

Status epilepticus fuera y lejos (pero no tanto) del hospital. Alternativas de manejo no convencionales.

Darío Ramírez.

Hospital del Salvador. Santiago.Chile

ABSTRACT

The author reviews the possibilities of managing convulsive status epilepticus in conditions which preclude application of hospital protocols. Different levels of complexity are considered, in a patient who has already received first-line treatment (benzodiazepine). For these cases, we rely essentially on the usual oral antiepileptic medications, crushed and dissolved in water.

If the community has medications from the Epilepsy Program/GES and a health worker capable of placing a microenema, the use of intrarectal valproic acid (in doses of 25 to 40 mg/kg) may stop the status in about 20 minutes in 73% of patients. In case of contraindication -and availability of other drugs- it is possible to use topiramate 400 mg (5 mg/kg body weight) intrarectally, or to inject the IV preparation of levetiracetam intramuscularly (60 mg/kg body weight, up to 4500 mg).

If there are health agents capable of implanting a nasogastric tube, we can consider valproic acid (40 mg/kg) or levetiracetam (60 mg/kg, up to 4500 mg). Phenytoin, in doses of 20 mg/kg, was an alternative widely used in public hospitals in Chile, but without documented literature. Its pharmacodynamic is less favorable than those of AVP or LEV. Lacosamide 5 mg per kilogram of body weight is another possible alternative.

If the medical team is trained to implant intravenous lines but does not have the necessary monitoring elements for the safe administration of phenytoin or phenobarbital, it is reasonable to use IV valproic acid or IV levetiracetam in-route to hospital, unless there is reasonable expectative that the patient will arrive to the emergency room within a short time (less than one hour from the onset of status).

Keywords: *Status epilepticus, Resource limited setting, Oral valproate, Intramuscular levetiracetam, Intrarectal antiepileptic drugs, Out of hospital treatment, Telephone assistance systems.*

RESUMEN

Se revisan las posibilidades de manejo del status epilepticus convulsivo en condiciones en que no es posible aplicar los protocolos hospitalarios. Se consideran diferentes niveles de complejidad, en un paciente que ya recibió el tratamiento de primera línea (benzodiazepina). Para ello, nos basamos esencialmente en los medicamentos antiepilépticos orales habituales, molidos y disueltos en agua.

En una comunidad que dispone de los medicamentos del Programa de Epilepsia/GES y de un agente de salud capaz de colocar un microenema, el uso de ácido valproico por vía intrarectal (en dosis de 25 a 40 mg/kg) permite controlar el status en unos 20 minutos en un 73% de los pacientes. En caso de contraindicación –y de disponibilidad de otros medicamentos- es posi-

ble utilizar topiramato 400 mg (5 mg/kg peso) intrarrectal, o inyectar la preparación EV de levetiracetam por vía intramuscular (60 mg/kg peso, hasta 4500 mg).

Si existen agentes de salud capaces de implantar una sonda nasogátrica, podemos recurrir a ácido valproico (40 mg/kg/peso) o a levetiracetam (60 mg/kg peso, hasta 4500 mg). Fenitoína, en dosis de 20 mg/kg de peso, fue una alternativa ampliamente usada en hospitales públicos de Chile, pero sin documentación en la literatura. Sus características farmacodinámicas son menos favorables que las de AVP o LEV. Lacosamida en dosis de 5 mg/kg de peso es otra alternativa potencialmente útil.

Si el equipo médico está capacitado para implantar vías intravenosas, pero no dispone de los elementos de monitorización necesarios para la administración segura de fenitoína o fenobarbital, lo razonable es utilizar ácido valproico o levetiracetam EV en el trayecto al hospital, a menos que se tenga la expectativa razonable de que el paciente llegará a la unidad de emergencia dentro de un tiempo breve (menos de una hora desde el inicio del status).

Palabras clave: Status epilepticus, Localidades con recursos limitados, Valproato en carga oral, Levetiracetam intramuscular, Fármaco antiepiléptico intrarrectal, Sistemas de apoyo médico telefónico.

INTRODUCCIÓN

En un artículo previo, el autor ha revisitado las posibilidades de manejo del status epilepticus en condiciones de aislamiento y pobreza extrema de recursos, en que los únicos medicamentos disponibles son las benzodiacepinas (BZD) de consumo más corriente (clonazepam, diazepam, alprazolam) y en que no existe ningún agente de salud propiamente dicho.

En este segundo artículo, se abordan las posibilidades de manejo en contextos escalonados

con mayor disponibilidad de recursos, tanto de medicamentos como de recursos humanos. El artículo partirá desde la base de que el paciente ha recibido ya el tratamiento de primera línea, tal como descrito en las guías de práctica clínica para manejo fuera del hospital: midazolam intramuscular, midazolam/lorazepam por vía intranasal o intrabucal, o diazepam por vía intrarrectal o intravenosa (1). Otra alternativa (en una forma menos convencional) es el uso de clonazepam, alprazolam o diazepam intrabucal, en una presentación ODT. Por último, el paciente puede haber recibido alguno de los manejos extremos descritos en el artículo previo; en particular, un comprimido de 2 mg de clonazepam corriente, molido, disuelto en agua de la llave y administrado por vía intrarrectal (o bien, 1 comprimido corriente de alprazolam 1 mg, molido, disuelto en 2 a 3 ml de agua, y aplicado por vía bucal).

Ha llegado, por lo tanto, el momento de administrar el tratamiento de segunda línea, sea que el paciente siga convulsionando o que queramos prevenir la recaída. Y nos encontramos a una distancia tan grande de un centro hospitalario, que no tenemos ninguna esperanza de aplicar en tiempo útil los protocolos recomendados en las guías.

En tales circunstancias, lo que no podemos hacer es esperar con los brazos cruzados que el status ceda por sí sólo. Por ende, tenemos que recurrir a las mejores medidas de tratamiento que podamos implementar con el personal, y con los recursos disponibles en cada contexto clínico.

Situación Clínica N°1

Nos situamos en una localidad que dispone de un botiquín con los medicamentos antiepilépticos GES y con las BZD principales para el manejo del status, y/o es lo suficientemente grande para encontrar BZD orodispersables que garanticen el tratamiento de primera línea. Además, cuenta con al menos un agente de salud entrenado para administrar microenemas

intrarectales o inyecciones intramusculares. Y posee los implementos necesarios para aplicar un microenema.

Alternativas de manejo en situación 1: ácido valproico.

Ácido valproico (AVP) es una excelente alternativa para administrar por vía rectal, como solución o como comprimidos molidos y disueltos en agua. Aunque este esquema de tratamiento no ha sido objeto de publicaciones recientes, sigue siendo un método de uso frecuente para el manejo de status no-convulsivo en pacientes con trastorno de deglución, o para asegurar niveles estables de ácido valproico en pacientes con trastorno deglutorio permanente (como alternativa a la administración por tubo de gastrostomía o sonda nasogástrica, por ejemplo, en pacientes en fin de vida). Puede ser además una alternativa para asegurar mantenimiento de niveles plasmáticos adecuados, en pacientes a quienes se indica suspender la ingesta oral en las horas previas a anestesia general.

Las publicaciones relativas a manejo del status epilepticus son pocas y antiguas. La más relevante de ellas (Giroud et Dumas) es categórica: control del status epiléptico en 16 de 22 pacientes tratados (73%), en un tiempo medio de 19 minutos, utilizando una dosis de 25 mg/kg de peso, por vía rectal o por vía oral. En el grupo respondedor, los niveles plasmáticos alcanzaron los 55 mg/dL (nivel terapéutico) a los 20 minutos post carga. En los 6 casos (27%) en que el status no fue controlado, el nivel plasmático alcanzó sólo los 33 mg/dL. Los autores concluyen que una dosis de carga de AVP oral o por vía rectal fue terapéuticamente equivalente a diazepam o a clobazam (2). Obviamente, cabe esperar un porcentaje más alto de buenas respuestas con dosis más altas, similares a las recomendadas por vía EV –de 30 o 40 mg/kg/peso (1)– con lo que cabría esperar niveles plasmáticos proporcionalmente más altos a los 20 minutos. Un defecto del artículo es que no diferencia las respuestas a AVP por sonda na-

sogástrica y rectal, precisando solamente que las respuestas fueron idénticas por ambas vías. Las contraindicaciones de ácido valproico son conocidas: insuficiencia hepática, edad avanzada o deterioro cognitivo (por el riesgo de encefalopatía) (3), posible embarazo en mujer de edad fértil, traumatismo craneoencefálico, edad de menos de tres años, o encefalopatía mitocondrial.

Alternativas de manejo en situación 1: topiramato.

El otro medicamento posible de administrar por vía rectal, que ha demostrado eficacia en el control del status epilepticus y que puede ser alternativa frente a contraindicación de AVP, es topiramato (TPM). TPM es un medicamento cuya absorción por vía rectal es prácticamente idéntica a la absorción por vía oral (4) y que, administrado por sonda nasogástrica, ha demostrado ser eficaz en el control del status epiléptico refractario (5). Su tiempo para alcanzar concentración máxima (Cmax) es relativamente largo –fluctuando entre 1.4 y 4.3 horas (6)– pero es una alternativa válida cuando el tiempo de traslado estimado hasta el nivel superior de manejo es mayor.

Alternativas de manejo en situación 1: levetiracetam.

Existen algunas publicaciones relativas al uso de levetiracetam (LEV) intrarectal para el manejo del status epilepticus en perros, pero no existen publicaciones que demuestren su utilidad en humanos. Sin embargo, sí es posible administrar la ampolla EV por vía intramuscular. Leppik et al utilizaron la inyección IM en un volumen de 3 o 5 mL, demostrando una absorción de 100% (idéntica a la obtenida por vía EV) y con una latencia de aproximadamente una hora para alcanzar 85% o más. El inconveniente mayor fue dolor local, de duración no mayor de 4 horas (7). La dosis debería ser la misma recomendada por vía EV: hasta 60 mg/kg de peso, con un máximo de 4500 mg (1).

Situación Clínica N°2

En este escenario, dentro de la comunidad existe algún agente de salud capacitado para colocar sondas nasogástricas. En tal caso, las posibilidades de manejo se nos amplifican marcadamente.

Alternativas de manejo en situación 2: fenitoína.

A los medicamentos ya discutidos se agrega fenitoína (FNT). La forma intravenosa de FNT es la base del tratamiento del status epiléptico desde 1958, pero su alto costo relativo retardó por décadas la generalización de su uso. Ello tuvo como consecuencia un manejo alternativo, administrando comprimidos molidos por sonda nasogástrica. Ese fue hasta hace unos 25 años el tratamiento standard del status epilepticus en urgencias del Hospital del Salvador (pero, lamentablemente, esa experiencia no fue nunca sistematizada). Tenemos pistas acerca de la farmacodinamia de FNT por vía oral gracias a un estudio de Osborn et al (1987), quienes estudiaron a 44 pacientes, a quienes se les administró una dosis de 18 mg/kg de peso, en cápsulas o en suspensión. A las dos horas, los pacientes habían alcanzado un nivel sérico de 6.8 ug/mL; a las 3-5 horas, el nivel era de 9.7 ug/mL; a las 6 horas, de 10.3 ug/mL, y a las 16 a 24 horas, de 15,1 ug/mL (8). Ranatakorn et al. (1997) midieron dirigidamente el tiempo necesario para alcanzar el nivel terapéutico de 10 ug/mL: 2.62 +/- 1.25 horas a partir de la administración oral de 15 mg/kg de fenitoína, en 19 voluntarios sanos (9). Estos tiempos parecen largos, pero deben compararse en cada caso con los tiempos previsibles para trasladar al paciente a un centro en donde se le pueda administrar la fenitoína EV. Parece indiscutible que la fenitoína por SNG en un tiempo X nos garantizará niveles terapéuticos antes que la FNT proporcionada según protocolo (vía EV), esta última en un tiempo X más 3 horas adicionales. Hay que considerar, además, que la dosis recomendada por vía IV (20 ug/kg) (1)

es más alta que la utilizada por los autores en discusión (8,9). Finalmente, los datos farmacodinámicos no reflejan directamente la respuesta clínica que, en general, era estimada como satisfactoria por los neurólogos que se vieron obligados a utilizar esta técnica.

Alternativas de manejo en situación 2: ácido valproico.

Afortunadamente, ahora tenemos la alternativa de ácido valproico (AVP). Por vía intravenosa, AVP es tanto o más eficaz que fenitoína y -como se ha mencionado más arriba- permitió obtener resultados muy buenos, tanto por vía SNG como por vía rectal: control del status a los 19 minutos en un 73% de los pacientes (2), obtenido con una dosis de 25 mg/kg de peso (inferior a la que actualmente se recomienda para administración EV, de 30 a 40 mg/Kg de peso) (1).

Alternativas de manejo en situación 3: levetiracetam, topiramato, lacosamida.

Para los casos con contraindicación a ácido valproico disponemos todavía de otras tres alternativas: levetiracetam, topiramato y lacosamida.

Levetiracetam, tal como los dos medicamentos anteriores, es garantizado por el Plan Nacional de Epilepsia, y figura entre los medicamentos indicados por vía intravenosa para manejar el status convulsivo -discutiéndose su mayor o menor eficacia relativa a fenitoína (1). Sin embargo, si se compara la eficacia de ambos administrados por sonda nasogástrica, los parámetros farmacocinéticos de levetiracetam son mucho más favorables. LEV es rápida y casi completamente absorbido (96%) por vía oral; alcanza su Cmax en 1 hora con estómago vacío, y en 1 hora 30 minutos con estómago lleno (en cuyo caso Cmax disminuye en un 20%, pero sin que la absorción total sea afectada) (10). La literatura respaldando el uso de LEV oral para el manejo del status epilepticus es

relativamente pobre y alusiva sobre todo a su utilidad en el status epilepticus refractario, con un porcentaje de respuesta de 43% en pacientes tratados dentro de los primeros 4 días **(11)**. Sin embargo, las pruebas de su eficacia por vía EV son contundentes **(1)**.

Esas pruebas son extrapolables a la vía oral, puesto que -con excepción del tiempo a CMax- levetiracetam administrado en dosis de 1500 mg por vía oral (3 tabletas de 500 mg) tiene una cinética prácticamente idéntica a la de igual dosis administrada por infusión EV durante 15 minutos (Cmax de 47.7 versus 50.5 ug/mL y AUC de 427.9 pgxh/mL versus 392.4 pgxh/mL, respectivamente) **(12)**.

La utilidad de topiramato en Status epiléptico fue estudiada por Asadi-Pooya et al (2015) en pacientes adultos con status epiléptico refractario, con fracaso previo de dos o más fármacos antiepilépticos de segunda línea. Para ello, usaron tabletas corrientes molidas y administradas por sonda nasogástrica, en dosis de carga de 400 mg, seguida de 200 mg 2 veces al día. Con ello, lograron controlar el status en 5 casos (25% de los pacientes) y en otros 11 (55%) el control se logró asociando TPM a otro medicamento, mientras en 4 (20%) el tratamiento fue infructuoso **(5)**. El tiempo necesario para alcanzar niveles plasmáticos máximos fue estimado en 1 a 4.3 horas post administración, por Doose et al **(6)**. Conway et al **(4)** demostraron que no hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre las vías oral y rectal.

El otro medicamento por considerar todavía es lacosamida, otro medicamento cuya forma intravenosa se ha propuesto para el manejo de segunda línea del status convulsivo, en dosis de 400 mg (5 mg/kg de peso) **(13)**. El tiempo a Cmax de lacosamida administrada por vía oral es de una hora para las tabletas y de 0,5 horas para el *syrup* (jarabe), en plasma y en saliva **(14)**. La velocidad de absorción gástrica no es afectada por los alimentos.

Las propiedades esenciales de los fármacos antiepilépticos utilizables en el manejo del status convulsivo (por vía intrarectal, intramuscular o por sonda nasogástrica) se resumen en la **Tabla 1**.

Situación Clínica N°3

La tercera situación que debe ser discutida es la del status epilepticus que sucede en una ciudad grande, pero a un tiempo de traslado hasta el hospital demasiado largo (dos horas o más). En tales casos, dispondremos de personal de enfermería y médico capacitado para implantar una o más vías intravenosas, e incluso una cánula endotraqueal. Estaremos, por lo tanto, en condiciones de iniciar un tratamiento endovenoso eficaz.

Sin embargo, muchos de los protocolos hospitalarios siguen dando preferencia a los dos únicos medicamentos que requieren ser administrados bajo monitoreo cardiovascular y respiratorio estrecho: fenitoína y fenobarbital (FNB). En cambio, ácido valproico, levetiracetam y lacosamida son alternativas que pueden ser administradas por vía intravenosa en el curso del trayecto. La información respecto a la eficacia de estos tres medicamentos nos indica que los dos primeros no son inferiores a FNT **(1)**. Incluso si se llegare a concluir una discreta inferioridad, ello no cambia lo esencial: cuando comenzamos un tratamiento con AVP o LEV lejos del hospital, no estamos comparando su eficacia contra la de FNT o FNB (que podremos aplicar dentro de dos horas más), sino que la eficacia de un medicamento probablemente útil, capaz de controlar el 60 a 70% de los status, aplicado dentro de los 30 minutos del inicio de la crisis contra un placebo.

Ya tendremos ocasión de administrar FNT o FNB (o de pasar directamente a la bomba de midazolam), cuando el paciente llegue finalmente al centro hospitalario. El corolario es, por lo tanto, que ácido valproico EV y levetiracetam EV deberían estar disponibles en los

servicios de urgencia de los consultorios y en las unidades móviles de SAPU para asegurar el inicio oportuno (a los 20 minutos) del antiepileptico de segunda línea.

En el mundo real, siempre quedará una proporción de pacientes a quienes será imposible aplicar los protocolos hospitalarios. No disponemos de datos que nos permitan estimar esa proporción, pero es posible suponer que -incluso en los países más desarrollados- quizás un 5% de los status epilepticus tendrán que ser manejados con protocolos alternativos, similares a los propuestos. Y que, en algunos de los países menos desarrollados, sobre todo aquellos en que la brecha atencional es importante, la única alternativa de manejo aplicable a la mayor parte de la población será justamente alguna de las que estamos proponiendo.

De lo que sí tenemos estimaciones es de la brecha de tratamiento en países en vías de desarrollo -al menos en Asia. En ellos, el manejo del status es subóptimo, debido a limitaciones en el diagnóstico, a retardo en el tiempo de traslado y a limitaciones de la disponibilidad de los medicamentos EV de segunda línea (disponibles sólo en los grandes centros hospitalarios) (15). Fuera de ellos (e incluso en los hospitales de nivel primario) no queda más opción que recurrir a alguna de las alternativas descritas en estos artículos; o bien, retardar la administración de los tratamientos de segunda y tercera línea por un tiempo inadmisibles, lo que equivale a cruzarse de brazos.

Las evaluaciones de oportunidad de aplicación de las diferentes fases del tratamiento en grandes ciudades de los países desarrollados nos muestran otra cara del problema. Según la revisión de Hill et al (2017), el retardo promedio entre el comienzo del status y la llegada del equipo de rescate fluctúa entre los 12.5 y los 30 minutos, mientras el tiempo transcurrido hasta la presentación en el hospital fluctúa entre 30 y 105 minutos. Antes de la llegada al departamento de emergencias, sólo un 34% a

51% de los pacientes recibió un tratamiento antiepileptico; cuando se administró tratamiento de primera línea fuera del hospital, el retardo promedio fue de 70 minutos. En 17% a 64% de los casos, el retraso hasta el tratamiento de primera línea fue superior a los 30 minutos (versus los 5 minutos preconizados por las guías). La mediana de los retrasos en el tratamiento de segunda línea varió de 69 minutos a 3 horas (versus los 20 a 30 minutos preconizados por las guías). La mediana de demoras hasta el tratamiento de tercera línea varió de 2 horas 38 minutos a 3 horas (versus 60 minutos preconizados por las guías) (16).

DISCUSIÓN

El autor considera que los protocolos escalonados no convencionales propuestos en este artículo y el precedente podrían ser una contribución importante para mejorar tales resultados. Sin embargo, ellos pecan de un defecto evidente: reflejan el conocimiento de un epileptólogo, que sabe qué hacer, pero que está sentado en su oficina. En el mundo real, quien tiene que lidiar con la primera fase del status es frecuentemente una persona que no tiene ningún conocimiento médico.

La más urgente de nuestras tareas es, quizás, desarrollar la capacidad de transmitir el conocimiento sobre la conducta a seguir, de un extremo a otro del espectro, en tiempo útil. Lograrlo implica una tarea educativa: transmitir a toda la población la noción de que el status epiléptico es una emergencia, tal cómo el accidente cerebro vascular o el infarto de miocardio. Del mismo modo, hay que explicar que siempre será posible hacer algo en tiempo útil (y que, para saber qué se puede hacer, hay que saber a quién llamar). Ello implica la disponibilidad de una línea telefónica roja que permita llegar -eventualmente, tras varios pasos- hasta el epileptólogo que conozca la respuesta o, al menos, hasta un neurólogo o urgenciólogo que tenga a la vista los protocolos propuestos u otros superiores que puedan proponerse. Esta

posibilidad, que hasta hace algunos años parecía de ciencia ficción, es actualmente implementable –por lo menos al nivel de interconsulta telefónica o video-telefónica. Responder a ese desafío debe ser una de nuestras metas para los próximos años.

La otra tarea pendiente es ir recopilando la experiencia que se vaya acumulando junto con la aplicación de los protocolos propuestos. Si conseguimos reunir evidencia suficiente, será posible asegurar un tratamiento adecuado y en tiempo oportuno al máximo de pacientes posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016; 16(1): 48-61.
2. Giroud IM, Dumas R. Traitement des états de mal épileptique par le valproate de sodium. Valproate and status epilepticus. *Neurophysiologie Clinique/Clin Neurophysiol.* 1988 Feb; 18(1): 21-49.
3. Soto A, Ramírez D. Encefalopatía inducida por ácido valproico: serie de siete casos. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* [online]. 2011; 49(3): 243-250.
4. Conway JM, Birnbaum AK, Kriel RL, Cloyd JC. Relative bioavailability of topiramate administered rectally. *Epilepsy Res.* 2003 May; 54(2-3): 91-96.
5. Asadi-Pooya AA, Jalali JM, Izadi S, Emami Y. Treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus with enteral topiramate in resource limited settings. *Seizure* 2015; 24: 114-117.
6. Doose DR, Walker SA, Gisclon LG, Nayak RK. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol.* 1996 Oct; 36(10): 884-91.
7. Leppik IE, Patel SI. Intramuscular and rectal therapies of acute seizures. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug; 49: 307-12.
8. Osborn H, Zisfein J, Sparano R. Single-dose oral phenytoin loading. *Annals of Emergency Medicine* 1987; 16(4): 407-412.
9. Ratanakorn D, Kaojarern S, Phuapradit P, Mookhavesa C. Single oral loading dose of phenytoin: a pharmacokinetics study. *J Neurol Sci.* 1997 Mar 20; 147(1): 89-92.
10. Radtke RA. Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Epilepsia.* 2001; 42(Suppl.4): 24–27.
11. Rossetti AO, Bromfield E. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2006 May; 8(3): 651-4.
12. Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, Stockis A. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5): 734-744.
13. Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, Suller A, Mauri JA, Fernández Á, Marinas A, Quintana M, Puig XS. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): Weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav.* 2018 Jul; 84: 93-98.
14. Cawello W, Bökens H, Nickel B, Andreas JO, Halabi A. Tolerability, pharmacokinetics, and bioequivalence of the tablet and syrup formulations of lacosamide in plasma, saliva, and urine: saliva as a surrogate of pharmacokinetics in the central compartment. *Epilepsia.* 2013 Jan; 54(1): 81-8.
15. Lee B. Treatment gap for convulsive status epilepticus in resource poor countries. *Epilepsia.* 2018; 59(S2): 135-139.
16. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol.* 2017 Aug; 82(2): 155-165.

Tabla 1. Alternativas utilizables para el manejo de segunda línea del status epilepticus según diferentes niveles de disponibilidad de recursos humanos y medicamentosos. Vías intrarectal, intramuscular, sonda nasogástrica.

	Acido Valproico	Levetiracetam	Topiramato	Fenitoína	Lacosamida
Vía intrarectal (en un volumen de unos 12 ml)	Comprimidos molidos y disueltos en agua o solución. Dosis: hasta 40 mg/kg peso. Tiempo a control del status: 19 minutos.		Comprimidos molidos y disueltos en agua. Dosis: 400 mg (adultos) 5 mg/kg peso (niños) Tiempo a Cmax: 1 a 4.3 horas Tiempo a control del status: 45 minutos		
Vía intramuscular		Preparación EV administrada en IM en un volumen de 3 a 5 ml. Dosis: 60 mg/kg peso (hasta 4500 mg) Tiempo a 85% Cmax: 1 hora.			
Sonda nasogástrica	Acido valproico Comprimidos molidos y disueltos en agua o solución en un volumen de unos 12 ml. Dosis: hasta 40 mg/kg peso. Tiempo a control del status: 19 minutos.	Comprimidos molidos y disueltos en agua. Dosis: 60 mg/kg peso (hasta 4500 mg) Tiempo a CMax: 1 hora (con estómago vacío). 1 hora 30 (con estómago lleno).	Comprimidos molidos y disueltos en agua. Dosis: 400 mg (adultos) 5 mg/kg peso (niños) Tiempo a Cmax: 1 a 4.3 horas Tiempo a control del status: 45 minutos	Comprimidos molidos y disueltos en agua. Dosis: 20 mg/kg. Tiempo a nivel terapéutico: 2.62 horas (para 15 mg/kg peso)	Comprimidos molidos y disueltos en agua. Dosis: 5 mg/kg peso. Tiempo a Cmax: 1 hora (con estómago vacío o lleno).