

STATUS EPILEPTICUS

Dr. Adrián L. Rabinowicz, Dr. Carlos D'Giano

CENTRO INTEGRAL DE EPILEPSIA - FLENI

HISTORIA

Las primeras referencias que se conocen sobre epilepsia y status epiléptico (SE), se encuentran transcritas en las tablas del Sakikku, dentro de las tablas cuneiformes neobabilónicas y datan del año 718 al 612 antes de Cristo, donde se lee: "Si el demonio lo posee muchas veces durante el transcurso de la noche, y en el momento de su posesión sus manos y pies están fríos, su aspecto es sombrío, su boca marrón y amarilla como los ojos se mantiene abriéndose y cerrándose... Esto puede continuar por algún tiempo, pero el morirá". Tal vez el SE halla sido reconocido por un médico romano Caelius Aureliano y otro griego Sorano de Efeso, médicos de los emperadores Trajano y Adriano 2000 AC. Sin embargo fue Calmeil en 1824 quien por primera vez diferencia un ataque epiléptico aislado del SE o "etat de mal". El usó este término "etat de mal" debido a que los pacientes en la Disetre y Salpetriere lo utilizaban para describir las convulsiones fijas y continuas. En su tesis "De l'épilepsie" en la universidad de París escribió: "A veces cuando una crisis finaliza comienza otra, una a continuación de otra, tantas que uno puede contar 40-60 crisis sin interrupción; los pacientes llaman a esto etat de mal (status epilepticus). El peligro es inminente; muchos pacientes mueren." El término SE fue usado por primera vez por Bazire en su traducción de las conferencias de Trousseau sobre clínica médica en 1867. Bourneville mencionó "etat de mal" en su libro publicado en 1876. Más recientemente en 1962 fue Gastaut quien realmente pone énfasis en esta entidad. Fue entonces que definió al SE como "crisis epilépticas que se repiten tan frecuente-

mente o son tan prolongadas como para crear una condición epiléptica fija y duradera". El SE incluía crisis que duraran al menos 30 minutos, aun cuando no se comprometiera la conciencia.

DEFINICION

Las definiciones más antiguas que se conocen de SE datan de 1904 cuando Clark y Prout lo definieron como "crisis suficientemente frecuentes que el coma y el cansancio extremo son continuos entre las crisis". En 1940 Kinnier Wilson lo definió como "crisis donde el sueño post-convulsivo de un ataque es interrumpido por el desarrollo de uno nuevo". La definición antes descrita, fue propuesta por Gastaut en 1962, y adoptada por la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1964. Esta misma entidad en 1981 propuso la siguiente definición: "una crisis que persiste la suficiente cantidad de tiempo o que se repite lo suficiente como para que la recuperación entre los ataques no ocurra". En 1983 la definición contemplaba una duración mínima para definir SE, al menos 30 minutos, como lo ratificó el grupo de trabajo sobre status en ese año. Bleck en 1991 mantuvo los mismos términos de esta definición pero propuso que el tiempo de duración mínimo para definir un status fuese de 20 minutos. Treiman y colaboradores en un ensayo cooperativo propusieron posteriormente la reducción del tiempo de status a 10 minutos. Recientemente, una nueva propuesta de definición sobre SE generalizado tónico-clónico, presentada en la reunión de la Academia Americana de Epilepsia, sugiere: la duración de

por lo menos 5 minutos de a) crisis continuas o, b) dos o más crisis, entre las cuales existe una recuperación incompleta de la conciencia.

CLASIFICACION

Existen tantas formas de status como tipos de crisis uno reconoce clínicamente. (Tabla 1). El síndrome más frecuentemente asociado al tér-

mino SE es el status epileptico tónico-clónico o status convulsivo. En este estado el paciente experimenta repetidas crisis generalizadas tónico-clónicas y permanece en un estado post-ictal entre las crisis. Esta es la forma más común vista en los adultos, donde las crisis pueden ser generalizadas desde el inicio o pueden ser secundariamente generalizadas a partir de un comienzo parcial o focal. (Figura 1).

Tabla 1: Clasificación de Status Epilepticus según tipo de crisis

Status epilepticus generalizado

- Convulsivo
 - Tónico
 - Clónico
 - Mioclónico
- No-convulsivo
 - Ausencias

Status epilepticus parcial

- Simple
 - Somatomotor
 - Afásico
- Complejo
 - Crisis parciales complejas

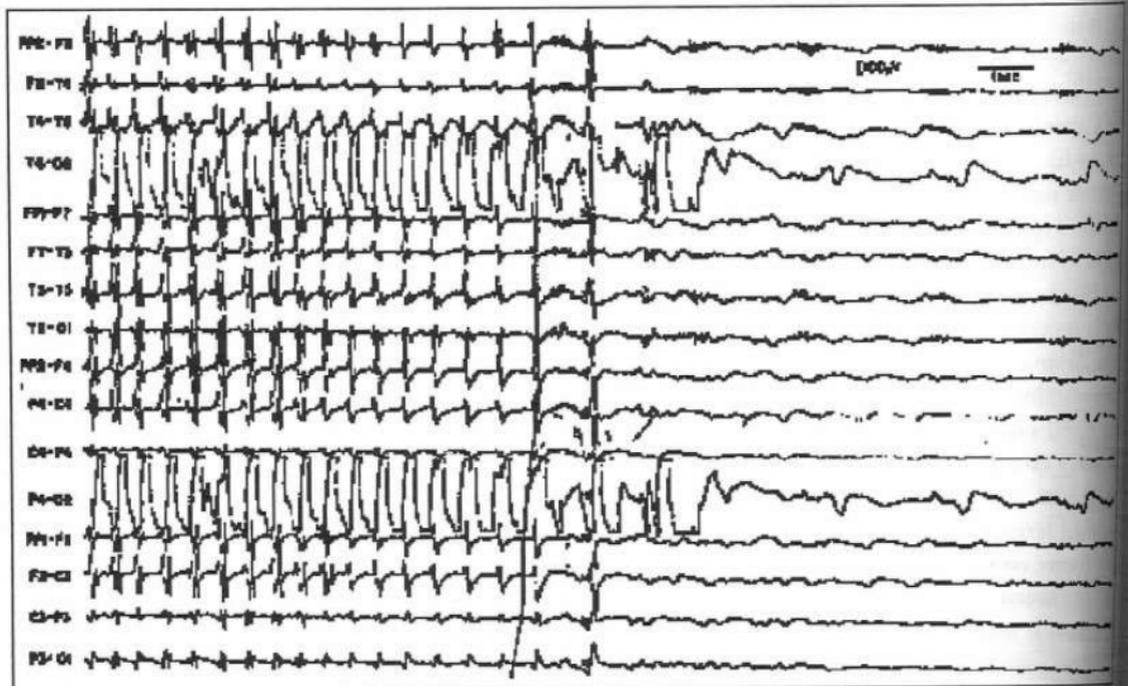


Figura 1: Finalización de crisis generalizada tónico-clónica con enlentecimiento post-ictal. Reproducido con permiso de J. Engel. *Epilepsy: A comprehensive textbook*

El SE generalizado no convulsivo consiste en crisis de "ausencias", frecuentes o continuas, y se caracteriza clínicamente por un enturbiamiento de la conciencia. Esta forma es más común en niños y adolescentes, y raramente se observa en los adultos.

El estado de mal parcial complejo se caracteriza por cambios en la conducta que abarca un amplio espectro, desde un leve estado confusional donde el paciente responde parcialmente y tiene automatismos con algún propósito, hasta el estado donde se observa ausencia del lenguaje y automatismos estereotipados. (Figura 2). Un síndrome reconocido recientemente es el status de afasia epiléptico, que se caracteriza por un episodio de afasia que puede durar horas o varios días. Este síndrome se debe considerar en pacientes que se presentan con disfasia o afasia sin otra evidencia de enfermedad cerebrovascular. Un electroencefalograma es a menudo diagnóstico y el tratamiento con drogas antiepilépticas resulta en una rápida mejoría de los síntomas. En la mayoría de los casos, el reconocimiento de un SE no es difícil, pero hay veces que se torna problemá-

tico. Raramente una persona con posturas de decorticación o descerebración puede ser mal diagnosticada como teniendo un SE. El síndrome de status no epiléptico, en el cual una persona tiene convulsiones seriadas no epilépticas o "pseudocrisis" debe ser considerado cada vez que el paciente presente un tipo de crisis inusual o si la respuesta a las drogas antiepilépticas no tiene el resultado esperado. El diagnóstico diferencial de un estado confusional agudo debe siempre incluir el status epiléptico de ausencia y el status epiléptico de crisis parcial compleja.

EPIDEMIOLOGIA

El estado de mal epiléptico representa entre el 1 y el 8 % de todas las admisiones hospitalarias por epilepsia. Diversas series clínicas documentan que entre el 4 y el 16 % de los pacientes han experimentado por lo menos un episodio de SE. Se estima que aproximadamente entre 60 y 100.000 individuos por año se presentarán en SE en los Estados Unidos. De esta población el

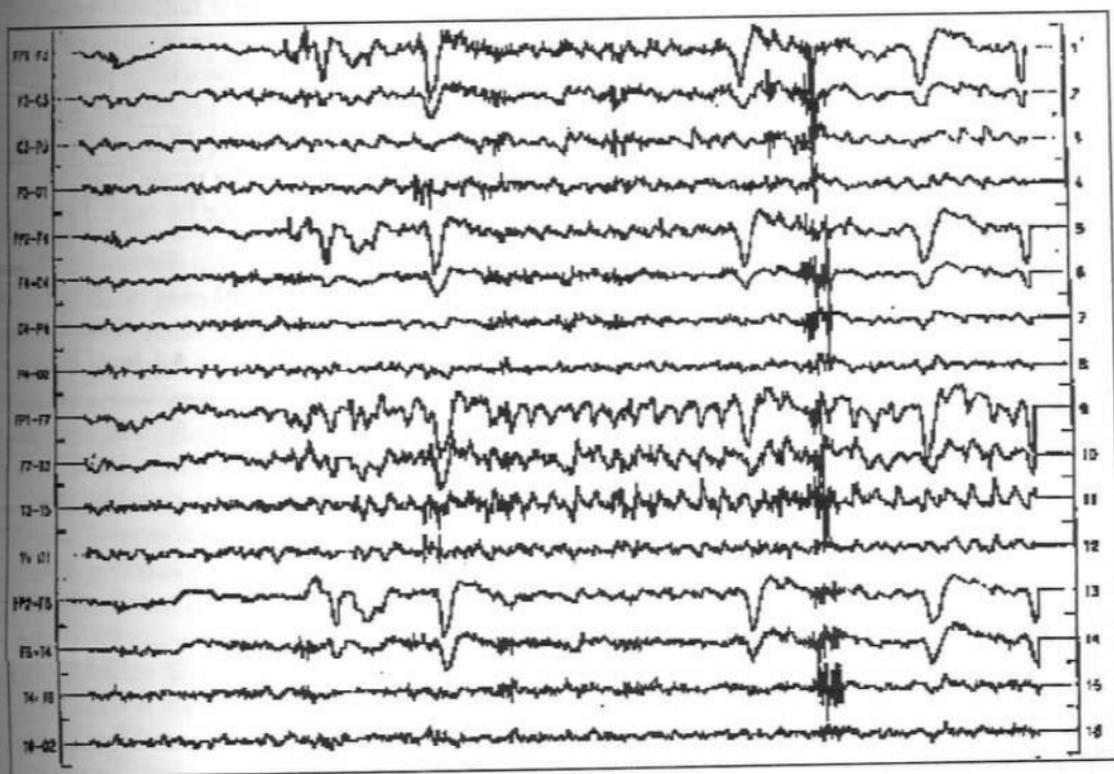


Figura 2: EEG de scalp que demuestra actividad rítmica en crescendo sobre la región temporal media y anterior izquierda.

Reproducido con permiso de J. Engel *Epilepsy: A comprehensive textbook*.

0,5 al 1 % de estos pacientes con epilepsia conocida experimentarán por lo menos un episodio anual de SE, siendo aceptado que el 20 % de la población epiléptica desarrollará un episodio de SE dentro de los 5 años de efectuado el diagnóstico. Dentro de los distintos tipos de epilepsia aquellos pacientes con epilepsias caracterizadas por crisis parciales y aquellos portadores de las denominadas epilepsias sintomáticas remotas son los que mayores probabilidades tienen de presentarse en estado de mal. Existen sin embargo problemas logísticos para documentar la real frecuencia de casos comprobados de SE. Sin embargo se acepta hoy día que la mortalidad debido a esta condición está en el orden del 26 % fundamentalmente en la población adulta. Los mayores picos de incidencia están dados fundamentalmente en la población pediátrica de menos de 1 año y en la población adulta de más de 60 años como quedó recientemente demostrado en el estudio de Richmond, Virginia. En este estudio, tanto las crisis parciales como generalizadas se presentaron con la misma incidencia siendo el estado de mal parcial la forma más frecuente de crisis relacionada con SE. Es aceptado hoy día que los factores que influyen y contribuyen con la mortalidad están dados por la edad de aparición del SE, por la etiología del mismo y finalmente por la duración previo a la institución del tratamiento médico. Las causas etiológicas del SE varían con la edad de aparición, siendo importante remarcar la posibilidad de desencadenarse el SE por causas infecciosas

en la edad pediátrica mientras que en la población adulta el retiro abrupto de medicación anticonvulsivante, el retiro abrupto de alcohol, enfermedades cerebrovasculares y causas sintomáticas son las etiologías más frecuentemente reportadas. La Tabla 2 documenta la distribución etiológica tanto en la población pediátrica como adulta.

Epidemiología del estado de mal en la población pediátrica

El SE es frecuentemente diagnosticado en la población pediátrica con más del 40 % de los casos observados en chicos menores de 2 años. Más del 90 % de estos niños que se presentan en SE lo hacen en status generalizado tónico-clónico. La distribución etiológica como queda demostrado en la tabla 2 es altamente dependiente de la edad siendo que más del 80 % de los chicos de menos de 2 años van a tener episodios de estado de mal relacionados con etiologías agudas sintomáticas o relacionadas con convulsiones febriles, mientras que en los chicos mayores las causas criptogénicas o sintomáticas/remotas son las que poseen la mayor incidencia. Aproximadamente el 40 % de estos niños presentan alteraciones en el estado neurológico previo al episodio al estado de mal, debiendo remarcar que no existe una historia previa de crisis comiciales en más del 50 % de los casos. La morbi-

Tabla 2: Etiología del SE en Richmond, VA 1989-1991

Etiología	Población pediátrica (%)	Adultos (%)
Ingesta no adecuada de AED	15	22
Anoxia/Hipoxia	4	12
Stroke	7	14
Hemorragia	0	1
Tumor	0	5
Infección	37	5
Infección del Sist. Nervioso Central	2	2
Metabólicas	5	10
Toxicidad	2	2
Relacionadas al alcohol	0	8
Trauma	0	2
Remotas	27	16
Idiopáticas	4	2

Tomado de: De Lorenzo et al. Journal of Clinical Neurophysiology 12:316, 1995.

mortalidad del SE en esta población es baja y está fundamentalmente marcada por la etiología del SE. Debe destacarse que en aquellos chicos que se presentan con estado de mal como primera manifestación de su epilepsia o como primera crisis, el riesgo de desarrollar crisis posteriores y epilepsia crónica es similar al riesgo de aquellos chicos que se presentan con crisis no necesariamente en SE.

Se estima que aproximadamente 1/6 de los pacientes que presentan SE presentarán recurrencia dentro de los 2 años del primer episodio. Esto se incrementa al 50 % en la denominada población de riesgo dada por aquellos pacientes con algún déficit neurológico establecido.

FISIOPATOLOGIA

Las investigaciones que se llevan a cabo para estudiar en forma detallada la fenomenología o los mecanismos subyacentes del SE requieren de modelos animales. Es importante que el modelo utilizado reúna condiciones clínicas que se asemejen a lo que sucede en el humano, para poder medir determinadas variables y explicar los mecanismos que subyacen al SE. Hasta la fecha los modelos que se han conseguido utilizan animales intactos y pueden variar, desde animales que están convulsivando espontáneamente, a modelos en los cuales el animal es anestesiado o paralizado. En esta última situación, los mismos son ventilados para prevenir anormalidades respiratorias y cambios en los gases sanguíneos. Los modelos animales de SE convulsivo han sido producidos utilizando sustancias quimio-convulsivantes tales como el pentilene-tetrazol o antagonistas gabaérgicos como la alilglicina o la bicuculina. Dado que el SE convulsivo puede estar acompañado de ciertas alteraciones sistémicas producto de las manifestaciones motoras, tales como cambios en la presión sanguínea y en la glucemia, en estos casos los animales han sido estudiados paralizados y ventilados. Un método alternativo de poder estudiar modelos de SE que no se acompañan de cambios motores importantes se han conseguido estudiando modelos no convulsivos. Los métodos para obtenerlo incluyen la administración sistémica de agentes que excitan selectivamente limitadas áreas del cerebro, como por ejemplo el litio, la pilocarpina o el ácido kaínico, que produce crisis límbicas, la inyección focal de quí-

mio-convulsivantes dentro del sistema límbico o la neocorteza, y la estimulación eléctrica selectiva de pequeñas áreas del cerebro tales como el hipocampo y la amígdala.

En 1973 Meldrum y colaboradores publicaron los cambios sistémicos observados en un modelo animal de status convulsivo inducido con bicuculina sistémica. En los monos que convulsivaban espontáneamente, estos investigadores identificaron dos fases de modificaciones en la presión sanguínea y en la bioquímica sanguínea. Durante los primeros 25 minutos del status la actividad motora provocaba aumento de la presión sanguínea con cada crisis, hiperglucemia y acidosis. La segunda fase, que comenzaba después de la primera media hora, estaba marcada por una clara descompensación; la presión sanguínea dejaba de elevarse con cada crisis electroencefalográfica y más aún comenzaba a descender. Algunas determinaciones sanguíneas comienzan a normalizarse o a disminuir en sus valores. Puede haber alteraciones respiratorias como así también hipertermia. Durante estos experimentos los investigadores encontraron que después de un SE convulsivo el cerebro de estos monos mostraba un marcado daño en tres áreas: 1) las capas medias de la neocorteza, 2) el cerebelo y 3) el hipocampo. El daño en el cerebelo se correlacionaba con el grado de hipertermia. El hecho de que todas estas alteraciones sistémicas pueden producir daños a nivel cerebral independientemente del SE, fue tema de intensas investigaciones en los últimos años.

En estudios posteriores, Meldrum demostró que la neocorteza y el cerebelo estaban protegidas contra el daño si los animales estaban ventilados y paralizados. Por lo tanto, el SE no convulsivo sería seguido de un considerable daño cerebral, como consecuencia de la epilepsia, y el SE convulsivo lo dañaría aún más.

Con el desarrollo de modelos experimentales apropiados y nuevas metodologías neuroquímicas, varios investigadores han estudiado el metabolismo cerebral durante el SE, utilizando ratas paralizadas y ventiladas a las que se les ha inducido status epiléptico con bicuculina. En esta situación se han reportado aumentos en el consumo de oxígeno y glucosa que se mantuvieron a lo largo de todo el status, con un aumento inicial del flujo cerebral y con una caída posterior, especialmente en aquellas áreas que son

vulnerables al daño. Se propuso entonces que esta discordancia entre el metabolismo cerebral y los sustratos conducirían a una injuria de las áreas cerebrales más vulnerables. En trabajos posteriores, también con ratas paralizadas y ventiladas, pero manteniendo la presión sanguínea, oxígeno y pH dentro de los valores fisiológicos, se provocaba un SE con bicuculina, y encontraron, como se había visto previamente, un aumento en el metabolismo, tanto de la glucosa como del oxígeno, pero no se encontró una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Estos hallazgos sugerían que esta discordancia entre metabolismo y flujo sanguíneo no es crítico para provocar daño cerebral. Fue así que se postuló que durante el SE se liberarían sustancias químicamente tóxicas que inducirían al daño celular. Lo propuesto fue que la acumulación del calcio citoplasmático en las células nerviosas sería el factor que llevaría a la muerte celular. Esta última idea fue también apoyada por Siesjö y colaboradores, quienes propusieron que los ácidos grasos libres, el ácido araquidónico y los radicales libres también podrían constituirse en agentes citotóxicos.

Kleismann y colaboradores utilizando microelectrodos intraparenquimatosos midieron la tensión de oxígeno durante el SE. En el comienzo del mismo, mientras el animal experimentaba convulsiones, se encontró una elevación de la tensión de oxígeno y una posterior caída después de cada crisis. Sin embargo, después de 30 ó 40 minutos la tensión de oxígeno no oscilaba como al principio del status. Este fenómeno fue explicado como secundario a los cambios de la presión sanguínea y anomalías cardiovasculares que sucedían después de los 30 minutos del inicio del SE. Mientras que los niveles de tensión de oxígeno no necesariamente tenían que descender por debajo de los valores normales que se medían en el reposo, estos hallazgos sugerían que esta incapacidad de elevarse la tensión de oxígeno durante una crisis epiléptica en el momento de mayor gasto metabólico del parénquima cerebral es lo que llevaría a un compromiso neuronal tanto funcional como estructural.

En la década del 80 comienzan una serie de investigaciones con las excitotoxinas, componentes estructuralmente similares a los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato, que excitan y destruyen neuronas. Se descu-

bró asimismo que estas excitotoxinas son potentes convulsivantes. El ácido kaínico probó ser particularmente útil, no solamente cuando se lo inyectaba sistémicamente sino también cuando se lo hacía directamente en el cerebro como elemento provocador de crisis. Las estructuras límbicas son particularmente sensibles a la acción epileptogénica de esta droga. Eligiendo una vía adecuada y una cantidad variable de droga se podría obtener entonces un modelo experimental con crisis electrográficas en estructuras límbicas con diversas manifestaciones motoras. De esta manera se obtenía un modelo de SE inducido, con manifestaciones electroencefalográficas pero sin las alteraciones sistémicas o metabólicas que podrían ser atribuibles a la actividad motora. Se demostró así que el metabolismo cerebral estaba marcadamente aumentado, pero que este aumento estaba limitado a las estructuras límbicas, tales como el hipocampo. Más aún, después del SE inducido por el ácido kaínico había un daño neuronal similar al que se observaba en los status epilépticos convulsivos, particularmente en áreas vulnerables, tales como el hipocampo. Los hallazgos neuropatológicos en el modelo animal con ácido kaínico se asemejaban a la esclerosis mesial que se observaba en pacientes epilépticos, con epilepsia del lóbulo temporal. Estos trabajos con modelos epilépticos inducidos por ácido kaínico fueron de real importancia sobre todo en dos aspectos: 1) Se demostró que el SE por sí mismo puede destruir neuronas, independientemente de factores metabólicos o sistémicos y 2) se pudo obtener un modelo experimental mucho más puro que permitió estudiar sus mecanismos intrínsecos.

En este contexto numerosas neurotoxinas parecían tener una analogía estructural con el glutamato. Fue precisamente este neurotransmisor uno de los más estudiados en la última década. Se ha sugerido que el glutamato o componentes vinculados al mismo se liberarían en el cerebro durante el SE y serían algunos de los factores que llevarían a la muerte neuronal. Para ello se han propuesto dos mecanismos: 1) activación celular de los receptores de glutamato, lo cual provocaría un aumento del flujo del calcio al citoplasma neuronal. Dentro de los receptores del glutamato al que se le ha prestado mayor atención es al subtipo conocido como N-metil-D- aspartato (NMDA). Estos receptores de NMDA también parecerían tener

un rol importante en los eventos electrofisiológicos del SE. Esta entrada del calcio intracelular sería la que desencadenaría una cascada neuroquímica que llevaría a la destrucción celular, 2) estas excitotoxinas promoverían el influjo de agua y de cationes dentro de las neuronas, lo que lleva a una lisis osmótica.

Mecanismos fisiopatológicos en el status epiléptico

En contraste con los conocimientos actuales sobre alteraciones de las funciones cerebrales que ocurren durante una crisis aislada, lo que se sabe sobre la fisiología cerebral durante un SE es muy limitado. Extrapolando lo conocido respecto a lo que sucede en una crisis aislada uno podría sugerir varios mecanismos fisiopatológicos para el SE. La disfunción podría comenzar en una alteración en el espacio extracelular, neurona o glia. Los potenciales de membrana y potenciales de acción de neuronas podrían verse influenciados por cambios en los neurotransmisores sinápticos, ya sean excitatorios o inhibitorios; en los neuromoduladores, por ejemplo, bioaminas, acetilcolina, neuropéptidos, adenosina; en la composición química del citoplasma que regula el comportamiento de los canales iónicos activados por voltaje o a través de receptores. Siguiendo con esta línea de pensamiento se ha utilizado como modelo SE en animales inducidos por estimulación continua del hipocampo. Hasta el momento se han estudiado mecanismos excitatorios e inhibitorios de la neurotransmisión utilizando registros electrofisiológicos que se obtienen del hipocampo. Para evaluar los cambios en la inhibición se utilizó un método de pulsos apareados, que miden la potencia de la inhibición gabaérgica en el hipocampo. Se encontró que durante la estimulación existía un marcado deterioro de la inhibición mediada por el GABA. Aunque se comprobó una disminución de la inhibición gabaérgica en el hipocampo después de una crisis breve, cuando se comparó con los cambios que ocurrían durante la estimulación hipocámpica continua, los cambios en esta última eran mayores y sostenidos, aún después de suspender la estimulación. Es razonable entonces sugerir que una disminución de la inhibición gabaérgica explicaría en parte la evolución natural del SE inducido por estimulación del hipocampo continua.

Otros estudios han demostrado que, un mes o más después que el SE había cesado, la inhibición

gabaérgica no había vuelto a sus niveles normales. Por lo tanto no sólo cambios electrográficos y neuropatológicos se observaron después del status inducido por estimulación crónica del hipocampo, sino alteraciones fisiológicas duraderas y permanentes a este nivel. Aceptando entonces que la disminución de la inhibición gabaérgica es epileptogénica, si ésta es duradera podría ser un factor importante para explicar las crisis espontáneas crónicas que suceden después de la estimulación continua del hipocampo. Son controvertidas las explicaciones o mecanismos que podrían suceder para esta inhibición crónica. Dadas las alteraciones morfológicas observadas en áreas más vulnerables no sería inesperado que existieran también alteraciones funcionales permanentes. Es sorprendente cómo esta disfunción inhibitoria gabaérgica se desarrolla rápidamente. Tal vez esté relacionado con los cambios en el estado de fosforilación del complejo canal-receptor del GABA como lo describieron Stelzer y col.

También se examinaron los mecanismos excitatorios durante el SE inducido por estimulación crónica del hipocampo. En esta región, la excitación está mediada por el sistema glutamérgico. El glutamato es liberado en el terminal presináptico y así activa diferentes subtipos de receptores en la neurona postsináptica. En una forma amplia digamos que los receptores del glutamato los agrupamos en: a) aquellos que son activados por el NMDA y, b) los que no son activados por el NMDA, que incluyen el quisqualato y el ácido kaínico, y que son los que dan origen a los potenciales postsinápticos excitatorios rápidos, responsables de las interacciones neuronales bajo condiciones fisiológicas. Por el contrario, los receptores de NMDA están vinculados con canales iónicos con diferentes sitios moduladores, incluyendo uno modulado por la glicina y otro por el zinc. Normalmente estos canales pueden ser bloqueados por magnesio. Este complejo canal-receptor NMDA ha sido reconocido por su importancia en la participación de diferentes eventos fisiopatológicos, entre ellos, la injuria por isquemia cerebral, el daño cerebral epiléptico y en las crisis convulsivas.

Este modelo de SE, inducido por estimulación crónica del hipocampo, también permitió estudiar las etapas más tardías del mismo. Es así como se observó que la fenitoína no tenía

efecto en las crisis electrográficas y que el fenobarbital y el diazepam lo atenuaban a dosis sedantes. Esto concuerda con lo observado en la experiencia clínica, en cuanto que un SE es más difícil de controlar cuanto más tiempo se prolongue. Además se estudiaron drogas que actúan a nivel del receptor NMDA y se observó que aquellos fármacos que antagonizan con el complejo en forma no competitiva, como la ketamina, atenúan las crisis. Ello nos permite inferir que los mecanismos que normalmente modulan la actividad de este proceso, durante un SE son interferidos, dejando liberado al receptor y permitiendo así que el SE continúe. Ya que el calcio es uno de los iones que se desplaza a través de este canal es fácil suponer que sería uno de los factores que intervendría en el mecanismo de daño neuronal. Además habría cambios a nivel del 2º mensajero que podrían alterar el funcionamiento de otros canales de la membrana neuronal. De acuerdo con esta teoría está el trabajo de Sloviter, donde describe que la vulnerabilidad de las neuronas hipocámpicas se correlaciona con el contenido de calcio unido a las proteínas, que actuaría como buffer para la entrada del calcio iónico.

Basados en estas consideraciones resulta obvio su implicancia clínica. Los eventos fisiopatológicos que ocurren en la neurotransmisión durante el SE pueden tener un considerable impacto en el tratamiento. El hecho que cuanto más se prolongue esta condición su tratamiento se torna más difícil, se relacionaría con la cascada de eventos que se desencadenan, incluyendo el deterioro en la inhibición gabaérgica y los cambios a nivel del receptor NMDA. A medida que mecanismos aún no conocidos se vayan esclareciendo, nuevas opciones terapéuticas seguramente irán surgiendo.

PRONOSTICO

La mortalidad por SE varía en las distintas series reportadas. Dicha variabilidad es función de las etiologías subyacentes así como también de la duración del estado de mal. La mortalidad ciertamente ha decrecido durante este siglo principalmente debido a contar con algoritmos diagnósticos y terapéuticos que han permitido instituir un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del SE es buscar la terminación rápida tanto clínica como electrográfica de la actividad convulsiva. Si bien hoy día no existe una droga única para tratar el SE, el tratamiento del mismo debe seguir las recomendaciones elaboradas por el grupo de trabajo de la Epilepsy Foundation of America. Ciertamente se precisa documentar clínicamente la existencia del SE. Si el paciente tiene una historia de por lo menos 30 minutos de actividad convulsiva continua, o 2 crisis seguidas sin recuperar conocimiento, o 5 minutos de actividad epiléptica presenciada se debe asumir que el paciente está en estado de mal y se debe iniciar rápidamente tratamiento. Durante este período de observación debe ser importante poder establecer el tipo de estado de mal que el paciente presenta. Tanto el estado de mal tónico-clónico o convulsivo como el estado de mal parcial, requieren un tratamiento inmediato y agresivo. Cuando el diagnóstico esté en duda y particularmente una sospecha SE no convulsivo deben instituirse los medios necesarios para obtener un registro encefalográfico de inmediato. El siguiente punto consiste en determinar el factor causal del SE. Si el paciente se presenta con un estado de mal tónico-clónico deben buscarse causas de lesión cerebral aguda como por ejemplo: un infarto cerebral agudo, meningitis, encefalitis, traumatismo de cráneo severo, una lesión ocupante de espacio progresiva como puede ser un absceso cerebral o una neoplasia. Si una lesión es descartada, frecuentemente deberá considerarse la posibilidad que el SE obedezca a desórdenes hidroelectrolíticos, retiro abrupto de la medicación anti-convulsivante, causas metabólicas como ser fallo renal o anoxia. Estudios de sangre para descartar o confirmar hiper o hipoglucemia deben ser efectuados inmediatamente, así como también debe documentarse la presencia de hipoxia, hiponatremia, hipocalcemia o uremia. Análisis de sangre y orina deben incluir la búsqueda de potenciales tóxicos, como por ejemplo cocaína, que pudieran precipitar el estado de mal. Si uno sospecha la probable etiología infecciosa, a saber meningitis o encefalitis, debe administrarse la medicación anti-convulsivante y debe efectuarse una punción lumbar prácticamente en forma simultánea.

Las convulsiones deben ser detenidas lo más rápido posible a fin de prevenir daño neuronal selectivo y secuelas neurológicas secundarias. Esto puede ser efectuado rápida y efectivamente con la infusión endovenosa de benzodiazepinas. El SE convulsivo no debe progresar más allá de 20 minutos; si el mismo progresa más allá de 60 minutos a pesar de un tratamiento enérgico y adecuado con anticonvulsivantes, el paciente deberá ser colocado bajo anestesia general. Cuando las convulsiones paran debe prevenirse la recurrencia, lo cual hoy en día se logra con la infusión endovenosa de fosfenitoína.

El tratamiento del SE comienza con medidas generales instituidas para tratar al paciente inconsciente lo cual implica medidas generales, a saber vía aérea permeable, mantención de la tensión arterial y adecuada mantención de los parámetros circulatorios. La temperatura corporal, la presión sanguínea, el electrocardiograma y la función respiratoria deben ser monitoreados en forma estrecha. En animales

de experimentación se ha visto que la severidad del daño cerebral correlaciona fundamentalmente con la presencia de hipoxia, hipotensión e hiperpirexia, así como también con la duración del estado de mal. Cuando todos estos parámetros en el animal de experimentación no están controlados, las descargas epilépticas y el daño neuronal se perpetúan conllevando un severo daño neuropatológico. Por este motivo los pacientes idealmente no deberían ser anestesiados para detener la actividad convulsiva si uno no cuenta con un monitoreo electroencefalográfico continuo, asegurando que el paciente no está en estado de mal eléctrico. Deben también corregirse las complicaciones metabólicas secundarias como son la hipoglucemia, el desbalance hidroelectrolítico, la acidosis láctica, la deshidratación y la hiperpirexia.

Las consideraciones generales para el tratamiento del estado de mal están delineadas en las tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3: Protocolo para el tratamiento de Status epilepticus

Tiempo (minutos)	Conducta a seguir
0-5	Diagnosticar status epilepticus. Dar oxígeno por cánula nasal o máscara; posicionar la cabeza del paciente de manera que tenga una vía aérea libre; considerar intubación si se requiere de asistencia respiratoria. Obtener signos vitales al comienzo y periódicamente, controlar cualquier anormalidad, iniciar monitoreo ECG. Colocar una vía periférica, obtener muestras sangre para glucemia, ionograma, hemograma, toxicología, determinar niveles en sangre de drogas antiepilépticas. Evaluar oxigenación con oximetría o determinación de gases en sangre arterial.
6-9	Si hay hipoglucemia o no se puede evaluar glucemia, administrar glucosa; en adultos dar primero 100 mg de tiamina seguidos de 50 ml de glucosa al 50 % en bolo vía endovenosa; en niños la dosis de glucosa es 2 ml/kg de glucosa al 25 %.
10-20	Administrar 0,1 mg/kg de lorazepam a 2 mg/min. o 0,2 mg/kg de diazepam a 5 mg/min. vía endovenosa; si se administra diazepam, puede repetirse si las crisis no cesan luego de 5 minutos; si se utiliza diazepam para detener el status, se debe administrar fenitoína inmediatamente para prevenir la recurrencia del mismo.
21-60	Si el status persiste, administrar 15-20 mg/kg de fenitoína vía endovenosa con una infusión no menor a 50 mg/min. en adultos y 1 mg/kg por minuto en niños; monitorear ECG y presión arterial durante la infusión. La fenitoína es incompatible con soluciones que contengan glucosa.
>60	Si el Status no se detiene después de 20 mg/kg de fenitoína, administrar dosis adicionales de 5 mg/kg hasta una dosis máxima de 30 mg/kg. Si el status persiste administrar 20 mg/kg de fenobarbital vía endovenosa a 100 mg/min.; cuando se administra fenobarbital luego de una benzodiazepina, existe mayor

Tiempo (minutos)	Conducta a seguir
	riesgo de apnea o de hipoapnea y por lo general se requiere ventilación asistida. Si el status persiste, suministrar dosis anestésicas de drogas tales como fenobarbital. En casi todos los casos se necesitará asistencia ventilatoria y vasopresores.

Tomado de: Dodson WE, De Lorenzo RJ, Pedley TA, et al: Treatment of convulsive status epilepticus: Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. JAMA 270: 854,1993

Tabla 4: Tratamiento inicial de Status Epilepticus

Vía aérea	<ul style="list-style-type: none"> • Intubación si existe evidencia de aspiración, hipoxia o edema pulmonar. • Intubación endotraqueal electiva, si se prevé necesario realizar tratamiento de segunda línea (pentobarbital, midazolán). • Modo IMV; cambiando a AC si barbitúricos o midazolán son necesarios para el control de crisis.
Suministro de líquidos	<ul style="list-style-type: none"> • Colocar dos catéteres endovenosos • 2-3 L de 0,9 % NaCl; incrementado con fiebre o evidencia de rabdomiólisis.
Anticonvulsivantes	<ul style="list-style-type: none"> • Lorazepán, 4 mg (Dosis total, 10 mg) • Fenitoína: Dosis de carga, 18-20 mg·kg (promedio, 50 mg/h, o en mayores 25 mg/h) o fosfenitoína, 18 mg/kg (100-150 mg/min)
Medidas profilácticas	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositivos Neumáticos Intermitentes... • Considerar betabloqueantes si el electrocardiograma varía.

Consideraciones generales para el tratamiento del estado de mal

Existen diversas drogas efectivas para tratar el estado de mal epiléptico, lo cual ha permitido el desarrollo de numerosos protocolos y algoritmos de tratamiento. Como quedó expresado previamente no existe una droga ideal para tratar el estado de mal convulsivo, aunque existe consenso en que las benzodiazepinas administradas en forma endovenosa deben ser el tratamiento inicial para detener el estado convulsivo.

Recientemente se ha completado un estudio multicéntrico comparativo de las principales drogas utilizadas en el tratamiento de status convulsivo, cuyos resultados avalan plenamente el concepto de benzodiazepinas como drogas de primera elección en este estado. Este estudio, evaluó la respuesta al tratamiento de 4 esquemas distintos a saber: 1) administración endovenosa de lorazepán en forma aislada, 2) infusión de diazepam seguido por fenitoína, 3) fenobarbital solo, 4) fenitoína sola. Los resultados encontra-

ron diferencias estadísticamente no significativas entre los distintos grupos de tratamiento, excepto para la fenitoína. La fenitoína por sí sola detuvo el status convulsivo en 43,6 % de los casos vs. 64,9 % para lorazepán, 58,2 % para fenobarbital y 55,8 para diazepam seguido por fenitoína. Esto significa que la fenitoína sola fue estadísticamente menos efectiva en detener el estado de mal que las otras modalidades terapéuticas. Es interesante remarcar que el fenobarbital fue superior a las otras modalidades diagnósticas en aquellos pacientes con el denominado "estado de mal generalizado sutil", producido frecuentemente por anoxia cerebral y arresto cardiorrespiratorio. Basado en estos datos hoy día el médico tratante tiene 3 opciones para comenzar el tratamiento del status generalizado. Las mismas incluyen: a) inyección endovenosa en bolo de lorazepán, b) inyección endovenosa en bolo de diazepam seguido por una infusión lenta de fosfenitoína, c) infusión endovenosa de fenobarbital. Las recomendaciones actuales del grupo de trabajo de la Epilepsy Foundation

of America recomienda empezar con diazepam o lorazepam en forma endovenosa seguida por la infusión de fenitoína y posteriormente fenobarbital si las drogas nombradas previamente no detienen el status. Actualmente la recomendación debería ser el uso de fosfenitoína para prevenir la recurrencia del status. La fosfenitoína es una prodroga de la fenitoína, altamente hidrosoluble que se convierte rápida y completamente en fenitoína y puede ser administrada con velocidades de infusión de hasta 150 mg/min.

A) Benzodiazepinas (diazepam endovenoso, lorazepam endovenoso)

Con la finalidad de tener y controlar el SE convulsivo tónico-clónico tan rápidamente como sea posible, numerosos autores prefieren actualmente iniciar tratamiento con alguna de estas medicaciones. Las benzodiazepinas representan el grupo de drogas más potentes cuando uno las considera en base al requerimiento por mg/kg de peso y en la situación aguda de estado de mal. Si la terapia es iniciada con diazepam este fármaco se absorbe rápidamente en el cerebro y detiene el SE mal pero posee una rápida redistribución a otras áreas del organismo lo cual causa un decremento importante en las concentraciones cerebrales, que predispone a la reaparición del status en aproximadamente el 30 % de los casos. Esto explica el porque si uno elige diazepam esto debe ser seguido por una rápida infusión con fosfenitoína a fin de evitar la recurrencia. El diazepam puede administrarse con una velocidad de infusión de 2 mg/min. en forma endovenosa hasta completar un total de 0,3 mg/kg. El trabajo pionero de Delgado Escueta y colaboradores (1979) demostró que el diazepam detiene las convulsiones en el 35 % de los casos dentro de los 3 minutos de la infusión, porcentaje que se incrementa al 80 % a los 5 minutos posteriores a la misma. Cuando el diazepam es seguido por fenitoína, cuyo vehículo está dado por la presencia de propilenglicol, debe considerarse que la velocidad de infusión de la misma no debe exceder los 50 mg/min. y los efectos anticonvulsivantes no son evidentes hasta 10 a 20 minutos luego de comenzar la infusión endovenosa. La difenilhidantoína detiene el status en aproximadamente el 30 % de los pacientes luego de la infusión de los primeros 400 mg.

Lorazepam representa la otra opción dentro del grupo de las benzodiazepinas. Posee una vida me-

dia más corta que el diazepam (aproximadamente 15 hs.) y carece de metabolitos activos de modo que la posibilidad de acumulaciones tóxicas son menos probables que con el diazepam. Debido a que es menos lipofílico que el diazepam y tiene una redistribución tisular menor la duración de acción de esta droga es más prolongada pero demora relativamente más tiempo en alcanzar picos adecuados a nivel cerebral. De todos modos este fármaco detiene la actividad generalizada tónico-clónica en 3-10 minutos. Este fármaco debe ser administrado a razón de 0,1 mg/kg en forma endovenosa en bolo y si las crisis continúan la misma dosis puede ser repetida 15 minutos más tarde.

B) Difenilhidantoína

La administración endovenosa resulta en el cese del status en aproximadamente el 15 al 90 % de los pacientes. La dosis de carga standard es 20 mg/kg en adultos siendo recomendable una dosis de carga discretamente inferior (15 mg/kg) en aquellos pacientes de más de 60 años. Este fármaco deberá ser infundido en forma endovenosa con una velocidad que no supere los 50 mg/min. en adultos o 1 mg/kg en la población pediátrica. La difenilhidantoína requiere más tiempo para controlar el status que las benzodiazepinas nombradas anteriormente y como efectos colaterales debe ser monitoreada la posibilidad de desarrollar hipotensión especialmente en pacientes ancianos con enfermedades cardíacas preexistentes o en aquellos pacientes severamente comprometidos que presentan una labilidad en su tensión arterial. Si el paciente presenta hipotensión significativa la infusión debe ser interrumpida o continuarse con una velocidad de infusión más lenta. Todos estos pacientes deben poseer un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar enlentecimiento o prolongación del intervalo QT y la posibilidad del desarrollo de arritmias. Debe remarcarse que debido a las propiedades químicas de este fármaco la absorción intramuscular es sumamente errática e inapropiada para detener crisis.

El concentrado endovenoso de fosfenitoína se halla disuelto en tetraglicol lo cual es un gran adelanto en el desarrollo de esta prodroga dado que este buffer tiene efectos tóxicos mucho menos marcados que la difenilhidantoína nombrada previamente. Debe remarcarse por otro lado que la fosfenitoína es un esterfosfato, prodroga de la fenitoína altamente hidrosoluble que se metaboliza en fenitoína 8 a 15 minutos luego de

la infusión endovenosa y que carece de efectos cardiotoxicos así como también no provoca hipotensión o arritmias. De todos modos es recomendable el monitoreo estrecho del electrocardiograma y de la tensión arterial durante la infusión de fosfenitoína, droga recientemente desarrollada cuyas concentraciones plasmáticas son similares a las alcanzadas con la infusión endovenosa de la fosfenitoína.

C) Fenobarbital

La dosis recomendada de fenobarbital es de 20 mg/kg pero incrementos sucesivos y adicionales pueden ser necesarios para detener el estado de mal. Las importantes dosis requeridas con este fármaco hacen que las posibilidades de desarrollar apenas o insuficiencia respiratoria se incrementen exponencialmente, razón por la cual muchos de los pacientes requieren ser intubados al momento de la infusión con fenobarbital. Existen numerosos grupos que consideran que debido a la inducción de alteraciones respiratorias por fenobarbital y a la posibilidad de empeorar el SE de ausencia y epilepsias generalizadas primarias, esto hace que el fenobarbital no sea la droga de elección para los mismos. Estos investigadores creen que el fenobarbital u otros barbitúricos deben reservarse para aquellos casos que no responden a benzodiazepinas, fosfenitoína o fenitoína luego de 30 minutos de tratamiento.

ESTADO DE MAL REFRACTARIO

Existen básicamente 2 situaciones que conlleven deterioro clínico en el SE. La primera a considerar es la posibilidad de recurrencia de las crisis prácticamente en forma inmediata luego de completar la infusión endovenosa de fármacos, siendo la segunda la posibilidad de reaparición de crisis cada vez que la anestesia inducida con barbitúricos es superficializada. Ambas formas deben ser consideradas como estado de mal refractario al tratamiento médico. El motivo por el cual fracasa el control de estas crisis es multifactorial y cada uno de estos factores debe ser investigado. La causa más común es una dosis inadecuada de hidantoína dado que frecuentemente una infusión típica de 1000 mg es la dosis prescrita. Otras causas de fallo en el control de status están dadas por la persistencia de un desajuste metabólico como puede ser hiponatremia, hipocalcemia, hipoglucemia, intoxicación con fármacos y las infecciones del sistema nervioso central. El tratamiento del estado de mal refractario es sumamente dificultoso y existen básicamente guías personales de tratamiento ya que es muy difícil poder efectuar estudios controlados que permitan definir la superioridad de un fármaco sobre otro. El siguiente algoritmo bosqueja una guía razonable de tratamiento para esta población (Figura 3). Previamente a considerar la posibilidad de infundir un nuevo fármaco an-

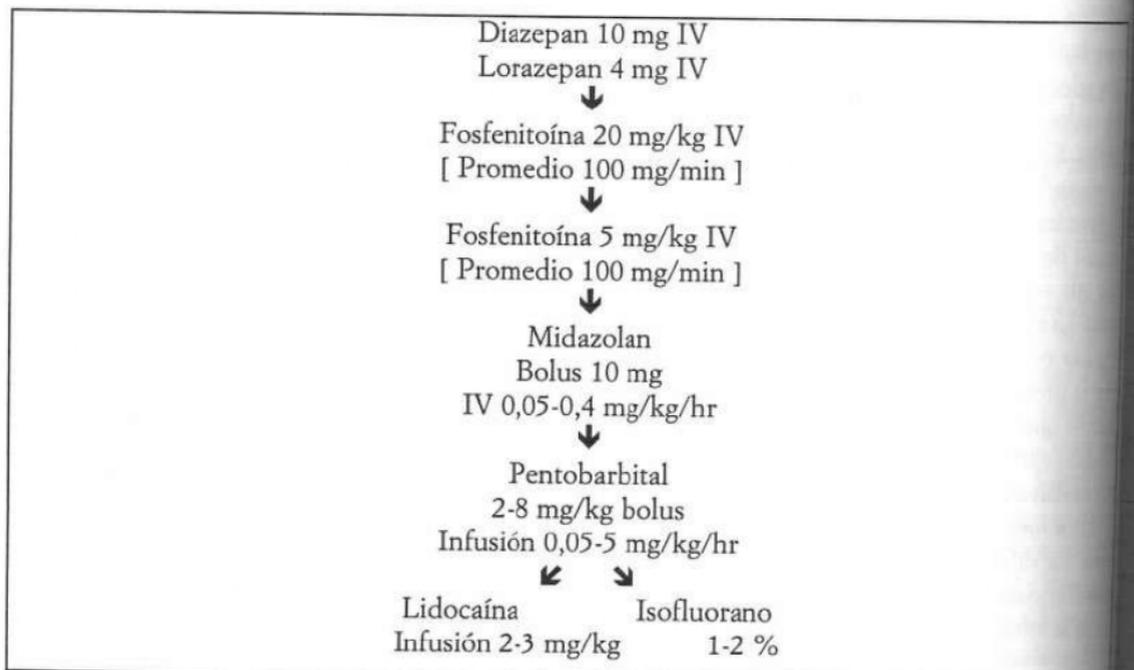


Figura 3: Algoritmo para tratamiento de Status Epilepticus Refractario

tiépiléptico debería administrarse 5 mg/kg adicionales de fenitoína para maximizar la dosis de carga de la misma y asimismo debería considerarse la posibilidad de una dosis adicional de 4 mg de lorazepan por vía endovenosa. Tradicionalmente el tratamiento de estos pacientes ha estado signado por la infusión de barbitúricos. La dosis recomendada de fenobarbital es de 15 a 20 mg/kg con una velocidad de infusión que no debe superar los 100 mg/min, lo cual ha sido seguido por una dosis de mantenimiento de 1-4 mg/kg. Si las crisis persisten la dosis de fenobarbital puede ser aumentada en forma gradual hasta alcanzar 30 a 40 mg/kg pero debe remarcarse que las posibilidades de desarrollar sedación e hipoventilación que requieran asistencia respiratoria mecánica se incrementan en forma exponencial. Por otro lado debe tenerse en cuenta la larga vida media del fenobarbital y las posibilidades de que el mismo se acumule lo cual perpetua la necesidad del paciente de estar conectado al respirador. Debido a estas consideraciones algunos investigadores, fundamentalmente en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos prefieren actualmente el uso de otros fármacos como pueden ser midazolam o pentobarbital sódico. La anestesia con pentobarbital debe ser efectuada en forma endovenosa en 1 ó 2 minutos administrado inicialmente como un bolo inicial de 2 a 8 mg/kg seguido por una infusión 0.5-5 mg/kg por hora hasta que halla cesado la actividad comicial o hasta que uno pueda documentar la presencia de un patrón electroencefalográfico conocido como paroxismo-supresión. Desafortunadamente el pentobarbital tiene un marcado efecto cardiodepresor y la gran mayoría de los pacientes necesitan de soporte inotrópico para controlar la tensión arterial siendo utilizado fundamentalmente dopamina en dosis de 5-10 mg/kg por minuto a fin de revertir la hipotensión. La infusión de pentobarbital debe mantenerse al menos

por 24 hs. y el ajuste de la dosis de pentobarbital que permita una velocidad de infusión menor no necesariamente puede alcanzarse, lo cual se traduce en la reaparición del SE. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y es imperioso contar con monitoreo electroencefalográfico continuo. Debe también destacarse que el riesgo de desarrollar edema pulmonar y cuadros neumónicos por pseudomona y stafilococo se hallan incrementados.

El midazolam surgió como una alternativa terapéutica válida para el tratamiento del status convulsivo refractario. La dosis de carga recomendada es de 10 mg/kg administrado en bolo, seguido por una infusión de 0,05-4 mg/kg/hr lo cual requiere monitoreo electroencefalográfico continuo que documente el cese de la actividad eléctrica. Debe remarcarse que el midazolam es varias veces más costoso que los barbitúricos cuando se administra en forma endovenosa y adicionalmente también debe tomarse en cuenta que al aumentar las dosis las posibilidades de causar hipotensión y requerir agentes inotrópicos se incrementan.

Cuando el SE aun no se ve controlado con el uso de anestésicos, si bien ésta es una situación poco frecuente, las posibilidades de éxito para controlar las crisis son muy bajas y la mortalidad en estos pacientes es sumamente elevada. Debe remarcarse que esta situación perpetúa el daño cerebral secundario lo cual prolonga el SE e incluso puede desencadenar situaciones que compliquen más la situación como pueden ser el desarrollo de encefalopatías hipóxicas o infartos en el territorio de la arteria cerebral media.

La siguiente tabla detalla otros fármacos antiépilépticos disponibles para tratamiento del estado de mal refractario (Tabla 5).

Tabla 5: Drogas antiépilépticas para crisis recurrentes o SE

	Dosis inicial (bolo)	Dosis	Infusión	Precauciones
Diazepan	10-20 mg	≤ 5 mg/min	8 mg/hr	Intubación endotraqueal y ventilación mecánica con dosis repetidas.
Midazolam	10 mg	≤ 4 mg/min	0.05-0.4 mg/kg/hr	Ventilación mecánica invariablemente necesaria; dopamina para hipotensión ocasional.
Lorazepan	4 mg	1-2 mg/min	NA	Monitoreo cardíaco para arritmias cardíacas (bradicardia)

	Dosis inicial (bolo)	Dosis	Infusión	Precauciones
Fenitoína	18-20 mg/kg	50 mg/hr	NA	Monitoreo cardíaco y de presión arterial.
Fosfenitoína	18-20 mg/kg	100-150 mgPE/min	NA	Monitoreo cardíaco y de presión arterial
Fenobarbital	10-40 mg/kg	≤ 100 mg/min	1-4 mg/kg/hr	Ventilación mecánica con dosis altas (≥30 mg/kg) preferentemente.
Pentobarbital	2-8 mg/kg	1-2 min	0.5-5 mg/kg/hr	Dopamina, 5-10 ug/kg/min; radiografía de tórax por neumonía.
Lidocaína	1.5-2 mg/kg	≤50 mg/min	3-4 mg/kg/hr	Monitoreo cardíaco (bradicardia, bloqueo cardíaco)
Isoflurano	...	NA	NA	Sistema anestésico con
Propofol	2 mg/kg	EV lento	5-10 mg/kg/hr inicialmente; luego 1-5 mg/kg/hr	Presión arterial (gases en sangre por acidosis metabólica)

La lidocaína ha mostrado ser eficaz en el tratamiento del SE refractario. Este fármaco debe ser infundido en bolo a razón de 1.5-2 mg/kg seguido por una infusión de 3 mg/kg/hr, infusión que no debe ser prolongada por más de 12 hs. Debe tomarse en cuenta la contraindicación relativa para el uso de este fármaco en aquellos pacientes con evidencias electrocardiográficas de arritmias cardíacas severas, así como también en aquellos pacientes con falla hepática en donde se alcanzan concentraciones y acumulación de

lidocaína muchas veces con potencial tóxico que puede perpetuar la aparición de crisis.

Existen comunicaciones anecdóticas del uso de distintos agentes anestésicos en pacientes con SE refractario en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos. Estos incluyen reportes con isoflurano y propofol. El propofol debe ser administrado en bolo a razón de 2 mg/kg seguido por una infusión de 5-10 mg/kg/hr que se disminuye lentamente a 1-5 mg/kg/hr.

REFERENCIAS

- Browne T, Kugler A, Eldon M. Pharmacology and pharmacokinetics of phosphenytoin. *Neurology* 1996; 46 (Suppl.1): S3-S7.
- Calmeil J. De l'épilepsie, étude sous le rapport de son siège et de son influence sur la production de l'alienation mentale. Paris: University of Paris, 1824.
- DeGiorgio C, Tomiyasu U, Gott P, et al. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 1992; 33: 23-27.
- De Lorenzo R, Pellock J, Towne A, Boggs J. Epidemiology of status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1995; 12: 316-325.
- Delgado Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, et al. Management of status epilepticus. *NEJM* 1982; 306: 1337-1340.
- Dodson W, De Lorenzo R, Pedley T. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America working group on status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859.
- Hauser W. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990; 40 (suppl.2): 13-23.
- Ramsay E, De Toledo J. Intravenous administration of phosphenytoin: Options for the management of seizures. *Neurology* 1996; 46 (suppl.1): S17-S19.

9. Shorvon S. Status epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press 1994: 1-382.
10. Status Epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. En: *Advances in Neurology*. Delgado Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, Porter R (editores). Raven Press, New York, 1983: 1-551.
11. Status Epilepticus. En: *The clinical practice of critical care neurology*. Wijdicks E (editor). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997:279-289.
12. Treiman D. Generalized convulsive status epilepticus. En: *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Engel J, Pedley T (editores). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 669-680.
13. Williamson P. Complex partial status epilepticus. En: *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Engel J, Pedley T (editores). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 681-699.