tónico-clónicas, las crisis mioclónicas y las crisis atónicas. (4)

Las crisis de ausencia son frecuentes en la población pediátrica, consisten en la pérdida de conciencia durante segundos sin periodo postcrítico. Durante estos segundos el paciente tiene la mirada fija, desconecta con el medio y realiza manierismos. (2)

Las crisis tónico-clónicas generalizadas consisten en la rigidez de los cuatro miembros seguidos de cese de rigidez por fatiga muscular, lo que produce los movimientos característicos de tipo mioclónicos. Va acompañado de pérdida de conciencia y relajación de esfínteres, el paciente no recuerda lo sucedido y tiene un periodo postcrítico que puede llegar a durar horas. (3) Las crisis atónicas son debido a la pérdida del control muscular, encontramos relajación muscular y flacidez. (6) Las crisis mioclónicas consisten en movimientos esporádicos o sacudidas de grupos musculares de baja amplitud. (6) Las crisis focales pueden de manera secundaria extenderse a ambos hemisferios de la corteza cerebral, lo que recibe el nombre de crisis focal secundariamente generalizada. (6) (20)

A su vez podemos clasificar las crisis epilépticas en primarias y secundarias, siendo las crisis secundarias las debidas a otras patologías, como una lesión cerebral (LOE, TCE...), una crisis febril o una patología sistémica. (6) (8)

### **1.1.2. FACTORES DE RIESGO**

Encontramos diferentes factores que aumentan el riesgo de desarrollar epilepsia. (9)

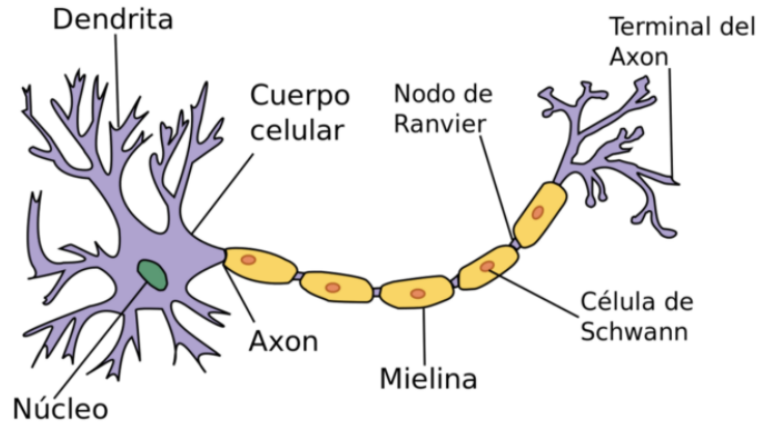
- Edad: Es más frecuente que se de epilepsia en niños y en personas de la tercera edad, aunque podemos encontrar epilepsia a cualquier edad.
- Antecedentes familiares: Si hay algún familiar afectado de epilepsia es más probable que sus parientes cercanos puedan desarrollar la enfermedad. (8)

- Lesiones cerebrales: los traumatismos craneoencefálicos y otros accidentes de tráfico y cualquier actividad que resulte en una lesión cerebral. (7)
- Accidentes cerebrovasculares, AIT y otras enfermedades vasculares que puedan causar un daño cerebral y dar lugar a la epilepsia. Para reducir estos accidentes cerebrovasculares se deben controlar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y se debe evitar el alcohol, en alcohol y llevar a cabo una vida sana con alimentación equilibrada y ejercicio. (9)
- Demencia: más frecuente en el paciente geriátrico, aumentaría el riesgo de epilepsia al tratarse de un parénquima cerebral degenerado.
- Infecciones cerebrales: la meningitis aumenta el riesgo de epilepsia por la inflamación del cerebro o médula espinal. También aumentaría el riesgo de crisis la formación de abscesos cerebrales. (9)
- Uso de alcohol o distintos tóxicos, especialmente relacionado con la epilepsia mioclónica juvenil. (9)
- Privación de sueño, ya que disminuye el umbral epiléptico. (9)

### **1.1.3. FISIOLOGÍA**

Las neuronas son la unidad funcional del SN. Se encargan de recibir información en forma de potencial de acción (PA) por sus dendritas y la transmiten mediante su axón a otras neuronas o tejido efector mediante sinapsis. A excepción de las neuronas olfatorias, las neuronas no tienen capacidad de mitosis. Las partes de la neurona son: (10)

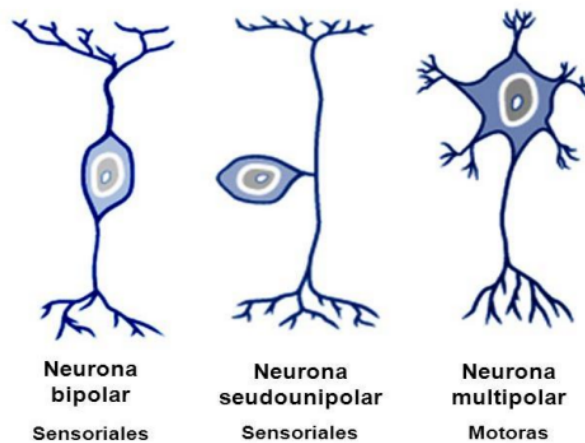
- Cuerpo celular que contiene el núcleo donde están los genes, retículo endoplasmático y dónde se sintetizan las proteínas.
- Dendritas que son la entrada de los estímulos de otras neuronas
- Axón que se encarga de transmitir el potencial de acción hasta la terminal presináptica
- Terminal presináptico, porción final del axón donde se almacenan los neurotransmisores para la sinapsis química (10)



*Ilustración 1: Diferentes partes de la neurona (9)*

Encontramos diferentes tipos de neuronas según su clasificación estructural. Las neuronas bipolares contienen 2 axones y tienen funciones sensitivas especiales como la vista, ya que se encuentran en las diferentes capas de la retina. También encontramos las neuronas pseudopolares, las cuales tienen un único axón y el núcleo neuronal desplazado hacia la periferia, se encuentran en los ganglios sensitivos de la médula espinal. (11)

Las neuronas multipolares contienen múltiples dendritas donde reciben información aferente y un único axón donde sale la información eferente, estas neuronas las podemos encontrar en la corteza motora primaria del lóbulo frontal, siendo el inicio de la vía piramidal. (10)



*Ilustración 2: Clasificación estructural de la neurona*

Las neuronas se comunican entre ellas vía sinapsis. Existen distintos tipos de sinapsis excitadoras, inhibitoras, eléctricas, químicas... (12)

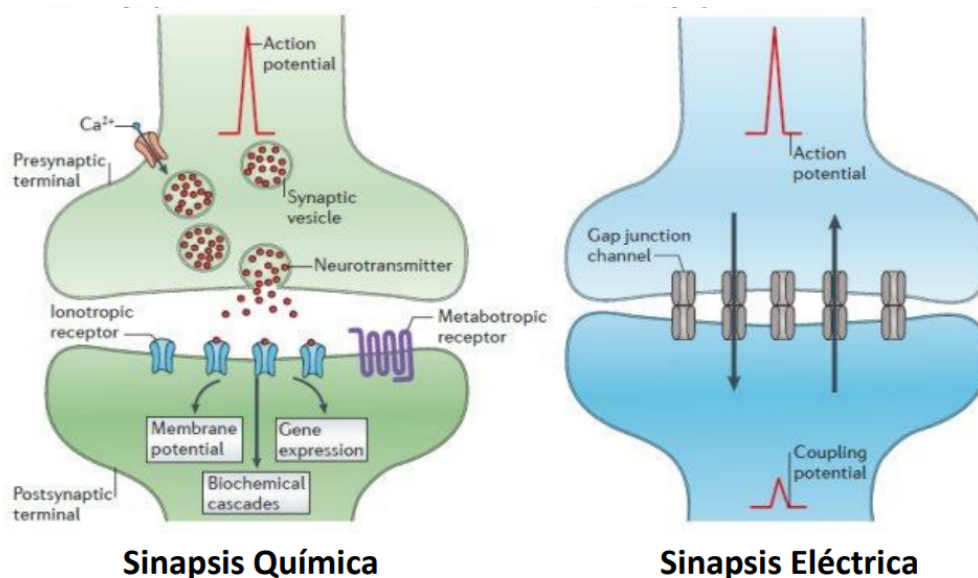
El potencial de acción tiene varias fases. La primera es la despolarización en la que hay una apertura de canales de sodio (Na) dependientes de voltaje que entran en el interior de la célula volviéndola más positiva, es decir, despolarizándola. (11)

Seguido de esto tenemos la repolarización que es la reapertura de canales de potasio (K) dependientes de voltaje en la que la célula vuelve a su potencial de membrana en reposo. Por último, tenemos la fase de la hiperpolarización, en el cual la célula se negativiza por debajo del potencial de membrana en reposo. (12)

En la sinapsis química el potencial de acción (PA) avanza a través del axón hasta que llega al botón sináptico y actúa sobre canales de Ca dependientes de voltaje que harán que los neurotransmisores almacenados en la neurona presináptica salgan a la hendidura sináptica. Estos neurotransmisores cuando llegan a la hendidura sináptica contactan con los receptores de la membrana de la neurona postsináptica transmitiendo la información. (12)

En la sinapsis eléctrica la membrana de la neurona presináptica y postsináptica están comunicadas mediante canales de hendidura llamados uniones GAP, por dichos canales pasan los diferentes iones transmitiendo de esta forma la actividad eléctrica y creando un potencial postsináptico en la neurona postsináptica. Las sinapsis eléctricas tienen mayor rapidez que las químicas. (13)

A continuación, podemos observar una imagen con las diferencias entre la sinapsis química y la sinapsis eléctrica. (14)



*Ilustración 4: Sinapsis química y eléctrica*

El neurotransmisor es la sustancia química usada en las sinapsis químicas, encontramos diferentes tipos de neurotransmisores. Según su estructura química encontramos moléculas pequeñas como el glutamato, glicina, adenosina, acetilcolina, serotonina, histamina y noradrenalina, neuropéptidos como las endorfinas y moléculas gaseosas como el óxido nítrico. (14)

Encontramos neurotransmisores excitadores como el glutamato, acetilcolina y aspartato, los cuales abren canales de sodio o calcio en las neuronas postsinápticas produciendo así un potencial postsináptico excitador (PEPS)

Dentro de los neurotransmisores inhibitorios encontramos la glicina y el GABA. El GABA es un neurotransmisor que abre canales de cloro en la neurona postsináptica produciendo un potencial postsináptico inhibitorio (PIPS). Fármacos utilizados en el estatus epiléptico como las benzodiazepinas actúan sobre el neurotransmisor GABA aumentando su efecto. (15)

Las neuronas son la unidad funcional del SN. Se encargan de recibir información en forma de potencial de acción (PA) por sus dendritas y la transmiten mediante su axón a otras neuronas o tejido efector mediante sinapsis. A excepción de las neuronas olfatorias, las neuronas no tienen capacidad de mitosis. (16).

Las partes de la neurona incluyen el cuerpo celular que contiene el núcleo donde están los genes, retículo endoplasmático y dónde se sintetizan las proteínas. Las dendritas son la entrada de los estímulos de otras neuronas. El axón se encarga de transmitir el potencial de acción hasta la terminal presináptica donde se almacenan los neurotransmisores para la sinapsis química (16)

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

### **1.2.1. INCIDENCIA**

La tasa de incidencia combinada de epilepsia en España fue de 61,4 por 100.000 años-persona, siendo mayor en países de ingresos bajos/medios. Esto es debido a que hay mayor exposición a diferentes factores de riesgo, como tasas más elevadas de infecciones del sistema nervioso central. La incidencia es más elevada en las clases socioeconómicas más bajas. (8)

Por edad la mayor incidencia, de hasta 3,7/1000 habitantes la encontramos en el paciente pediátrico de entre 6 y 14 años, seguido de los adolescentes. volvemos a encontrar un repunte de incidencia en pacientes mayores de 60 años. (11)

### 1.2.2. PREVALENCIA

La prevalencia se define como el número de personas que padecen una patología concreta en un momento del tiempo. La prevalencia de la epilepsia es diferente entre los países debido a sus factores de riesgo y etiológicos. (8) (18)

En la población española la prevalencia de epilepsia se sitúa entre 180.000 y 360.000 de una población de 46 millones de habitantes. En el mundo se calcula que podemos llegar a encontrar 70 millones de personas que padecen epilepsia. (17)

## 1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Previo al comienzo de la crisis los pacientes pueden presentar síntomas prodrómicos. Los pródromos son diversos síntomas y signos previos a la crisis epiléptica, entre los que se incluyen los hormigueos, alucinaciones olfatorias, sensación de miedo, ahogo o angustia, déficits motores o sensitivos, visión de luces o náuseas. (19) (21)

Las convulsiones pueden afectar a diferentes localizaciones del sistema nervioso, produciendo multitud de síntomas motores y sensitivos, además de acompañarse en ocasiones de pérdida del conocimiento, a continuación, podemos observar diferentes síntomas y formas de presentación de las crisis epilépticas (20)

- Crisis del lóbulo temporal, en la que la persona que lo padece tiene una pérdida del conocimiento, acompañado de movimientos anormales en la extremidad superior, chupeteo y aura olfativa previa a la pérdida de conocimiento. (22)
- Episodios de ausencia, Afecta de manera global a ambos hemisferios, el paciente se queda mirando fijamente a un punto realizando pestañeo y chupeteo sin ser consciente en ese momento de lo que ocurre a su alrededor, la conciencia se recupera sin estado postcrítico en cuestión de segundos. Los pacientes suelen tener múltiples crisis por día de corta duración. Las crisis de ausencia son frecuentes en la población pediátrica de edad escolar. (20)
- Los focos epilépticos que afecten el lóbulo frontal tendrán síntomas motores de tipo espasmódico que afecten tanto a miembro superior como a miembro inferior, son movimientos involuntarios rápidos con patrón tónico-clónico que duran minutos.
- Rigidez muscular, quedando el paciente durante la crisis convulsiva con hipertónía generalizada que causa rigidez y resistencia a la movilización pasiva. (21)



- Pérdida del conocimiento o consciencia, no recordando el paciente lo sucedido durante la crisis. Típico en crisis generalizadas primarias o secundariamente generalizadas. (22)
- Síntomas psicológicos como depresión, ansiedad, pensamientos y conductas suicidas. (23)

El paciente debe de ser sabedor de los signos y síntomas de esta enfermedad y reconocer que debe de acudir al médico en los siguientes casos: (22)

- Cuando la convulsión ha durado más de 5 minutos.
- Cuando la respiración o conocimiento no vuelven al estado normal tras la crisis.
- Cuando se produce una segunda convulsión en un corto periodo de tiempo.
- Cuando el paciente tenga fiebre, por riesgo de meningitis.
- Sufrir una lesión tras la convulsión, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico debido a caídas o golpes durante las convulsiones.
- Los medicamentos anticonvulsivos no mejoran las convulsiones. (3)

A lo largo de las crisis epilépticas el paciente puede encontrar diversas complicaciones, las más frecuentes incluyen: (23)

- Caídas: Se puede dar una lesión del parénquima cerebral o diversas estructuras del sistema nervioso central o fracturas óseas que puedan afectar a la corteza cerebral.
- Mordeduras y heridas en la cavidad bucal y lengua, ya que durante la crisis epiléptica se activa la musculatura de la masticación pudiendo producir lesiones e incluso rotura de dientes, ya que algunos testigos de la crisis colocan objetos en el interior de la boca del paciente.
- Quemaduras, ya que durante la crisis el paciente puede tener en su mano diversas bebidas calientes que al derramarse lesionarán la epidermis.
- Ahogamiento en caso de tener una crisis epiléptica en el transcurso de una actividad acuática. (23)

- Accidentes automovilísticos, las convulsiones que incluyen pérdida de conciencia hacen perder el control del vehículo. De hecho, aquellos pacientes que no tengan controlada la epilepsia con su tratamiento correspondiente no tienen permitido conducir por su propia seguridad y la seguridad del resto de vehículos. (22)
- Complicaciones en el embarazo: Peligro tanto para el feto como para la madre ya que durante la crisis se pueden producir traumatismos e hipoxia fetal.
- Problemas de salud emocional, patologías como la depresión y la ansiedad son más frecuentes en las personas que sufren epilepsia que en la población general, además de tener una mayor tasa de suicidio. (23)
- Estatus epiléptico: Si no cesa la convulsión o dura más de cinco minutos, o si no hay periodo de recuperación entre crisis. (23)

## 1.5. DIAGNÓSTICO

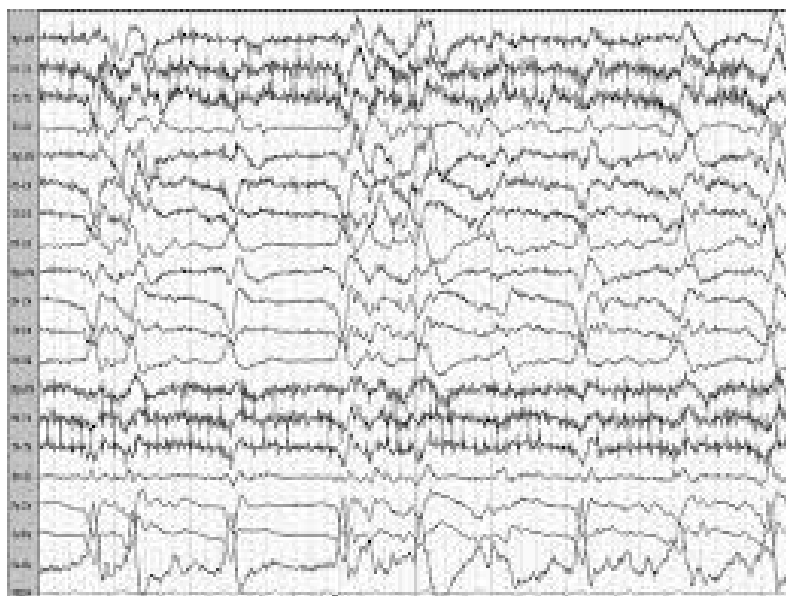
Para un diagnóstico adecuado de la epilepsia, en primer lugar, el personal sanitario deberá hacer una revisión de los síntomas que presentará el paciente y sus debidos antecedentes médicos, cualquier enfermedad que haya podido padecer anteriormente. Es decir, hacer una anamnesis completa y estructurada.

Además de la historia clínica se debe realizar una correcta exploración general y exploración neurológica completa que incluya funciones superiores, exploración motora y extrapiramidal, exploración sensitiva, reflejos, pares craneales, signos meníngeos, exploración cerebelosa y marcha. A continuación, se procederá a realizar diversas pruebas complementarias que apoyen la sospecha diagnóstica, entre estas pruebas encontramos: (1) (25)

- Análisis de sangre: Observar si hay una elevación de leucocitos o de reactantes de fase aguda que nos haga pensar en la existencia de una infección, además de los niveles de glucemia para descartar hipoglucemia como posible desencadenante. (25)
- Punción espinal: Se extrae líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo para el análisis microbiológico en busca de una posible meningitis bacteriana o vírica, además de analizar la bioquímica y el aspecto macroscópico. (25)

- Electroencefalograma: Registrar la actividad eléctrica del cerebro, además de dar información sobre la localización y extensión de la crisis epiléptica proporciona información pronóstica. También sería conveniente una monitorización con vídeo-EEG continuo, tratando de grabar la imagen registrando la actividad electroencefalográfica para diferenciar distintos tipos de crisis epilépticas y localizar la zona que las origina, siendo muy útil en pacientes susceptibles de cirugía. (25)
- Exploración topográfica computarizada: Uso de rayos x permite obtener imágenes de la anatomía cerebral y detectar anomalías que puedan ser causa de las convulsiones, así como tumores, sangrados y quistes. (25)
- Resonancia magnética: Identificar lesiones sin radiaciones, utilizando ultrasonidos y obteniendo una imagen anatómica del parénquima cerebral más precisa que aquella obtenida en la TAC. (26)
- Tomografía por emisión de positrones: Material que inyectado en vena de tipo radioactivo para visualizar áreas activas del cerebro y detectar así anomalías en caso de observar hipocaptación o hipercaptación de contraste. (25)
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único: Ayuda a localizar las áreas cerebrales que dan lugar a las crisis epilépticas, es decir el foco epiléptico. (1)

Podemos observar un electroencefalograma en el cual se aprecia actividad epileptiforme en forma de puntas polipuntas de manera generalizada, es decir, afectando a ambos hemisferios en múltiples lóbulos. El EEG corresponde a un paciente en estatus epiléptico. (26)



*Ilustración 5: Electroencefalograma estatus epiléptico*

## 1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento a seguir por el paciente será el decidido por el médico tras realizar una correcta historia clínica y distintas pruebas complementarias que sean necesarias en cada caso. Encontramos diferentes tratamientos antiepilépticos, que incluyen tanto fármacos como técnicas quirúrgicas. (6)

Dentro de los fármacos antiepilépticos encontramos levetiracetam, fenitoína, lamotrigina, etosuximida, midazolam, valproato... Debemos diferenciar el tratamiento agudo durante el transcurso de un estatus epiléptico con el tratamiento de mantenimiento posterior que se le mandará para evitar la aparición de nuevas crisis, los fármacos antiepilépticos se administrarán en un periodo de tiempo prolongado empezando a dosis bajas y subiendo de forma progresiva valorando tolerancia, individualizando la duración según el paciente y la presencia de recurrencias. (27)

Tenemos diferentes mecanismos de acción en los fármacos antiepilépticos para evitar la creación y propagación de una crisis epiléptica. (28)

- Fármacos que inhiben la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje en el terminal sináptico, de esta forma se impide la despolarización y activación neuronal. Dentro de este grupo farmacológico encontramos fenitoína, valproato y carbamazepina. (28)
- Fármacos que inhiben la apertura de canales de calcio en el terminal sináptico, ya que el calcio despolariza la membrana y favorece la salida de neurotransmisores. Dentro de este grupo farmacológico encontramos valproato y etosuximida. (28)
- Fármacos que promueven la apertura de canales de cloro en el terminal sináptico, lo cual aumenta la liberación del neurotransmisor GABA, facilitando además su acción sobre el receptor, inhibiendo su degradación y en general favoreciendo su función inhibitoria ya que es un neurotransmisor hiperpolarizante que negativiza la membrana sináptica. (28)
- Fármacos que impiden la excitación provocada por el neurotransmisor glutamato. La inhibición del ácido glutámico se realiza bloqueando su receptor NMDA, dicho receptor es despolarizante y favorece la activación sináptica. Dentro de este grupo farmacológico encontramos la lamotrigina. (28)

Otra clasificación de los fármacos antiepilépticos es según su cronología, de manera que encontramos: (29)

- Primera generación de anticonvulsivos, aquellos desarrollados antes del año 1990, incluyen fenobarbital, fenitoína y etosuximida.
- Segunda generación de anticonvulsivos, aquellos desarrollados después del año 1990, incluyen carbamazepina, valproato, y benzodiazepinas.
- Tercera generación de anticonvulsivos es el grupo más reciente, incluye gabapentina, lamotrigina y vigabatrina entre otros (29)

El Levetiracetam es uno de los antiepilépticos más usados tanto en el estatus epiléptico como en el mantenimiento. Dentro de sus efectos secundarios más frecuentes encontramos debilidad, confusión, somnolencia, irritabilidad, cefalea, pérdida de apetito, estreñimiento, náuseas y vómitos. (29)

Otro fármaco ampliamente utilizado es el ácido valproico o valproato, como efecto secundario a destacar es que está contraindicado en mujeres en edad fértil ya que es teratogénico. En mujeres en riesgo de quedarse embarazada deben buscarse otras alternativas farmacológicas (30)

El valproato sódico se toma en dosis de 200 mg/ml vía oral. Es un fármaco útil en epilepsia parcial (convulsiones simples y complejas) o generalizada tanto en crisis convulsivas como en crisis de ausencia. Teniendo también utilidad en convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones mixtas y generalizadas idiopáticas y síndromes epilépticos como West y Lennox-Gastaut. (30)

La fenitoína es otro fármaco antiepiléptico bloqueante de canales de sodio con una alta biodisponibilidad oral, tomado en dosis de 10 a 20 µg/ml. Es uno de los fármacos antiepilépticos con más interacciones ya que es un potente inductor enzimático y puede producir tanto toxicidad como insuficiencia de dosis de otros fármacos que tome el paciente. Dentro de los principales efectos secundarios encontramos ataxia, letargia, sedación, cefalea, exantema, fiebre, discrasia sanguínea e hiperplasia gingival. (31)

Algunos pacientes refractarios al tratamiento médico pueden ser candidatos a técnicas quirúrgicas que extirpen el foco causante de crisis epilépticas. La resección es un tipo de cirugía que consiste en extirpar la parte del tejido funcional que esté dañada y sea origen de las crisis epilépticas, por lo que es un tratamiento útil en las crisis focales, no siendo de utilidad en las crisis generalizadas. (31)

También encontramos cirugías funcionales en las que se estimulan mediante electrodos diferentes vías neuronales relacionadas con la aparición de crisis. Estimulación del nervio vago es una de estas técnicas, en la que se implanta un dispositivo que envía pulsos de energía eléctrica a través del nervio vago hacia el cerebro. (31)

Otras terapias útiles incluyen la estimulación cerebral profunda, en la que son implantados electrodos en distintos núcleos del tálamo, dicho electrodos envían impulsos constantes y ayudan a reducir las convulsiones. Otra terapia es la neuroestimulación receptiva que son unos dispositivos similares a los marcapasos que pueden ayudar a reducir las convulsiones. (1) (31)

En este tipo de técnicas quirúrgicas y de neuroestimulación los distintos tipos de especialistas que intervendrán serían neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos y diversos sanitarios de forma coordinada. (30)

La dieta cetogénica es otra terapia que ha ayudado a reducir convulsiones en niños. Consiste en una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. Ya que al metabolizar las grasas se producen cuerpos cetónicos. (31)

## 1.7. PRONÓSTICO

El pronóstico en una patología como la epilepsia es variable, dependiendo en gran parte de la etiología, comorbilidades asociadas del paciente, edad del paciente, anomalías encontradas en el EEG, la existencia de lesiones estructurales del sistema nervioso central como tumores, abscesos y malformaciones vasculares, el tipo de convulsión según el tipo de epilepsia, el número de crisis por años, el número de recurrencias y la respuesta al tratamiento antiepiléptico. (32)

El 70% de pacientes con un diagnóstico de epilepsia están controlados mediante fármacos antiepilépticos, es recomendado pautar dichos fármacos tras una segunda crisis epiléptica. En el 30% de pacientes restantes no controlados con FAE en monoterapia o en combinación se optará por técnicas quirúrgicas o de neuroestimulación. (33)

Se encuentran casos en los que la epilepsia remite de forma espontánea, además se calcula que el 80% de pacientes que han tenido una crisis epilepsia pueden estar hasta 5 años sin sufrir recurrencias. La comorbilidad asociada a las crisis epilépticas varía entre un 4% y un 37%, además de la comorbilidad asociada a los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos. (33)

En aquellos pacientes controlados con fármacos antiepilépticos se puede retirar la medicación en caso de no haber sufrido recaídas previas. Tienen mejor pronóstico las crisis de ausencia, las crisis febriles y las mioclonías juveniles que aquellas causadas por síndromes como el Síndrome de Lennox Gastaut u otros síndromes asociados a diversas comorbilidades. (5) (32)

En las epilepsias focales debidas a lesión ocupante de espacio es menos probable que se le retire la medicación de manera completa, a no ser que la lesión sea extirpada gracias a técnicas quirúrgicas. (5) (33)

La epilepsia es un factor de riesgo de muerte prematura, el 1% de la población que sufre de epilepsia fallece por muerte súbita, además de tener una tasa más alta de suicidio que la población general debido a patologías como la depresión y la ansiedad que son más prevalentes en las personas que sufren de epilepsia. (34)

## **1.8. JUSTIFICACIÓN**

Se tomó la decisión de realizar una revisión sistemática sobre el tratamiento farmacológico del estatus epiléptico en el paciente pediátrico ya que es una patología prevalente e incidente en nuestro medio, que puede afectar a todas las edades y que produce gran morbimortalidad de no ser tratada correctamente.

El estatus epiléptico es una patología emergente y tiempo dependiente, por lo que en esta revisión sistemática analizaremos los distintos fármacos antiepilépticos disponibles en España para su tratamiento, compararemos su rapidez de acción y su perfil de seguridad.

De esta forma veremos qué fármaco debería ser usado de primera línea o los diferentes fármacos entre los que no hay diferencias significativas y pueden ser usados indistintamente con los mismos resultados.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo principal**

Conocer las diferentes intervenciones en enfermería en el tratamiento farmacológico del estatus epiléptico en menores de edad. Conocer la eficacia en cese de crisis, es decir, el porcentaje en el que el fármaco consigue terminar con el estatus epiléptico. Además de la duración desde que se administra el fármaco hasta cese de crisis epiléptica

### **2.2. Objetivos secundarios.**

- Conocer la necesidad de recibir medicación de rescate en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad.
- Conocer la tasa de hospitalización tras la administración de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad, así como la duración de dicho ingreso.
- Conocer la tasa de ingreso en UCI tras la administración de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad, así como la duración de dicho ingreso.
- Conocer la tasa de reingreso tras la administración de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad.
- Conocer la tasa de intubación y ventilación mecánica tras la administración de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad.
- Conocer los principales efectos adversos de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad.
- Conocer la tasa de mortalidad y fallo orgánico tras la administración de los distintos fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de estatus epiléptico en paciente menor de edad.



### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Diseño del estudio

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura de las publicaciones más actuales en relación con las actuaciones de enfermería en el tratamiento farmacológico del estatus epiléptico en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas (PUBMED, SCIENCE DIRECT, COCHRANE LIBRARY, WEB OF SCIENCE).

Con tal de obtener una traducción fiable de los términos médicos utilizados para la revisión sistemática, se ha hecho uso de la página web DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

#### 3.2 Definición pregunta PICO

Para realizar la investigación nos hemos basado en una pregunta PICO, a través de la cual responderemos a los artículos seleccionados.

¿Qué actuación farmacológica es más eficaz para el tratamiento del estatus epiléptico en paciente pediátrico?

Siguiendo la siguiente estructura:

*Tabla 1: Pregunta PICO*

<b>P</b>	Paciente menor de 18 años con estatus epiléptico
<b>I</b>	Actuación farmacológica realizada en el tratamiento del estatus epiléptico
<b>C</b>	Se valoran los diferentes resultados de los fármacos antiepilépticos
<b>O</b>	Resultados obtenidos al estudiar los diferentes tratamientos aplicados al estatus epiléptico

### **3.3 Selección y características de la muestra**

#### **3.3.1 Criterios de inclusión de estudios**

- Publicaciones desde el año 2010 hasta la actualidad
- Artículos relacionados con los objetivos de la presente revisión y nuestra pregunta PICO.
- Población pediátrica menor de 18 años.
- Ensayos clínicos aleatorios.
- Lenguaje: español e inglés.
- Tipos de artículos: Científico.

#### **3.3.2 Criterios de exclusión de estudios**

- Los ensayos controlados no aleatorios o estudios de cohortes.
- Los estudios de casos y controles y series de casos clínicos.
- Se excluyeron las muestras de los pacientes que sobrepasan o eran inferiores a los límites de edad.
- Artículos anteriores al año 2010
- Estudios que no presenten base científica
- Estudios donde no esté descrita la metodología
- Artículos que declaren algún conflicto de interés
- Artículos duplicados

Se adjunta en el anexo la tabla de los estudios excluidos de la revisión sistemática y la razón por la cual fueron excluidos.

### **3.4 Validez documental**

Con tal de dotar de una evidencia científica a las revisiones analizadas, estas revisiones sistemáticas pasarán la escala de valoración Oxford.

Esta escala valora la calidad de las revisiones sistemáticas, caracterizándose por valorar la evidencia según el escenario clínico o el área temática y el tipo de estudio que involucra al problema clínico en cuestión. Dicha clasificación presenta la ventaja que asegura el conocimiento más atinente a cada escenario, por su alto grado de especialización.

### 3.5 Método de recogida de datos

#### 3.5.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos (Tabla 2), como son Medline (Pubmed), Cochrane Library, Web of Science, Science Direct.

Para ello se emplearon diferentes filtros como limitar el año de publicación a partir del 2010. La búsqueda se realizó el 15 de febrero de 2023.

A continuación, se pusieron en una tabla las ecuaciones de búsqueda de cada uno de los buscadores y el número de resultados de cada una.

*Tabla 2: Tabla de estrategia de búsqueda de estudios en bases de datos*

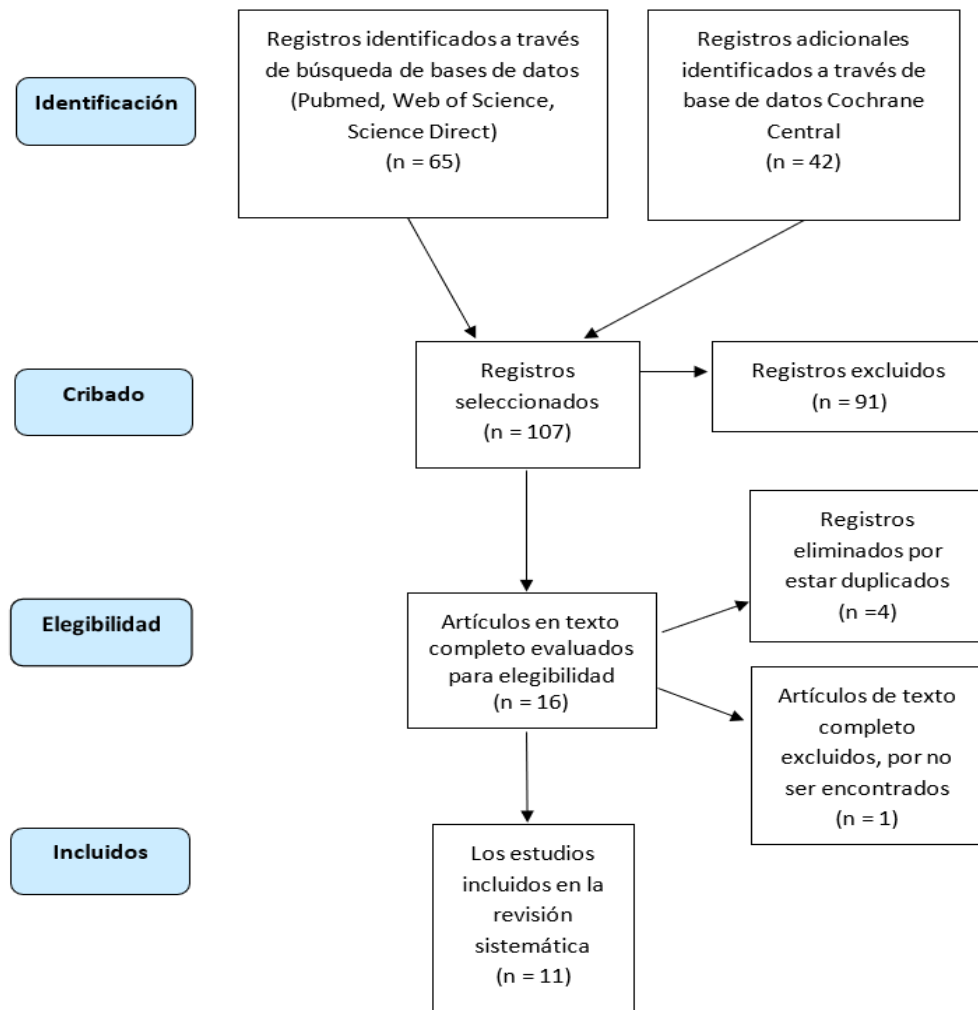
ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
<b>PUBMED/MEDLINE:</b> (Epileptic status) OR (Convulsive status) AND (Children) OR (Infant) AND (Anticonvulsant) AND (Clinical trial) Filters applied: from 2010 - 2023	41
<b>WEB OF SCIENCE:</b> (Epilepsy) AND (Anticonvulsant) Filters applied: human, from 2010 – 2023	1
<b>SCIENCE DIRECT:</b> (Epileptic status) AND (Antiepileptic drug) AND (Children) AND (research articles) AND (Review articles) Filters applied: Nursing and health professions, from 2010 – 2023	23
<b>COCHRANE LIBRARY:</b> (Epileptic status) AND (Children) AND (Anticonvulsant) Filters applied: from 2010 - 2023	42

El primer cribado de los estudios se basó en la lectura de los títulos y resúmenes/abstract de los artículos incluidos en la estrategia de búsqueda previamente descrita. Los artículos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos fueron descartados. Una vez se revisaron los resúmenes de los artículos encontrados, se descartaron los que hacían referencia a otros aspectos que carecían de interés para esta revisión, como el tratamiento no farmacológico del estatus epiléptico utilizando vagotomías o distintos tipos de dietas, aquellos que trataban de aspectos farmacocinéticos o aquellos artículos que trataban de síndromes epilépticos como el Lennox Gastaut o síndrome de Dravet.

Tras este primer cribado se realiza un segundo cribado que consiste en la lectura detallada de los textos completos, en la cual se reevalúa el cumplimiento de los criterios de inclusión analizando el diseño del estudio, la metodología, los participantes, la intervención, el comparador y los resultados obtenidos.

### 3.5.2 Diagrama de flujo

De la ecuación de búsqueda definitiva hemos obtenido el siguiente diagrama de flujo PRISMA



*Ilustración 6: Diagrama de flujo PRISMA (Elaboración propia)*

La ecuación definitiva se identificaron 107 artículos, de los cuales se eliminaron 91 tras un cribado en el que se desecharon por no tratar de los temas que nos requerían o que no entraban dentro de los criterios de inclusión arriba señalados. Por tanto, nos quedamos con 16 artículos, de los cuales se eliminaron 4 debido a que 8 de ellos estaban repetidos, y en 3 de ellos no se disponía del texto completo. La muestra final está compuesta por 11 artículos, de los cuales posteriormente realizaremos unas tablas analizándolos según nuestra pregunta PICO.

## 4. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la revisión sistemática.

Posteriormente se ha realizado una tabla donde se ha pasado la escala de validación Oxford. De esta forma conseguimos poder ver de manera rápida y clara y sintetizada cada una de las publicaciones seleccionadas.

### 4.1 Resultados Escala de validación Oxford

A continuación, se ha realizado una tabla donde se ha pasado la escala de validación Oxford. (Tabla 3).

Como podemos observar todos los estudios tienen un nivel de evidencia 1B y grado de recomendación A, ya que en la estrategia de búsqueda un criterio de inclusión era que los artículos fueran ensayos clínicos controlados aleatorizados.

De esta forma conseguimos poder ver de manera rápida y clara y sintetizada cada una de las publicaciones seleccionadas.

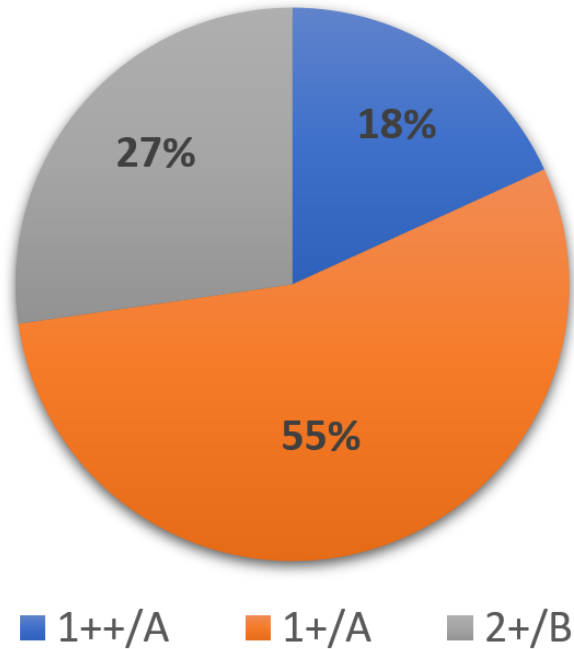
En esta tabla se observa el número del artículo revisado, sus autores y la puntuación obtenida en la Escala OXFORD.

**Tabla 3:** *Tabla de valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas según Escala Oxford (0-11)*

<b>Artículo</b>	<b>Autores</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
<b>I</b>	Lyttle 2019	1+	A
<b>II</b>	Vignesh 2019	1+	A
<b>III</b>	Appleton 2020	1++	A
<b>IV</b>	Munckhof 2020	1++	A
<b>V</b>	Dalziel 2017	2+	B
<b>VI</b>	Lyttle 2017	1+	A
<b>VII</b>	Welch 2015	1+	A
<b>VIII</b>	Kumar 2022	1+	A
<b>IX</b>	Arpita 2014	2+	B
<b>X</b>	Kapur 2020	2+	B
<b>XI</b>	Chamberlain 2020	1+	A

A continuación, se presenta un gráfico donde se señala el número de artículos con cada una de las notas de validación obtenidas:

### Puntuación Escala de Oxford



*Ilustración 6: Gráfico puntuación escala Oxford (Elaboración propia)*

La escala de Oxford utilizada para la validación se encuentra en el anexo.

Con estos 9 artículos, se han realizado tablas donde se analizan los artículos siguiendo el guión de la pregunta PICO planteada anteriormente.

El análisis de los estudios incluye año de publicación del artículo, autores incluidos en el artículo, título del estudio, población estudiada incluyendo tanto el número de participantes como su edad, tipo de intervención y comparador que en el caso de nuestros estudios serán diferentes fármacos antiepilépticos (FAE) y los resultados obtenidos en los estudios.

#### 4.2 Tabla de análisis de las revisiones sistemáticas

**Tabla 4:** Análisis de los artículos de bibliografía (Elaboración propia)

	AÑO	AUTORES	TÍTULO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
I	2019	Mark D Lyttle, Naomi E A Rainford, Carrol Gamble (35)	Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial	332 pacientes entre 6 meses y 18 años  152 pacientes asignados a levetiracetam y 134 asignados a fenitoína.	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico abierto de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos Fenitoína y levetiracetam en estatus epiléptico	Comparación de perfil de seguridad y eficacia de los fármacos antiepilépticos, se analizó la necesidad de recibir más antiepilépticos, porcentaje de ingreso en UCI, Reacciones adversas graves, Mortalidad, Altas hospitalarias, Reingresos y Fallo orgánico	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre levetiracetam y fenitoína en los objetivos analizados de eficacia y seguridad de los fármacos.

II	2019	Vinayagamoorthy Vignesh, Ramachandran Rameshkumar & Subramanian Mahadevan (36)	Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial	110 pacientes pediátricos entre 3 meses y 12 años	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos Fenitoína, valproato y levetiracetam en estatus epiléptico	Comparación de eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos, se analizó el Tiempo hasta control de crisis, necesidad de recibir más antiepilépticos, necesidad de ventilación mecánica, Días de ingreso en UCI, Días de ingreso hospitalario, Mortalidad y Eventos adversos	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos antiepilépticos para los resultados analizados. Un paciente de fenitoína tuvo un choque y uno de valproato falleció por encefalopatía y shock refractario.
III	2020	Richard E Appleton, Naomi EA Rainford, Carol Gamble (37)	Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the Eclipse RCT	286 pacientes entre 6 meses y 17 años n: 152 levetiracetam n: 134 fenitoína.	Ensayo clínico aleatorizado comparativo de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos Levetiracetam y fenitoína en estatus epiléptico	Se han estudiado diversos parámetros de eficacia para el cese de crisis, necesidad de recibir más antiepilépticos, ingreso en UCI y reacciones adversas	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos antiepilépticos  Un paciente tratado con fenitoína experimentó reacciones adversas



IV	2020	Bart van den Munckhof, Alexis Arzimanoglu, Emilio Perucca (38)	Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES)	130 pacientes pediátricos de 4 a 12 años	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego del perfil de seguridad de los fármacos Corticosteroide y Clobazam en estatus epiléptico	Comparación de Frecuencia de crisis, Eventos adversos y Funcionamiento cognitivo tras la administración de ambos fármacos antiepilépticos	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre levetiracetam y fenitoína en los objetivos analizados
V	2017	Stuart R. Dalziel, Jeremy Furyk, Megan Bonisch (39)	A multicentre randomised controlled trial of levetiracetam versus phenytoin for convulsive status epilepticus in children (protocol): Convulsive Status Epilepticus Paediatric Trial (ConSEPT) - a PREDICT study	200 pacientes entre 3 meses y 16 años	Ensayo clínico aleatorizado de protocolo de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos Levetiracetam y fenitoína en estatus epiléptico	Se han estudiado diversos parámetros de eficacia para el cese de crisis, tiempo hasta cese de crisis epiléptica, ingreso en UCI, reacciones adversas como la inestabilidad cardiaca, coste, duración de ingreso en UCI/hospital y mortalidad.	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos antiepilépticos para los resultados analizados, tanto de eficacia como en perfil de seguridad.

<p><b>VI</b></p>	<p>2017</p>	<p>Mark D. Lyttle, Carrol Gamble, Shrouk Messahel (40)</p>	<p>Emergency treatment with levetiracetam or phenytoin in status epilepticus in children - the Eclipse study: study protocol for a randomised controlled trial</p>	<p>140 pacientes entre 3 meses y 18 años</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de protocolo de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos Levetiracetam y fenitoína en estatus epiléptico</p>	<p>Se han estudiado diversos parámetros en los antiepilépticos, como la eficacia para el cese de crisis, Necesidad de recibir más antiepilépticos, Ingreso en UCI y Eventos adversos</p>	<p>No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en los objetivos analizados de eficacia y seguridad</p>
<p><b>VII</b></p>	<p>2015</p>	<p>Robert D.Welch, Katherine Nicholas, Valerie L.Durkalski-Mauldin (41)</p>	<p>Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population</p>	<p>120 pacientes menores de 18 años</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos Midazolam y Lorazepam para el tratamiento del estatus epiléptico</p>	<p>Comparación de eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos, se analizó el Cese de la crisis, Duración hasta cese de crisis, Necesidad de medicación de rescate, Ingreso en UCI/hospitalización, Intubación, Recurrencia de crisis y Mortalidad</p>	<p>Los resultados concluyen que el uso de midazolam es seguro y puede ser rápidamente administrado. Los parámetros de seguridad fueron similares en ambos fármacos.</p>

VIII	2022	U Ashok Kumar (42)	Study of Comparing the Efficacy of Intravenous Levetiracetam Versus Intravenous Valproato in the Management of Refractory status epilepticus in children	150 pacientes pediátricos entre 1 y 12 años	Ensayo clínico aleatorizado de protocolo de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos Levetiracetam y valproato en estatus epiléptico	Se comparan los siguientes resultados entre fármacos: Cese de la crisis, Duración hasta cese de la crisis y Necesidad de medicación de rescate	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre levetiracetam y valproato en los objetivos analizados.
IX	2014	Arpita, Chandrakanta, R.Kumar (43)	Efficacy of intravenous valproate intravenous phenytoin in children with status epilepticus: A randomized controlled trial in tertiary care centre	108 pacientes mayores de 2 años y menores de 18 de los cuales 56 reciben fenitoína y 52 valproato.	Ensayo clínico aleatorizado en centro terciario de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos fenitoína y valproato en estatus epiléptico	Se comparan los siguientes resultados entre fármacos antiepilépticos: porcentaje de cese de la crisis en 30 minutos y Tiempo hasta cese de crisis	Ambos son similares en efectividad para el cese de crisis. valproato es significativamente superior para un cese de crisis en menor tiempo. Ambos son similares en efectos adversos.

<b>X</b>	2020	Jaideep Kapur, M.B., B.S., Ph.D., Jordan Elm, Ph.D (44)	Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus	384 pacientes pediátricos de los cuales 145 reciben levetiracetam, 118 fenitoína y 121 valproato	Ensayo clínico aleatorizado de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos levetiracetam, fenitoína y valproato en estatus epiléptico	Se comparan los siguientes resultados entre fármacos antiepilépticos: Cese de la crisis, Duración hasta cese de la crisis, Efectos adversos y Mortalidad	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos farmacológicos en los objetivos analizados.
<b>XI</b>	2020	James M Chamberlain , Jaideep Kapur, Shlomo Shinnar, Jordan Elm, Maija Holsti (45)	Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial	225 pacientes menores de 18 años, de los cuales 85 reciben levetiracetam, 71 fenitoína y 64 valproato	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego de la eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos levetiracetam, fenitoína y valproato en estatus epiléptico	Comparación de eficacia y perfil de seguridad de los fármacos antiepilépticos, se analizó: Cese de la crisis Duración hasta cese de la crisis, Ingreso en UCI, Efectos adversos y Necesidad de intubación Mortalidad	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, a excepción del aumento de intubación en pacientes con fenitoína.

Los resultados analizados en los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática son los siguientes:

1. Cese del estatus epiléptico y duración hasta cese de crisis
2. Necesidad de recibir más antiepilépticos, es decir, la administración de medicación de rescate
3. Necesidad de ingreso hospitalario y la duración de dicho ingreso
4. Necesidad de ingreso en UCI y la duración de dicho ingreso
5. Reingreso
6. Necesidad de intubación y ventilación mecánica o aparición de depresión respiratoria
7. Eventos adversos
8. Mortalidad

### **Cese del estatus epiléptico y duración hasta cese de crisis**

En el estudio Lyttle 2017 el cese de estatus epiléptico se consiguió en el 75-100% de los pacientes con levetiracetam y en el 50-60% de los pacientes con fenitoína.

En el estudio Lyttle 2019 se consiguió el cese de estatus epiléptico en el 70% de los pacientes con levetiracetam y en el 64% de los pacientes con fenitoína, siendo las diferencias no significativas.

Podemos observar que el tiempo medio para el cese de crisis en los pacientes en los que se usa levetiracetam es de 35 minutos, en cambio el tiempo medio con fenitoína es de 45 min hasta el cese de crisis. Se realizó el Hazard ratio y se obtuvo 1,20 (95% CI 0·91–1·60;  $p=0\cdot20$ ) a favor de levetiracetam, que demostró que la diferencia entre los resultados no fue significativa.

En el estudio Arpita 2014 no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cese de estatus epiléptico entre el grupo tratado con valproato y el grupo tratado con fenitoína, sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas ( $p<0\cdot001$ ) en la duración hasta el cese de crisis, siendo la media 10min en valproato y 15min en fenitoína.

En el estudio Chamberlain 2020 se consiguió el cese de estatus epiléptico en las proporciones observadas en la siguiente tabla, según los diferentes grupos de edad. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes antiepilépticos.

**Tabla 5:** Tabla estudio Chamberlain 2020, porcentaje de cese de estatus epiléptico según grupos de edad

0-5 years			
Levetiracetam	48/131 (37%)		0.50 (0.36-0.64)
Fosphenytoin	38/131 (29%)		0.55 (0.39-0.71)
Valproate	45/131 (34%)		0.44 (0.30-0.59)
6-10 years			
Levetiracetam	22/56 (39%)		0.55 (0.34-0.75)
Fosphenytoin	23/56 (41%)		0.48 (0.27-0.68)
Valproate	11/56 (20%)		0.73 (0.46-0.99)
11-17 years			
Levetiracetam	15/38 (40%)		0.53 (0.28-0.79)
Fosphenytoin	10/38 (26%)		0.30 (0.02-0.58)
Valproate	13/38 (34%)		0.62 (0.35-0.88)

En el estudio Vignesh 2019 se consiguió el cese de estatus epiléptico en el 94% de los pacientes con levetiracetam, en el 89% de los pacientes con fenitoína y en el 83% de los pacientes con valproato, siendo las diferencias no significativas con una P de 0,38. Siendo el tiempo medio de cese de crisis de 3 minutos.

En el estudio Appleton 2020 observamos que un 70% de los pacientes con levetiracetam cesaron la crisis, a diferencia del 64% de pacientes del grupo tratado con fenitoína. siendo el tiempo medio de cese de crisis de 35 minutos en el grupo de levetiracetam y de 45 minutos en el grupo de fenitoína. no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los resultados.

En el estudio Welch 2015 se consiguió el cese de estatus epiléptico en el 68,3% de los pacientes con midazolam y en el 71,6% de los pacientes con Lorazepam, siendo las diferencias no significativas. La única diferencia encontrada fue que el midazolam IM tiene una administración más rápida que el Lorazepam IV.

En el estudio Kumar 2022 se consiguió el cese de estatus epiléptico en el 76% de los pacientes con levetiracetam y en el 68% de los pacientes con valproato, siendo las diferencias no significativas con una P de 0,52. Siendo el tiempo medio de cese de crisis de 4,6 minutos.

### **Necesidad de recibir más antiepilépticos. Administración de medicación de rescate**

En el estudio Lyttle 2019 podemos observar que el 38% de los pacientes con levetiracetam y el 37% de los pacientes con fenitoína necesitaron recibir medicación de rescate, midiendo el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% la diferencia entre ambos antiepilépticos no fue significativa.

En el estudio Vignesh 2019 necesitaron medicación adicional para el control de la crisis el 26% de los pacientes con fenitoína, el 14% de los pacientes con Valproato y el 13% de los pacientes con levetiracetam. Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio Appleton 2020 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, teniendo el levetiracetam un 37,5% de reingreso y la fenitoína un 38% de reingreso.

En el estudio Welch 2015 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en ambos grupos el 12% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate.

En el estudio Kumar 2022 podemos observar que el 32% de los pacientes con levetiracetam y el 44% de los pacientes con valproato necesitaron recibir medicación de rescate, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos antiepilépticos.

### **Necesidad de ingreso hospitalario y la duración de dicho ingreso**

En el estudio Chamberlain 2020 podemos observar que los tres grupos de pacientes (levetiracetam, fenitoína y valproato) tienen una duración media de 2 días de estancia hospitalaria.

En el estudio Kapur 2020 podemos observar que los tres grupos de pacientes (levetiracetam, fenitoína y valproato) tienen una duración media de 3 días de estancia hospitalaria. En el estudio Vignesh 2019 no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos, siendo la media de estancia hospitalaria de 6 días.

En el estudio Appleton 2020 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el estudio Welch 2015 fueron ingresados un 43% de pacientes en tratamiento con midazolam y un 52% de pacientes en tratamiento con Lorazepam. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el estudio Kumar 2022 la duración media del ingreso hospitalario fue de 10 días tanto en el grupo tratado con levetiracetam y como en el grupo tratado con valproato.

### **Necesidad de ingreso en UCI y la duración de dicho ingreso**

En el estudio Lyttle 2019 podemos observar que el 64% de los pacientes con levetiracetam y el 54% de los pacientes con fenitoína necesitaron ser ingresados en UCI, midiendo el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% la diferencia entre ambos antiepilépticos no fue significativa.

En el estudio Chamberlain 2020 podemos observar que el 62% de los pacientes con levetiracetam, el 63% de los pacientes con fenitoína y el 62% de los pacientes con valproato necesitaron ser ingresados en UCI, midiendo el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% la diferencia entre ambos antiepilépticos no fue significativa. En los 3 grupos de pacientes el ingreso en UCI fue de 1 día de media.

En el estudio Appleton 2020 podemos observar que el 63,8% de los pacientes con levetiracetam, el 63% de los pacientes con fenitoína y el 53,7% de los pacientes con valproato necesitaron ser ingresados en UCI, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

En el estudio Kapur 2020 podemos observar que el 60% de los pacientes con levetiracetam y el 59% de los pacientes con fenitoína y el 58% de los pacientes con valproato necesitaron ser ingresados en UCI, la diferencia entre ambos antiepilépticos no fue significativa. En los 3 grupos de pacientes el ingreso en UCI fue de 1 día de media.

En el estudio Vignesh 2019 el 27,5% de los pacientes fueron ingresados en la UCI pediátrica, tuvieron mayor tasa de ingreso en UCI de forma significativa los pacientes en tratamiento con fenitoína con un 43%, seguido del valproato con un 20% y levetiracetam con un 19%.

En el estudio Welch 2015 fueron ingresados en la UCI un 13% de pacientes en tratamiento con midazolam y un 22% de pacientes en tratamiento con lorazepam. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### **Reingreso**

En el estudio Lyttle 2019 podemos observar que el 8% de los pacientes con levetiracetam y el 7% de los pacientes con fenitoína necesitaron ser reingresados.

En el estudio Appleton 2020 podemos observar que el 7,9% de los pacientes con levetiracetam y el 7,5% de los pacientes con fenitoína necesitaron ser reingresados.

En el estudio Kumar 2022 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos antiepilépticos.



### **Necesidad de intubación, ventilación mecánica o aparición de depresión respiratoria**

En el estudio Chamberlain 2020 podemos observar que el 6% de los pacientes con levetiracetam, el 18% de los pacientes con fenitoína y el 10% de los pacientes con valproato presentaron depresión respiratoria.

En relación con la necesidad de intubación y ventilación mecánica, en estudio Chamberlain 2020 el 8% de los pacientes con levetiracetam, el 33% de los pacientes con fenitoína y el 11% de los pacientes con valproato fueron intubados en la primera hora tras la infusión de medicamentos. La fenitoína causó de manera significativa mayor tasa de intubación, a pesar de tener datos similares a los otros fármacos en depresión respiratoria y otros parámetros de seguridad, por lo que podría considerarse un evento puntual.

En el estudio Welch 2015 fueron intubados un 8% de pacientes en tratamiento con midazolam y un 15% de pacientes en tratamiento con Lorazepam. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio Kumar 2022 podemos observar que el 16% de los pacientes con levetiracetam y el 28% de los pacientes con valproato tuvieron depresión respiratoria, no encontrando diferencias significativas entre ambos antiepilépticos.

### **Eventos adversos**

En el estudio Lyttle 2019 podemos observar que menos del 1% de los pacientes con levetiracetam y el 0% de los pacientes con fenitoína tuvieron eventos adversos graves. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los FAE.

En el estudio Appleton 2020 no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos farmacológicos.

En la siguiente tabla del estudio Kapur 2020 se pueden observar los diferentes efectos adversos en cada grupo farmacológico, tras análisis estadístico no se encontraron diferencias en la seguridad de los diferentes antiepilépticos.

En el estudio Vignesh 2019 podemos observar un menor riesgo de compromiso cardiorrespiratorio en el grupo de pacientes con valproato, en comparación con aquellos que toman levetiracetam o fenitoína.

En el estudio Kumar 2022 podemos observar que el 44% de los pacientes con levetiracetam y el 36% de los pacientes con valproato tuvieron eventos adversos durante el ingreso hospitalario, no encontrando diferencias significativas entre ambos antiepilépticos.

En el estudio Appleton 2020 se observan efectos adversos en el 13% de los pacientes, dicho porcentaje es similar en los distintos grupos farmacológicos. El efecto adverso más frecuente

fue la agitación, seguido de hipotensión y taquicardia. Un paciente tratado con fenitoína tuvo efectos adversos graves. En el estudio Welch 2015 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos farmacológicos.

**Tabla 6:** Estudio Kapur 2020, porcentaje de efectos adversos en 3 fármacos antiepilépticos

Outcome	Levetiracetam (N=150)	Fosphenytoin (N=125)	Valproate (N=125)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Life-threatening hypotension within 60 min after start of trial-drug infusion	1 (0.7)	4 (3.2)	2 (1.6)
Life-threatening cardiac arrhythmia within 60 min after start of trial-drug infusion	1 (0.7)	0	0
Endotracheal intubation within 60 min after start of trial-drug infusion	30 (20.0)	33 (26.4)	21 (16.8)
Acute seizure recurrence 60 min to 12 hr after start of trial-drug infusion	16 (10.7)	14 (11.2)	14 (11.2)
Acute anaphylaxis	0	0	0
Acute respiratory depression	12 (8.0)	16 (12.8)	10 (8.0)
Hepatic aminotransferase or ammonia elevations	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Purple glove syndrome	0	0	0
Death	7 (4.7)	3 (2.4)	2 (1.6)

### **Mortalidad**

En el estudio Lyttle 2019 podemos observar que en ambos grupos hubo una mortalidad inferior al 1%

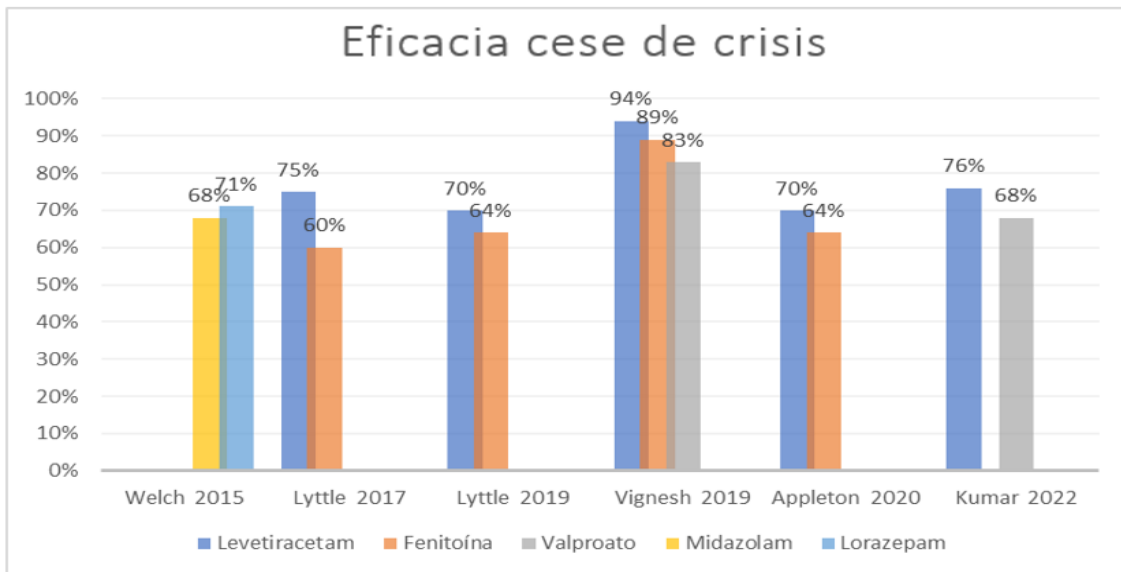
En el estudio Chamberlain 2020, el 1% de los pacientes con levetiracetam, el 0% de los pacientes con fenitoína y el 1% de los pacientes con valproato fallecieron. No encontrando diferencias significativas entre los grupos.

En el estudio Vignesh 2019, un paciente que se encontraba en el grupo de fenitoína falleció por encefalopatía, el fallecimiento no tuvo relación con el fármaco.

En el estudio Appleton 2020 se produjeron 2 fallecimientos, pero ninguno fue causado por la medicación antiepiléptica. La tasa de mortalidad fue del 1% en los distintos fármacos antiepilépticos. En el estudio Welch 2015 no hubo fallecidos en ningún grupo farmacológico.

## 5. DISCUSIÓN

La gran mayoría de los estudios incluidos en la revisión sistemática coinciden en que independientemente del antiepiléptico utilizado se consigue el cese de crisis epiléptica en más del 60% de los pacientes a los pocos minutos de la administración del fármaco, siendo los parámetros de eficacia similares entre fármacos como Levetiracetam, Fenitoína, Valproato, Midazolam y Lorazepam. En el siguiente gráfico podemos observar la eficacia de los antiepilépticos según los diferentes estudios incluidos.



*Ilustración 7: Gráfico eficacia fármacos antiepilépticos (Elaboración propia)*

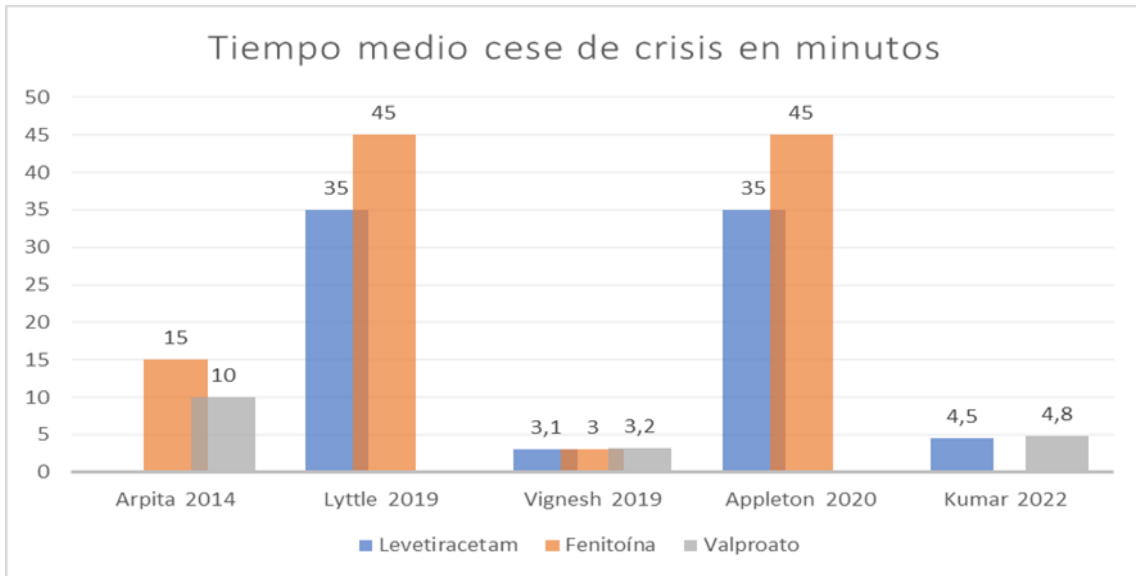
A pesar de encontrar mayor porcentaje de eficacia en los pacientes tratados con Levetiracetam que en los pacientes tratados con fenitoína no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos.

La totalidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática coinciden en que no hay diferencias significativas entre grupos farmacológicos en la eficacia de cese de crisis epiléptica, tampoco hay diferencias significativas en la duración hasta el cese de crisis. Los estudios describen que Levetiracetam tiene mayor facilidad en su preparación y administración en comparación con otros antiepilépticos, lo cual es un punto a favor del levetiracetam teniendo en cuenta que el estatus epiléptico es una urgencia médica tiempo dependiente.

En los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración en minutos hasta el cese de crisis, es decir, el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco antiepiléptico y el fin del estatus epiléptico. La duración media de cese de crisis entre los estudios incluidos es heterogénea,

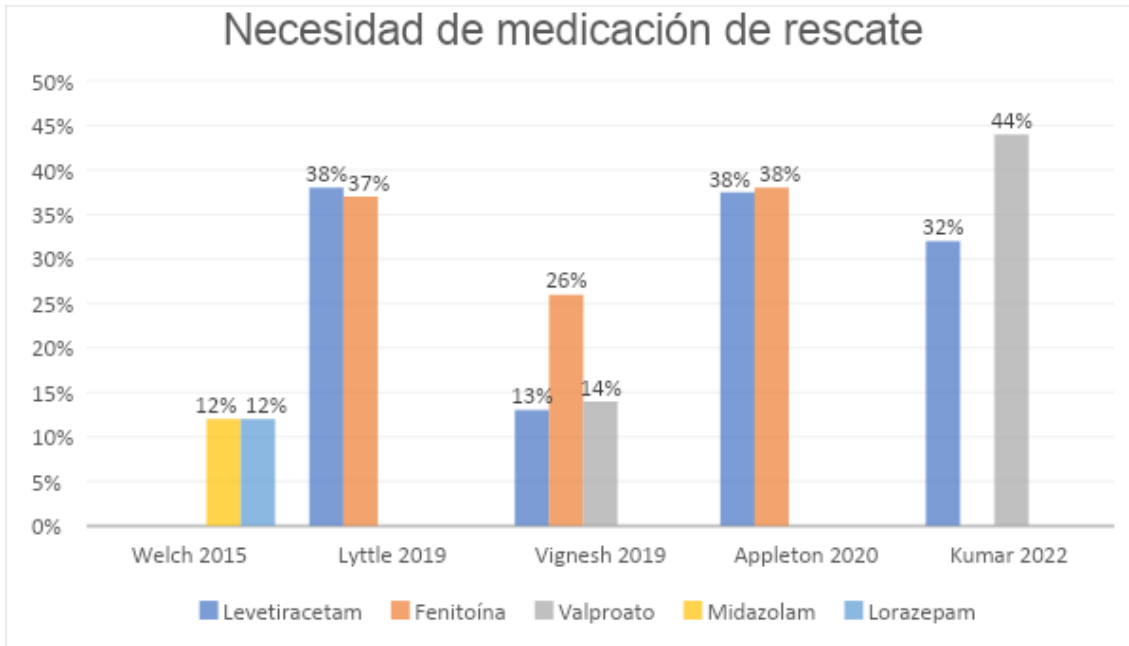
desde los 3 minutos de media de Vignesh 2019 hasta los 40 minutos de media de Chamberlain 2020.

Dicha heterogeneidad es debida a los diferentes parámetros clínicos utilizados entre los estudios para considerar que la crisis ha cesado, ya que en ninguno se realiza un electroencefalograma para comprobar el fin del estatus epiléptico. A continuación, podemos observar un gráfico con los diferentes tiempos hasta el cese de crisis encontrados en los estudios.



**Ilustración 8:** Gráfico tiempo medio cese de crisis en minutos (Elaboración propia)

En relación con la necesidad de medicación de rescate para el cese de crisis, en la totalidad de estudios incluidos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos antiepilépticos. A continuación, podemos observar en el gráfico la heterogeneidad entre estudios, variando la necesidad de medicación de rescate del 12% hasta el 44% de los pacientes incluidos en los estudios. Midazolam y Lorazepam tienen una menor necesidad de medicación de rescate, con una media del 12%, a diferencia de Levetiracetam, fenitoína y Valproato que tienen una mayor tasa de medicación de rescate, en torno al 35%. De manera global el 24% de los pacientes recibió medicación de rescate.



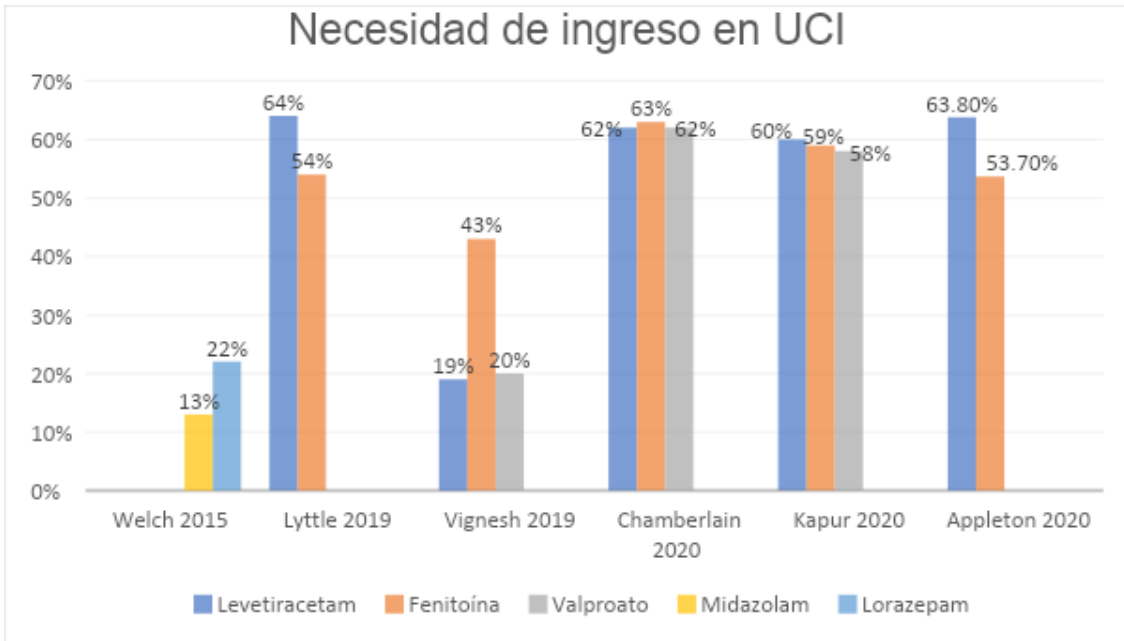
*Ilustración 9: Gráfico necesidad de medicación de rescate (Elaboración propia)*

La necesidad de añadir una dosis de rescate varía entre estudios ya que se administraron diferentes dosis iniciales de tratamiento en cada estudio, también varía debido a la diferencia de gravedad y comorbilidades de los pacientes. Además, a mayor duración de la crisis epiléptica mayor necesidad de medicación de rescate para el cese de crisis.

En cuanto a la necesidad de ingreso hospitalario, no se encontraron diferencias significativas entre fármacos antiepilépticos en los estudios incluidos, tampoco se encontraron diferencias en la duración de dicho ingreso, siendo la media de ingreso hospitalario de 2 días en el estudio Chamberlain 2020, de 3 días en Kapur 2020 y de 6 días en Vignesh 2019.

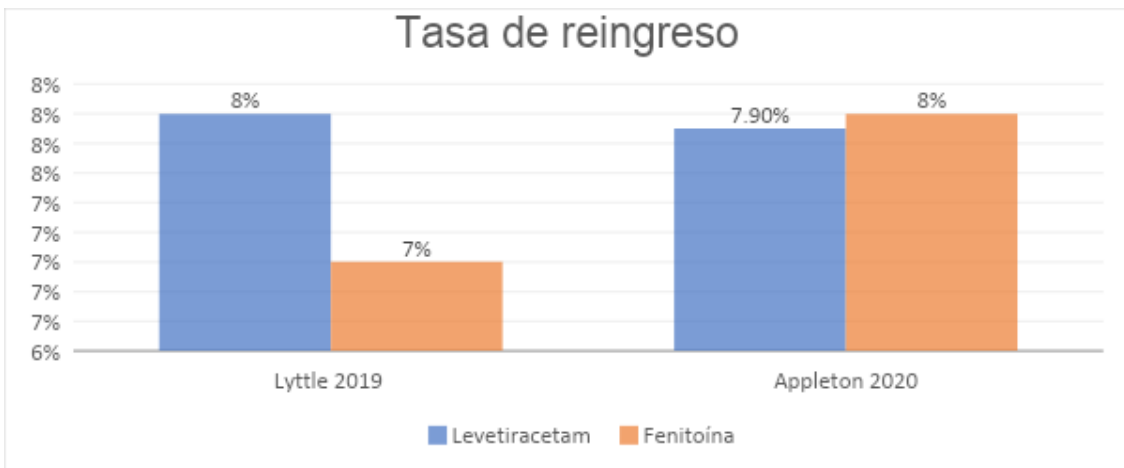
En relación a la necesidad de ingreso en UCI el porcentaje de ingreso se encuentra entorno al 45% y no se encuentran diferencias significativas entre Levetiracetam, fenitoína y valproato, a excepción del estudio Vignesh 2019 en el que observamos un mayor porcentaje de ingreso en UCI en los pacientes tratados con fenitoína, un 43% de los pacientes tratados con fenitoína son ingresados en UCI a diferencia del 19% y 20% de los pacientes tratados con levetiracetam y valproato respectivamente como se puede observar en el gráfico a continuación.

Encontramos una menor tasa de ingreso en UCI en los pacientes tratados con midazolam (13%) y Lorazepam (22%) respecto a aquellos pacientes tratados con levetiracetam, fenitoína y valproato que tienen una tasa de ingreso en UCI media del 52%.



**Ilustración 10:** Gráfico necesidad de ingreso en UCI (Elaboración propia)

La tasa de reingreso encontrado en los diferentes estudios se encuentra en torno al 8% de los pacientes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos. En el gráfico se puede observar la homogeneidad en el porcentaje de reingreso. Los únicos estudios con datos sobre la tasa de reingreso son Lyttle 2019 y Appleton 2020, solamente teniendo datos sobre los fármacos levetiracetam y fenitoína.

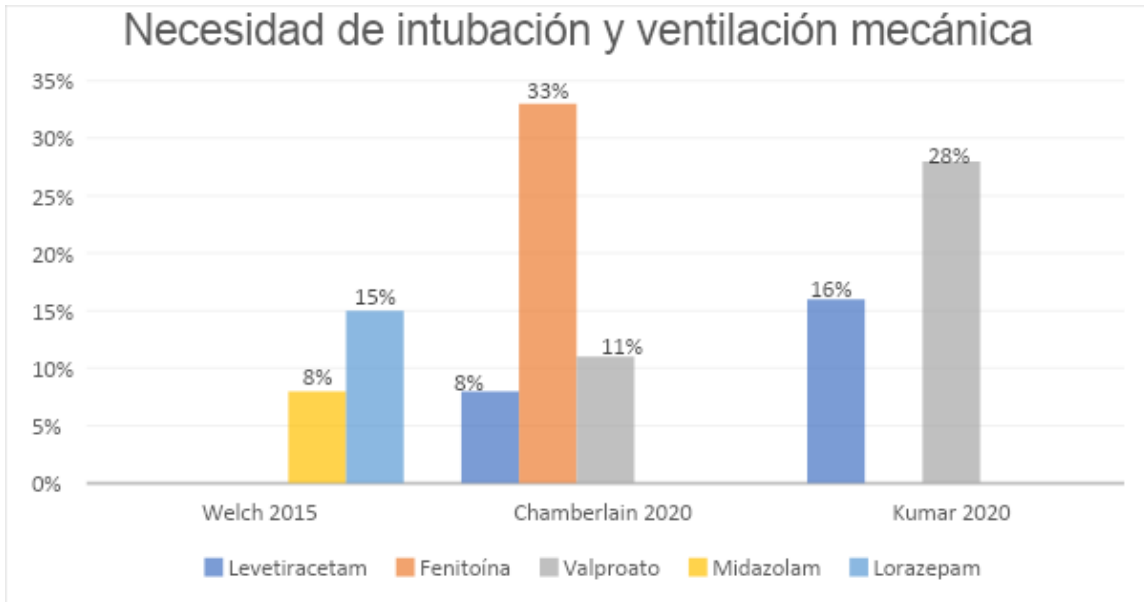


**Ilustración 11:** Gráfico tasa de reingreso (Elaboración propia)

En cuanto a la necesidad de intubación y ventilación mecánica debido a depresión respiratoria observamos que en el estudio Chamberlain 2020 hay una mayor tasa de intubación y ventilación mecánica en el grupo de pacientes tratados con fenitoína respecto a aquellos pacientes tratados con levetiracetam o valproato, siendo esta diferencia estadísticamente

significativa. En el resto de los estudios incluidos en la revisión sistemática, aunque hay diferencias entre los grupos farmacológicos estas no son estadísticamente significativas.

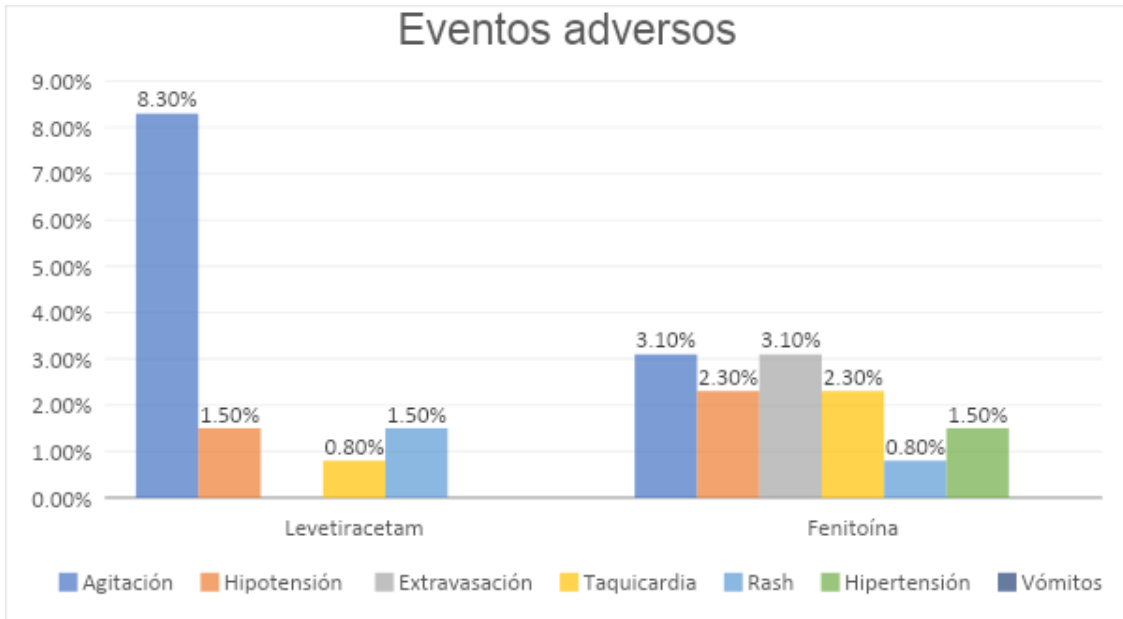
Como podemos observar en el gráfico, Fenitoína fue el fármaco con mayor necesidad de intubación y ventilación mecánica con un 33%, midazolam fue el fármaco con menor tasa de intubación con un 8%.



**Ilustración 12:** Gráfico necesidad de intubación y ventilación mecánica (Elaboración propia)

En relación con los efectos adversos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos farmacológicos en los estudios incluidos en la revisión sistemática. A pesar de esto, diferentes estudios observacionales asocian la fenitoína con un perfil de seguridad inferior, al tener más casos registrados de arritmias cardíacas y Síndrome de Steven Johnson que otros fármacos antiepilépticos.

A continuación, observamos un gráfico describiendo los distintos efectos adversos encontrados en el estudio Appleton 2020. Hay un mayor porcentaje de agitación tras la administración de Levetiracetam, en cambio, el resto de los efectos adversos son más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con fenitoína.



*Ilustración 13: Gráfico eventos adversos Appleton 2020 (Elaboración propia)*

En cuanto a la mortalidad, en ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática encontramos muertes asociadas a la administración de fármacos antiepilépticos, los fallecimientos encontrados en los estudios se deben a otras causas, siendo dicha mortalidad inferior al 1%.

Encontramos cierta heterogeneidad en los resultados de los distintos estudios incluidos en la revisión sistemática, debemos tener en cuenta que la eficacia de los fármacos antiepilépticos se ve modificada por la duración previa de la crisis epiléptica, a mayor duración de la crisis previo al inicio del tratamiento menor eficacia encontramos en el cese de crisis y mayor dosis de rescate es necesaria. La duración de crisis epiléptica previo al inicio del tratamiento varía entre los estudios incluidos en la revisión sistemática, lo que puede explicar parte de las diferencias encontradas entre los estudios.

Otra explicación para las diferencias encontradas entre los estudios es que, a pesar de tener el mismo tipo de crisis epiléptica entre los pacientes estudiados, tanto la edad como las diferentes patologías asociadas a los pacientes modificarán el pronóstico y datos del paciente en el estudio, aunque dicha diferencia es minimizada mediante técnicas de apareamiento y estratificación en el diseño de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Otra causa de heterogeneidad es el hecho de que se han incluidos estudios multicéntricos con la variabilidad entre los protocolos de tratamiento de estatus epiléptico que eso conlleva, además los estudios incluidos provienen de diferentes países, lo cual aumenta las diferencias encontradas entre estudios.



Basándonos en los 11 estudios incluidos en la revisión sistemática podemos realizar el siguiente análisis individualizado de cada fármaco antiepiléptico:

- Levetiracetam tiene una eficacia media de cese de crisis del 77%, siendo su preparación y administración más fácil y rápida que otros antiepilépticos, con un tiempo medio hasta cese de crisis de 19 minutos. De media el 30% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate. Un 54% de los pacientes tuvieron que ser ingresados en UCI de media y la tasa de reingreso fue del 8%. Levetiracetam tuvo una tasa media de intubación y ventilación mecánica del 12%. En cuanto a los efectos adversos Levetiracetam tiene un perfil de seguridad similar a otros fármacos, aunque encontramos más casos de agitación. La mortalidad es inferior al 1%
- Fenitoína tiene una eficacia media de cese de crisis del 69%, siendo su tiempo medio hasta cese de crisis de 27 minutos. De media el 34% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate. Un 55% de los pacientes tuvieron que ser ingresados en UCI de media, en el estudio Vignesh 2019 fenitoína tuvo una tasa de ingreso en UCI significativamente mayor a los otros antiepilépticos. La tasa de reingreso fue del 7,5%. La fenitoína tuvo una tasa de intubación y ventilación mecánica del 33%, siendo significativamente mayor al resto de antiepilépticos en el estudio Chamberlain 2020. En cuanto a los efectos adversos Fenitoína tiene un perfil de seguridad similar a otros fármacos, aunque encontramos más casos de arritmias cardiacas y Síndrome de Steven Johnson. La mortalidad es inferior al 1%.
- Valproato tiene una eficacia media de cese de crisis del 76%, siendo su tiempo medio hasta cese de crisis de 6 minutos. De media el 29% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate. Un 47% de los pacientes necesitaron ser ingresados en UCI de media. Valproato tuvo una tasa media de intubación y ventilación mecánica del 20%. La tasa de mortalidad es inferior al 1%.
- Midazolam tiene una eficacia media de cese de crisis del 68%. De media el 12% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate. Un 13% de los pacientes necesitaron ser ingresados en UCI de media, fue el antiepiléptico con menor tasa de ingreso en UCI. Midazolam tuvo una tasa de intubación y ventilación mecánica del 8%, situándose como el fármaco con menor tasa de intubación. La tasa de mortalidad es inferior al 1%.
- Lorazepam tiene una eficacia media de cese de crisis del 71%. De media el 12% de pacientes necesitó recibir medicación de rescate, al igual que el midazolam ambos son los fármacos con menor necesidad de medicación de rescate. Un 22% de los pacientes necesitaron ser ingresados en UCI de media. Lorazepam tuvo una tasa de intubación y ventilación mecánica del 15%. La tasa de mortalidad es inferior al 1%.

## 5.1 Limitaciones de la revisión sistemática

A pesar de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática encontramos las siguientes limitaciones.

En la mayoría de los estudios incluidos en la revisión sistemática no se realiza un EEG para comprobar la existencia de estatus epiléptico, al igual que no se realiza un EEG para asegurarse de su cese, en su lugar se utilizan parámetros clínicos. Esto se debe a que la disponibilidad de EEG es limitada en el ámbito de urgencias hospitalarias.

Otra limitación a tener en cuenta a la hora de medir el cese de crisis en los estudios incluidos es el hecho de que algunos de los fármacos anticonvulsivantes tienen efecto sedante y pueden camuflar la mejoría clínica tras el cese de crisis, aunque los diferentes fármacos comparados tienen efectos sedantes similares.

El hecho de que los distintos fármacos antiepilépticos tienen diferente velocidad de infusión dificulta la realización de un estudio doble ciego, sumado a la situación de emergencia que supone el estatus epiléptico.

Dichas limitaciones ayudan a explicar en parte la heterogeneidad encontrada entre los 11 estudios incluidos en la revisión sistemática en parámetros como el tiempo transcurrido hasta el cese de crisis y el porcentaje de eficacia en el cese de estatus epiléptico.

A pesar de las limitaciones encontradas se han obtenido datos fiables sobre los diferentes fármacos antiepilépticos utilizados en el tratamiento del estatus epiléptico en paciente pediátrico y se han podido analizar de forma correcta los múltiples objetivos fijados en la revisión sistemática.

## 5.2 Prospectiva de futuro

Una vez realizada la revisión sistemática sobre los diversos fármacos antiepilépticos utilizados en el tratamiento del estatus epiléptico en paciente pediátrico, para futuros proyectos sería interesante analizar cómo las patologías asociadas a las crisis epilépticas en los pacientes pediátricos modifican la morbilidad neuronal a largo plazo y el pronóstico que ello conlleva, las patologías hepáticas y hematológicas son comorbilidades prevalentes en este tipo de pacientes y podría ser interesante hacer estudios individualizados sobre ellas.

Diversos temas interesantes a futuro relacionados con el paciente pediátrico epiléptico incluyen el pronóstico a largo plazo en relación con la duración hasta la recuperación de conciencia tras crisis epiléptica. Ya que a mayor duración de la crisis encontramos peor pronóstico a largo

plazo, sería interesante saber a partir de qué duración el pronóstico empeora drásticamente y las secuelas a largo plazo que presentan los pacientes,

Otro tema a futuro sería averiguar los diferentes efectos adversos de los fármacos antiepilépticos más utilizados en la clínica a largo plazo incluyendo riesgo cardiovascular, cambios metabólicos y endocrinos, además de cambios en el comportamiento de los pacientes pediátricos. Ya que algunos pacientes toman los FAE de forma prolongada e incluso de por vida.

Resultaría interesante investigar cuál sería la edad óptima para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia pediátrica en los pacientes candidatos a la cirugía. Teniendo en cuenta la plasticidad neuronal en las diferentes edades y el grado en el que se suple la función del parénquima cerebral cercano al foco epiléptico que ha sido extirpado

Otro futuro proyecto interesante podría ser la investigación de terapias complementarias que mejoren el pronóstico y comorbilidades de los pacientes epilépticos pediátricos, por ejemplo, el efecto de la dieta mediterránea y la dieta cetogénica asociados a fármacos antiepilépticos.

## 6. CONCLUSIONES

Tras la revisión sistemática de la literatura relacionada con los fármacos antiepilépticos en el tratamiento del estatus epiléptico en paciente pediátrico, podemos concluir que:

- No encontramos diferencias significativas entre los fármacos antiepilépticos en la eficacia de cese de crisis ni en el tiempo hasta cese de crisis, teniendo una eficacia media del 72% y un tiempo medio hasta cese de crisis de 17 minutos.
- Un 24% de los pacientes necesitó medicación de rescate. La necesidad de mediación de rescate es similar entre Levetiracetam, fenitoína y valproato, en torno al 35% de los pacientes. Midazolam y Lorazepam tienen menor tasa de medicación de rescate con un 12% de media.
- No se aprecian diferencias significativas entre los fármacos antiepilépticos en la tasa de ingreso hospitalario ni la duración de dicho ingreso, teniendo una duración media de entre 2 y 6 días.
- La tasa de ingreso en UCI global es del 45%. Encontramos una menor tasa de ingreso en UCI en los pacientes tratados con midazolam (13%) y Lorazepam (22%) respecto a los pacientes con levetiracetam, fenitoína y valproato, que tienen una tasa de ingreso media del 52%. En el estudio Vignesh 2019 Fenitoína tenía significativamente mayor porcentaje de ingreso en UCI. No se encontraron diferencias en la duración de ingreso.
- La tasa de reingreso hospitalario es similar entre los diferentes antiepilépticos, encontrándose entorno al 8%.
- El 18% de los pacientes necesitó ventilación mecánica. Fenitoína fue el fármaco con mayor necesidad de intubación y ventilación mecánica con un 33%, midazolam fue el fármaco con menor tasa de intubación con un 8%.
- No hay diferencias significativas en el perfil de seguridad de los diferentes fármacos, teniendo similar porcentaje de efectos adversos. Aunque encontramos más casos de agitación con Levetiracetam y más casos de arritmias cardíacas y síndrome de Steven Johnson con Fenitoína.
- No encontramos diferencias en mortalidad entre los diferentes antiepilépticos, siendo dicha mortalidad inferior al 1%.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wong-Kisiel. Preguntas frecuentes sobre la epilepsia. Clínica Mayo [Internet]. MayoClinic.org. 2018 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/diagnosis-treatment/drc-20350098>
2. Diferentes tipos de crisis epilépticas, generalizada, focales, ausencias [Internet]. Ápice, Asociación Andaluza de Epilepsia. 2017 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.apiceepilepsia.org/que-es-la-epilepsia/diferentes-tipos-de-crisis-epilepticas/>
3. Tipos de convulsiones [Internet]. Cdc.gov. 2019 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/epilepsy/spanish/basicos/convulsiones.html>
4. Izquierdo A. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. emergencias [Internet]. Sidinico [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: [https://sidinico.usal.es/idocs/F8/ART12206/crisis\\_convulsivas.pdf](https://sidinico.usal.es/idocs/F8/ART12206/crisis_convulsivas.pdf)
5. Epilepsia enfermedad y tratamientos [internet]. Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra. 2017 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.cun.es/enfermedadestratamientos/enfermedades/epilepsia>
6. Nueva clasificación de las crisis epilépticas [Internet]. neuronas en crecimiento. 2018. Available from: <https://neuropediatra.org/2018/02/26/nueva-clasificacion-de-las-crisis-epilepticas-espanol/>
7. Epilepsia y embarazo: todo lo que debes saber [internet]. Clínica mayo. 2017 [citado el 25 de octubre de 2022]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/pregnancy/art-20048417>
8. Shorvon, S., & Sen. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? Seizure [internet]. The Journal of the British Epilepsy Association, 75, 131–136. 2020 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.003>
9. Epilepsia mayor - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Clínica Mayo. 2020 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/grand-mal-seizure/symptoms-causes/syc-20363458>
10. Yusta Izquierdo, A. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología [internet]. Usal.es. 2005 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: [https://sidinico.usal.es/idocs/F8/ART12206/crisis\\_convulsivas.pdf](https://sidinico.usal.es/idocs/F8/ART12206/crisis_convulsivas.pdf)

11. Enfermedades y afecciones - Mayo Clinic [Internet]. [www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org). 2017 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/>
12. Editores V. Neurología.com [Internet]. [neurologia.com](http://neurologia.com). [cited 2023 May 9]. Available from: <https://neurologia.com/articulo/2022196/esp>
13. Zuleta, E. B. El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano [internet] Universidad de Antioquia. 2007 [citado el 9 de mayo de 2023].
14. Crisis de ausencia - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic [Internet]. [www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org). [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseasesconditions/petit-mal-seizure/diagnosis-treatment/drc-20359734>
15. Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders* [internet] *International Epilepsy Journal with Videotape*, 17(3), 243–253. 2015 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
16. Cirugía de la Epilepsia. Tratamiento. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/cirugia-epilepsia>
17. Durá Travé T, Yoldi Petri M aE., Gallinas Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *Anales de Pediatría*. 2007 Jul;67(1):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1157/13108084>
18. Prevalencia e incidencia de la epilepsia, Que es el 2 trastorno neurológico [Internet]. *Ápice*, Asociación Andaluza de Epilepsia. 2021. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.apiceepilepsia.org/prevalencia-e-incidencia-de-la-epilepsia/>
19. Síntomas de la Epilepsia | Hospital Clínic Barcelona [Internet]. *Clínic Barcelona*. 2020 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/epilepsia/signos-y-sintomas>
20. Epilepsia: causas, síntomas y pronóstico. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [www.cun.es](http://www.cun.es). [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/epilepsia>
21. Signos y síntomas – Grupo Español de Investigación en Neurooncología [Internet]. [geino.es](http://geino.es). 2018 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://geino.es/signos-y-sintomas/>
22. Editores V. Neurología.com [Internet]. [neurologia.com](http://neurologia.com). 2016 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://neurologia.com/articulo/2022196/esp>

23. Enfermedades y afecciones - Mayo Clinic [Internet]. www.mayoclinic.org. 2018 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/>
24. González Hermosa A, González H, Estatus. Estatus epiléptico [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10\\_estatus\\_epileptico.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_estatus_epileptico.pdf)
25. Pruebas diagnósticas para diagnosticar la epilepsia o descartarla [Internet]. Ápice, Asociación Andaluza de Epilepsia. 2019 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.apiceepilepsia.org/diagnostico-de-la-epilepsia/>
26. Carlos L, Solarte R. Electroencefalografía y vídeo-EEG en estatus epiléptico. Electroencephalogram and continuous EEG monitoring in status epilepticus. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2011;27(1). Available from: [https://www.acnweb.org/acta/acta\\_2011\\_27\\_Supl1\\_1\\_21-38.pdf](https://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_21-38.pdf)
27. Medicamentos para tratar convulsiones en niños y adolescentes [Internet]. HealthyChildren.org. 2018 [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/seizures/Paginas/Seizure-Medications-for-Children-and-Teens.aspx>
28. López-González R, Bibliográfica R. Epilepsia tratamiento farmacológico y su monitorización. Revista Cúpula [Internet]. 2016;30(2):44–53. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v30n2/art04.pdf>
29. Levetiracetam: Dress syndrome and rectal haemorrhage: case report. Reactions Weekly. 2015 Feb;1540(1):177–7. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40278-015-8025-6>
30. Prospecto valproato sódico aurovitas 200 mg/ml solución oral efg [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2023 May 9]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/85097/P\\_85097.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/85097/P_85097.html)
31. Fenitoína – Web del Grupo de Estudio de la Epilepsia [Internet]. epilepsia.sen.es. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <http://epilepsia.sen.es/?p=65>
32. Mercadé Cerdá JM, Mauri Llerda JA, Becerra Cuñat JL, Parra Gomez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico. Neurología [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jun 4];30(6):367–74. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-pronostico-epilepsia-inicio-del-tratamiento-S0213485314000395>

33. Sancho Rieger J, López-Trigo Picho FcoJ. Pronóstico de las epilepsias. *Revista de Neurología*. 2000;30(04):333. [citado el 9 de mayo de 2023]. Available from: <https://doi.org/10.33588/rn.3004.99476>
34. Mercadé Cerdá JM, Mauri Llerda JA, Becerra Cuñat JL, Parra Gomez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico. *Neurología* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jun 4];30(6):367–74. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-pronostico-epilepsia-inicio-del-tratamiento-S0213485314000395>
35. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*. 2019 May;393(10186):2125–34.
36. Vignesh V, Rameshkumar R, Mahadevan S. Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial. *Indian Pediatrics*. 2020 Mar;57(3):222–7.
37. Appleton RE, Rainford NE, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT. *Health Technology Assessment*. 2020 Nov;24(58):1–96.
38. Van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, van Teeseling HC, Leijten FSS, Braun KPJ, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES\*). *Trials*. 2020 Nov 23;21(1).
39. Dalziel SR, Furyk J, Bonisch M, Oakley E, Borland M, Neutze J, et al. A multicentre randomized controlled trial of levetiracetam versus phenytoin for convulsive status epilepticus in children (protocol): Convulsive Status Epilepticus Paediatric Trial (ConSEPT) - a PREDICT study. *BMC Pediatrics*. 2017 Jun 22;17(1).
40. Lyttle MD, Gamble C, Messahel S, Hickey H, Iyer A, Woolfall K, et al. Emergency treatment with levetiracetam or phenytoin in status epilepticus in children—the EcLiPSE study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Jun 19;18(1).
41. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*. 2015 Jan 17;56(2):254–62.
42. Kumar UA. Study of Comparing the Efficacy of Intravenous Levetiracetam Versus Intravenous Valproate in the Management of Refractory Status Epilepticus in Children.



European Journal of Molecular & Clinical Medicine [Internet]. 2022 Apr 8 [cited 2023 May 9];9(3):1766–77. Available from: [https://ejmcm.com/article\\_17528.html](https://ejmcm.com/article_17528.html)

43. Arpita. Efficacy of intravenous valproate intravenous phenytoin in children with status epilepticus: A randomized controlled trial in tertiary care centre. [Internet]. 2014 [cited 2023 May 9].

44. Kapur, J., Elm, J., Chamberlain, J. M., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Shinnar et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. [internet] The New England Journal of Medicine 381(22), 2103–2113. 2019 [cited 2023 May 9] Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>

45. Chamberlain, J. M., Kapur, J., Shinnar, S., Elm, J., Holsti, M., Babcock et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial [internet] Neurological Emergencies Treatment Trials, & Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators Lancet, 395(10231), 1217–1224. 2020 [cited 2023 May 9] Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30611-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30611-5)

## 8. ANEXOS

### 8.1 ESTUDIOS EXCLUIDOS

*Tabla 7: Tabla de estudios excluidos de la revisión sistemática y su motivo (Elaboración propia)*

Estudio descartado	Motivo de exclusión
Sathe 2021	Descartado por objetivo del estudio, investiga distintas dosis de benzodiazepinas
Silbergleit 2012	Descartado por objetivo del estudio, investiga distintas vías de administración
Wabl 2021	Descartado por objetivo del estudio, investiga administración de medicación intrahospitalaria vs en domicilio
Sathe 2021	Descartado por objetivo del estudio, investiga proteínas del plasma
Striano 2021	Descartado por objetivo del estudio, no investiga el estatus epiléptico sino la epilepsia resistente
Lawrence 2018	Descartado por objetivo del estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Piper 2014	Descartado por objetivo del estudio, investiga volumen intracraneal
Rosati 2016	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado, es un diseño de protocolo secuencial
Coralic 2022	Descartado por objetivo del estudio, investiga las toxinas producidas en el estatus epiléptico
Bleck 2019	Descartado por población de estudio, incluye pacientes adultos
Rosenthal 2021	Descartado por objetivo del estudio, investiga patrones neurológicos tras intubación
Gonzalez 2018	Descartado por objetivo del estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Yoshinaga 2021	Descartado por objetivo del estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Silbergleit 2013	Descartado por objetivo del estudio, investiga diferentes vías de administración
Sathe 2020	Descartado por población de estudio, incluye pacientes adultos
Lang 2016	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado, es un registro independiente

Estudio descartado	Motivo de exclusión
Rosenthal 2017	Descartado por población de estudio, incluye pacientes adultos
Saad 2015	Descartado por objetivo del estudio, investiga la epilepsia resistente-refractaria, no el estatus epiléptico
Caraballo 2017	Descartado por objetivo del estudio, investiga dieta cetogénica
Connor 2013	Descartado por población de estudio, incluye pacientes adultos
Wusthoff 2011	Descartado por objetivo del estudio, investiga la encefalopatía hipóxica isquémica
Ferreira 2019	Descartado por objetivo del estudio, investiga crisis focales
Sun X 2019	Descartado por objetivo del estudio, investiga mutaciones de epilepsia
Ohtsuka Y 2016	Descartado por objetivo del estudio, investiga síndrome de Lennox Gastaut
Du Pont 2017	Descartado por objetivo del estudio, investiga pruebas complementarias
Krauss 2014	Descartado por objetivo del estudio, investiga la epilepsia refractaria-resistente
Misra 2016	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado, es un estudio comparativo
Kumar 2018	Descartado por objetivo del estudio, investiga la retirada progresiva de antiepilépticos
Nalisetty 2020	Descartado por imposibilidad de obtener texto completo
Suwanpakdee 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga los efectos de un único fármaco sin comparador
Rosati 2016	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado, es un protocolo
Larsson 2012	Descartado por objetivo de estudio, investiga la actividad epileptiforme nocturna
Srivastava 2021	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado, es un protocolo
Bhardwaj 2021	Descartado por objetivo de estudio, investiga la duración del tratamiento antiepiléptico
Yang 2013	Descartado por objetivo de estudio, investiga las crisis epilépticas agudas, no el estatus.
Vossler 2013	Descartado por objetivo de estudio, investiga las crisis epilépticas agudas, no el estatus.
Giridhar 2022	Descartado por incapacidad de conseguir texto completo

Estudio descartado	Motivo de exclusión
Elshater 2021	Descartado por incapacidad de conseguir texto completo
Devinsky 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga cannabinoides en epilepsia resistente-refractaria
Kumar 2021	Descartado por objetivo de estudio, investiga las crisis epilépticas agudas en el curso de una infección, no el estatus
Eskioglou 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga pruebas complementarias como el EEG
Gulati 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga la dieta cetogénica
Sharma 2021	Descartado por objetivo de estudio, investiga las crisis epilépticas agudas, no el estatus.
Fallow 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga epilepsia resistente-refractaria
Daum 2021	Descartado por objetivo de estudio, investiga diferentes dosis de levetiracetam en crisis
Humphreys 2014	Descartado por no estar disponible el estudio completo
Krauss 2014	Descartado por objetivo de estudio, investiga epilepsia resistente-refractaria
Fayyazi 2012	Descartado por objetivo de estudio, investiga epilepsia resistente-refractaria
Gulati 2012	Descartado por objetivo de estudio, investiga índice glucémico en epilepsia resistente-refractaria
Naseer 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Kanes 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga propiedades hemodinámicas
Mittal 2015	Descartado por no estar disponible el estudio completo
Sharma 2011	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta
Casas 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga características de la tiagabina
Namir 2014	Descartado por objetivo de estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
UCB 2012	Descartado por objetivo de estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Munchhof 2014	Descartado por tipo de estudio, es un metaanálisis
Cross 2019	Descartado por objetivo de estudio, investiga el síndrome de Dravet

Estudio descartado	Motivo de exclusión
Woolfall 2019	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado
Zogenix 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga el síndrome de Lenox Gastaut
Zogenix 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga el síndrome de Lenox Gastaut
Devinsky 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga el síndrome de Dravet
Woolfall 2017	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado
Zogenix 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga el síndrome de Dravet
Balestri 2013	Descartado por objetivo de estudio, investiga la encefalopatía hipóxica en recién nacidos
Alaa 2020	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta cetogénica
Elliott 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga las crisis de ausencia
Balestri 2014	Descartado por objetivo de estudio, investiga la encefalopatía hipóxica en recién nacidos
Leppik 2015	Descartado por objetivo de estudio, investiga diferentes vías de administración
Gulsah 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta mediterránea
Kayo 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga técnicas complementarias
Schmidt 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga la intervención de los padres
Goker 2012	Descartado por objetivo de estudio, investiga medicina alternativa
Poelzer 2019	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta cetogénica
Young 2019	Descartado por objetivo de estudio, investiga pruebas complementarias
Cui 2021	Descartado por objetivo de estudio, investiga la intervención de los padres
Makulec 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga el efecto de los cannabinoides
Milligan 2021	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado

Estudio descartado	Motivo de exclusión
Markle 2019	Descartado por objetivo de estudio, investiga el efecto de los cannabinoides
Zhao 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Cui 2019	Descartado por objetivo de estudio, no investiga el estatus epiléptico
Scheer 2016	Descartado por objetivo de estudio, investiga parámetros farmacocinéticos
Karasin 2017	Descartado por tipo de estudio, no es un ensayo clínico aleatorizado
Asadi 2020	Descartado por objetivo de estudio, investiga suplementos vitamínicos
Piotrowski 2015	Descartado por objetivo de estudio, investiga epilepsia en el glioma
Tagliabue 2017	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta cetogénica
Heussinger 2018	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta cetogénica
Kuruva 2020	Descartado por objetivo de estudio, investiga pruebas complementarias
Gavaruzzi 2022	Descartado por objetivo de estudio, no investiga el estatus epiléptico
Wang 2016	Descartado por objetivo de estudio, no investiga el estatus epiléptico
Berger 2022	Descartado por objetivo de estudio, investiga dieta cetogénica
Shinohara 2011	Descartado por objetivo de estudio, investiga la hemorragia cerebral

## 8.2 ESCALA DE VALORACIÓN DE OXFORD

*Tabla 8: Escala de Valoración de Oxford*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1++	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria
A	1+	Ensayos clínicos controlados con intervalo de confianza estrecho
B	2+	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad
B	2++	Estudio individual de cohortes/ECA individual de baja calidad
B	3++	Revisión sistemática de casos y controles homogéneos entre sí
B	3+	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte/casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos