



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Descripción del Uso de Clonazepam Endovenoso en una Cohorte Pediátrica con Estado Epiléptico Tipo A**

**Diego Fernando Salas Muñoz**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría  
Bogotá. Colombia  
2019



# **Descripción del Uso de Clonazepam Endovenoso en una Cohorte Pediátrica con Estado Epiléptico Tipo A**

**Diego Fernando Salas Muñoz**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Pediatría**

Director:

Dr. Álvaro Hernando Izquierdo Bello  
Neurólogo pediatra

Asesor Temático:

Dr. Leonardo Valero Guzmán

Asesor Metodológico:

Dr. Pablo Vásquez Hoyos

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría  
Bogotá. Colombia

2019



*Dedicatoria*

*A mi padre, a mi hermana y a Luz*



# **Agradecimientos**

A los Doctores:

Leonardo Valero Guzmán

Pablo Vásquez Hoyos

Álvaro Hernando Izquierdo Bello

Por su ayuda para hacer este trabajo posible





## Resumen

### **Descripción del Uso de Clonazepam Endovenoso en una Cohorte Pediátrica con Estado Epiléptico Tipo A**

**INTRODUCCIÓN:** El clonazepam (CZP) podría ser una opción de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico (EE) por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sin embargo, no existe investigación clínica que sustente su utilidad en pediatría, aunque su uso se ha extendido en algunas zonas de Europa y América Latina. Es necesario ampliar la investigación clínica en este campo.

**OBJETIVO:** Describir la utilización del CZP endovenoso como medicamento de primera línea en el tratamiento del EE con síntomas motores prominentes en una cohorte de niños colombianos.

**MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

**RESULTADOS:** Se recolectaron 96 eventos (72 pacientes) con una mediana de edad de 4 años (RIQ 1.5-8). La mediana de estancia hospitalaria fue de 10.5 días (RIQ 7-20) de los cuales presentaron ingreso a unidades de cuidado crítico el 47.92%. Se reportó Estado Epiléptico Refractario en el 6.25%. El 82.29% de los pacientes tenía antecedente de epilepsia. El 45.83% de la semiología del EE motor fue focal con evolución a bilateral Tónico-Clónico. En el 70.83% de los casos se resolvió el EE con solo administración de CZP IV con una dosis de 30.15 mcg/kg (RIQ 27.25 -33.3) con un control de crisis en un tiempo entre 1-10 minutos en el 68.75% de los casos. El efecto adverso más frecuente detectado fue el aumento de secreciones respiratorias en el 11.46%, seguido de insuficiencia ventilatoria aguda en el 7.29%, y choque en el 4.17%.

**CONCLUSIONES:** En la población de estudio el control del EE motor con exclusivamente CZP IV fue de 70 % a una dosis de 30 mcg/kg. En el 68 % de los casos se logró control de crisis en los primeros 10 minutos. El efecto adverso más reportado fue el aumento de las secreciones respiratorias en el 11 %. Esperamos que otros grupos de investigación clínica tengan en cuenta nuestros resultados para realizar ensayos clínicos utilizando CZP IV en niños buscando disponer de diversas alternativas para el manejo del EE.

**PALABRAS CLAVES:** clonazepam, estado epiléptico, convulsión, niños.

## Abstract

### Description of the Use of Intravenous Clonazepam in a Pediatric Cohort with Status Epilepticus Type A

**INTRODUCTION:** Clonazepam (CZP) could be a first-line option in the treatment of epileptic status (EE) due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. However, there is no clinical research that supports its usefulness in pediatrics, although its use has been extended in some areas of Europe and Latin America. It is necessary to expand clinical research in this field.

**OBJECTIVE:** To describe the use of intravenous CZP as a first-line medication in the treatment of EE with prominent motor symptoms in a cohort of Colombian children.

**METHODS:** Observational, descriptive, retrospective study.

**RESULTS:** 96 events (72 patients) were collected with a median age of 4 years (RIQ 1.5-8). The median hospital stay was 10.5 days (RIQ 7-20) of which 47.92% presented admission to critical care units. Refractory Epileptic Status was reported in 6.25%. 82.29% of the patients had a history of epilepsy. 45.83% of the semiology of the EE motor was focal with evolution to bilateral Tonic-Clonic. In 70.83% of the cases the EE was resolved with only administration of CZP IV with a dose of 30.15 mcg/kg (RIQ 27.25-33.3) with a crisis control in a time between 1-10 minutes in 68.75% of the cases. The most frequent adverse effect detected was the increase in respiratory secretions in 11.46%, followed by acute ventilatory insufficiency in 7.29%, and shock in 4.17%.

**CONCLUSIONS:** In the study population, control of motor EE with exclusively CZP IV was 70% at a dose of 30 mcg/kg. In 68% of cases, crisis control was achieved in the first 10 minutes. The most reported adverse effect was the increase in respiratory secretions by 11%. We hope that other clinical research groups will take into account our results to conduct clinical trials using CZP IV in children seeking to have various alternatives for the management of EE.

**KEY WORDS:** clonazepam, epileptic state, seizure, children.

# Contenido

<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de Tablas</b> .....	<b>XII</b>
<b>Lista de Ilustraciones</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>3</b>
<b>Pregunta de Investigación</b> .....	<b>5</b>
<b>Marco Teórico</b> .....	<b>6</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>17</b>
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos.....	17
<b>Metodología</b> .....	<b>18</b>
Tipo de Estudio.....	18
Población.....	18
Criterios de Inclusión .....	18
Criterios de Exclusión .....	18
Muestra.....	19
Recolección de Datos .....	19
Definición de Variables .....	19
Plan de Análisis .....	25
Aspectos Éticos .....	25
<b>Resultados</b> .....	<b>26</b>
Características demográficas y clínicas .....	26
Clasificación por ejes del EE convulsivo .....	27
Uso de clonazepam y control de crisis.....	28
Uso de clonazepam e índice de masa corporal.....	30
Medicamentos utilizados de segunda línea.....	31
Refractariedad y manejo instaurado .....	32
Complicaciones .....	32
<b>Discusión</b> .....	<b>34</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>38</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>39</b>

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Estado epiléptico en institución de estudio.....	4
<b>Tabla 2.</b> Definición Conceptual de Crisis y Epilepsia .....	6
<b>Tabla 3.</b> Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia .....	7
<b>Tabla 4.</b> Definición de epilepsia refractaria ó resistente a los fármacos .....	7
<b>Tabla 5.</b> Definición Actual de Estado Epiléptico: ILAE 2015.....	8
<b>Tabla 6.</b> Definición: Tiempo 1 y Tiempo 2. ILAE 2015 .....	8
<b>Tabla 7.</b> EJE I: Semiología .....	9
<b>Tabla 8.</b> EJE II: Etiología .....	10
<b>Tabla 9.</b> EJE III: Correlación Electroencefalográfica .....	10
<b>Tabla 10.</b> EJE IV: Clasificación por Edad.....	10
<b>Tabla 11.</b> Descripción Semiológica de Estado Epiléptico Tipo A .....	11
<b>Tabla 12.</b> Categorías etiológicas del Estado Epiléptico.....	12
<b>Tabla 13.</b> Tratamiento del Estado Epiléptico.....	12
<b>Tabla 14.</b> Grupos de variables.....	19
<b>Tabla 15.</b> Variables. Demográficas y clínicas .....	20
<b>Tabla 16.</b> Variables. Características del EE.....	21
<b>Tabla 17.</b> Variables. Clonazepam: dosis, efectos adversos, otros medicamentos .....	23
<b>Tabla 18.</b> Características Demográficas y Clínicas.....	27
<b>Tabla 19.</b> Clasificación por Ejes del total de la muestra .....	28
<b>Tabla 20.</b> Uso CZP IV en la población de estudio.....	29
<b>Tabla 21.</b> Duración EE previo al tratamiento y posterior control crisis.....	29
<b>Tabla 22.</b> Semiología del EE y posterior control de crisis. ....	29
<b>Tabla 23.</b> Dosis de CZP IV y Control de Crisis.....	30
<b>Tabla 24.</b> IMC y uso de CZP IV .....	30
<b>Tabla 25.</b> CZP IV y Medicamentos Segunda Línea .....	32
<b>Tabla 26.</b> Refractariedad EE y Manejo Instaurado.....	32
<b>Tabla 27.</b> Complicaciones Reportados en la población de estudio .....	33

## Lista de Ilustraciones

<b>Ilustración 1.</b> Comparación dosis total de clonazepam utilizada e IMC .....	31
---	----

## Lista de Abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
ACV	Ataque cerebro-vascular
BZD	Benzodicepinas
CZP	Clonazepam
DS	Desviación Estándar
DZP	Diazepam
EE	Estado Epiléptico
EEG	Electroencefalograma
et al.	y colaboradores (y otros)
etc.	Etcétera
GABA	Acido gamma-aminobutírico
IC	Intervalo de confianza
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia
IM	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IO	Intraóseo
IV	Intravenoso
Kg	Kilogramos
LZP	Lorazepam
M	Media aritmética o Promedio
Max	Valor Máximo
MDZ	Midazolam
Med	Mediana
Min	Valor mínimo
mg	Miligramos
m <sup>2</sup>	Metros cuadrados
p	Valor de P
p25	Percentil 25
p50	Percentil 50
p75	Percentil 75
RIQ	Rango intercuartil
SNC	Sistema Nervioso Central
TC	Tónico – Clónico







## Justificación

El estado epiléptico (EE) es una urgencia neurológica<sup>1</sup> la cual se entiende de forma conceptual como una condición en la que hay un fallo de los mecanismos fisiológicos que sirven para detener una crisis epiléptica<sup>2</sup>. En pediatría, la incidencia reportada en países desarrollados es de 20 por cada 100.000 personas/año, con una mortalidad variable reportada de 5,4-17%<sup>3</sup>. El principal objetivo terapéutico es el control de la crisis porque con el paso de los minutos aparece lesión neuronal irreversible<sup>4,5</sup>, además de desencadenar cambios sistémicos que pueden llevar a la muerte<sup>6</sup>. Por estas razones, los medicamentos utilizados en el tratamiento deben llegar rápidamente al sistema nervioso central (SNC) y poseer una vida media suficientemente larga para que la duración de su efecto evite la reaparición de las crisis<sup>7</sup>.

Las benzodiazepinas (BZD) son medicamentos efectivos en el control EE<sup>8</sup>. Las más utilizadas son: diazepam (DZP), lorazepam (LZP) y midazolam (MDZ)<sup>9</sup>. La liposolubilidad de estos medicamentos permite que penetren fácilmente al SNC, pero no necesariamente implica que tengan una vida media larga. El DZP penetra a SNC en un 3-5 %<sup>10</sup>, el LZP 10-15%<sup>11</sup>, el MDZ menor del 3 %<sup>12-14</sup> y el CZP 6-12%<sup>15</sup>; la vida media del DZP es de 1 hora, el LZP 14 horas, el MDZ 2 horas y el CZP entre 18 a 50 horas<sup>7-9,16,17</sup>.

Es limitada la evidencia del uso de BZD en el manejo del EE dado que existen pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados que sustenten su uso, esto demostrado en el meta-análisis del 2014 de Prasad et al<sup>7</sup>. Aun así, los estudios disponibles concluyen que el mejor medicamento para el control del EE es el LZP<sup>5,7,8,18</sup>. Sin embargo recientemente McTague et al<sup>19</sup> en el 2018 presenta un meta-análisis en el que determina que no hay diferencia entre el uso de LZP IV y DZP IV para el manejo del EE tónico clónico en niños, excepto que con el uso de LZP se presenta menor frecuencia de depresión respiratoria que con el DZP (RR 0,72; IC del 95%: 0,55 a 0,93)<sup>19</sup>.

En nuestro país no tenemos disponible el LZP IV. Una de las opciones utilizadas en Colombia como primera línea de tratamiento del EE es el CZP IV. El CZP es más lipofílico que el LZP pero menos que el DZP, su redistribución farmacológica es menor, su vida media oscila entre 18 a 50 horas y su pico de acción es de 10 a 60 segundos<sup>16,17,20</sup>. Estas propiedades facultan al CZP como alternativa de primera línea para el tratamiento del EE. Existen publicaciones de Francia<sup>21-23</sup>, Holanda<sup>24</sup>, Bélgica y otros países europeos<sup>8</sup> que sustentan la utilidad del CZP. También hay pequeños estudios retrospectivos que afirman la superioridad del CZP sobre otras BZD en el EE generalizado<sup>25</sup>.

Por lo previamente dicho el CZP IV por sus propiedades farmacológicas podría ser una opción de primera línea en el tratamiento del EE convulsivo pediátrico, con mayor efectividad respecto a otras BZD y con menos efectos adversos. Desafortunadamente la evidencia clínica que apoye o refute su uso es escasa y con debilidades estadísticas. Peor aún, en pediatría la evidencia es casi nula. Por estas razones, es necesario realizar este estudio pues la caracterización de la información generará conocimiento que ayude a determinar el papel del CZP IV en el tratamiento del EE en pediatría.

## Antecedentes

Forero<sup>26</sup> realizó un estudio descriptivo del 2004 al 2006 de los pacientes con EE que consultaron al servicio de urgencias de la Fundación Hospital de la Misericordia HOMI (Bogotá - Colombia) donde también tuvo lugar este trabajo. En dicho estudio no se reporta uso de CZP endovenoso, pero se plantea un protocolo institucional en el cual es incluido. A continuación, en la **Tabla 1** se resumen los resultados.

**Tabla 1. Estado epiléptico en institución de estudio<sup>26</sup>**

<b>STATUS EPILÉPTICO EN NIÑOS, SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA MISERICORDIA: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE 2 AÑOS CON SEGUIMIENTO A 6 MESES E IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLO<sup>26</sup></b>	
<b>Tiempo realización</b>	2004-2006 (2 años)
<b>Total de pacientes</b>	130 pacientes
<b>Relación Hombre: Mujer</b>	85 hombres: 45 mujeres
<b>Excluidos</b>	11 pacientes
<b>Edad pacientes</b>	1 mes - 16 años (promedio 5.5 años)
<b>Estancia hospitalaria</b>	1 – 52 días (promedio de 10 días) (DS: 7.7 días)
<b>Características pacientes</b>	82% Antecedente de Epilepsia 62% Antecedente Riesgo Perinatal 43% Antecedente Déficit Neurológico Previo 29% Antecedente de Estatus previo 38% Antecedentes de Polifarmacia 27% Fiebre 23% Suspensión Tratamiento
<b>Estado Epiléptico Refractario</b>	12% pacientes
<b>Categorías Etiológica Estado Epiléptico</b>	53% Sintomática Aguda 32% Sintomática Remota 7% Febril 5% Criptogénico 4% Asociado a enfermedad neurológica progresiva
<b>Semiología Estado Epiléptico</b>	85.71% Focal 6.72% Generalizado Tónico - Clónico 5.88% No Convulsiva 1.19% Mioclónico 1.19% Ausencias
<b>Medicamentos Usados en Estado Epiléptico</b>	57% Fenitoina 55% Midazolam 22% valproato 20% Combinación 2 o más Benzodiazepinas
<b>Complicaciones</b>	28.4% Complicaciones de diversa índole 15.3% Complicación de tipo inmediato (insuficiencia respiratoria, hipotensión arterial, falla cardíaca y bronco-aspiración) 7.7% Complicaciones asociadas a Tratamiento (ataxia, hipotensión arterial, dificultad respiratoria y aumento de secreciones bronquiales) 5.3% complicaciones de tipo mediato (neumonía nosocomial y sepsis)
<b>Mortalidad</b>	2.4 % Mortalidad

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las características terapéuticas (dosis administrada, tiempo en controlar la crisis y efectos adversos) del clonazepam intravenoso en el manejo del estado epiléptico convulsivo en una cohorte pediátrica colombiana?

## Marco Teórico

### Definiciones Básicas

Una crisis epiléptica es un fenómeno anormal repentino y transitorio de naturaleza motora, sensorial, autonómica o psíquica que resulta de una actividad neuronal anormalmente excesiva y sincrónica en el cerebro<sup>27,28</sup>. El término transitorio hace referencia al tiempo en minutos, con comienzo y final claros. Siendo la convulsión la expresión motora de una crisis epiléptica<sup>4</sup>. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) acoge las siguientes definiciones de crisis epiléptica y epilepsia (**Tablas 2 y 3**)<sup>29</sup>. La definición vigente de epilepsia refractaria o resistente a los fármacos se define en la **Tabla 4**<sup>30</sup>.

**Tabla 2. Definición Conceptual de Crisis y Epilepsia**<sup>28,29</sup>

“**Crisis epiléptica:** es la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva sincrónica en el cerebro”<sup>28,29</sup>.

“**La epilepsia:** es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continua a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica”<sup>29</sup>.

**Tabla 3. Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia<sup>27,29</sup>**

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias<sup>27,29</sup>:

- Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

La epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años<sup>29</sup>.

**Tabla 4. Definición de epilepsia refractaria ó resistente a los fármacos<sup>30</sup>**

La ILAE define epilepsia refractaria ó resistente a los fármacos como «aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis»<sup>30</sup>

## Definición de Estado Epiléptico

Han existido múltiples aproximaciones a la definición del EE. Desde inicios del siglo XX como las de Clark y Prout<sup>31</sup> que serían las bases para la primera definición propuesta por la ILAE en 1964 como "crisis convulsivas que se repiten con tanta frecuencia o que son tan prolongadas que ocasionan un estado fijo y duradero de la condición epiléptica"<sup>32</sup>. Lowenstein en 1999<sup>2,33</sup> propuso una definición operativa de EE en adultos y niños mayores de 5 años como: "cualquier actividad epiléptica de más de 5 minutos de duración, caracterizada por una crisis duradera, o dos o más crisis en las cuales el paciente no retorna a su situación previa de conciencia". La previamente mencionada se considera la definición más extendida y de mayor uso clínico<sup>34</sup>. En el 2015 la ILAE acogió una nueva definición de EE y definió los tiempos en los cuales debería ser controlada la crisis dependiendo el tipo de EE<sup>4</sup> (**Tablas 5 y 6**). Según la ILAE, el punto temporal T1 indica el momento en que debe iniciar el tratamiento, siendo el T2 el tiempo a más tardar en que la crisis debe ser controlada<sup>4,35</sup>.

**Tabla 5. Definición Actual de Estado Epiléptico: ILAE 2015<sup>4,35</sup>**

Condición que resulta de la falla en los mecanismos responsables de la terminación de la crisis o el inicio de mecanismos que llevan a crisis anormalmente prolongadas (**luego del Tiempo 1**). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (**luego del Tiempo 2**) debido a muerte o lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las crisis.

- El Tiempo 1 indica cuándo debe ser iniciado el tratamiento.
- El Tiempo 2 indica cuándo pueden aparecer consecuencias a largo plazo.

**Tabla 6. Definición: Tiempo 1 y Tiempo 2. ILAE 2015<sup>4,35</sup>**

El punto temporal T1 es el momento en que debe ser iniciado el tratamiento:

- 5 minutos para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- 10 minutos para las convulsiones focales con o sin alteración de la conciencia.
- 10-15 minutos en las crisis de ausencia.

El punto temporal T2 marca el momento en que puede comenzar el daño neuronal y además pueden aparecer alteraciones en las redes neuronales que perpetúan la crisis:

- 30 minutos en caso de convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- 60 minutos en las convulsiones focales con o sin alteración de la conciencia.
- Desconocido en las crisis de ausencia.

## Clasificación del Estado Epiléptico

El grupo de trabajo para el EE de la ILAE en el 2015<sup>4</sup> incluyó una clasificación que tiene en cuenta cuatro aspectos: semiología (**Tabla 7**), etiología (**Tabla 8**), electro-encefalografía (**Tabla 9**) y edad (**Tabla 10**). Se hará una descripción más detallada de la semiología del EE Tipo A en la (**Tabla 11**).



**Tabla 7. EJE I: Semiología<sup>4</sup>**

<b>CON SÍNTOMAS MOTORES PROMINENTES (A)</b>
<p><b>A.1 Estado epiléptico convulsivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A.1.a Convulsivo generalizado</li> <li>A.1.b Inicio focal a bilateral TC</li> <li>A.1.c Inicio focal o generalizado desconocido</li> </ul> <p><b>A.2 Estado epiléptico mioclónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A.2.a Con coma</li> <li>A.2.b Sin coma</li> </ul> <p><b>A.3 Focal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A.3.a Crisis focales motoras repetitivas (Jacksoniano)</li> <li>A.3.b Epilepsia parcial continua</li> <li>A.3.c Versivo</li> <li>A.3.d Oculoclónico</li> <li>A.3.e Paresia ictal</li> </ul> <p><b>A.4 Estado epiléptico tónico</b></p> <p><b>A.5 Estado epiléptico hipercinético</b></p>
<b>SIN SÍNTOMAS MOTORES PROMINENTES (B)</b>
<p><b>B.1 Estado epiléptico no convulsivo con coma</b></p> <p><b>B.2 Estado epiléptico no convulsivo sin coma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B.2.a Generalizado <ul style="list-style-type: none"> <li>B.2.a.a Ausencias típicas</li> <li>B.2.a.b Ausencias atípicas</li> <li>B.2.a.c Ausencias mioclónicas</li> </ul> </li> <li>B.2.b Focal <ul style="list-style-type: none"> <li>B.2.b.a Sin alteración de la conciencia (sensitivo, visual, olfatorio, gustatorio, emocional, psíquico, auditivo)</li> <li>B.2.b.b Afásico</li> <li>B.2.b.c Con alteración de la conciencia</li> </ul> </li> <li>B.2.c Focal vs Generalizado <ul style="list-style-type: none"> <li>B.2.c.a Autonómico</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 8. EJE II: Etiología<sup>4</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Conocida (sintomática)</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aguda:</b> Etiología que desencadena el EE en menos de 7 días de evolución (ACV, intoxicación, malaria, encefalitis, etc.)</li> <li>• <b>Remota:</b> Consecuencia a una lesión previamente establecida (post-traumática, post-encefalitis, post-ACV, etc.)</li> <li>• <b>Progresiva:</b> Etiología en curso (tumor cerebral, etc.)</li> <li>• <b>Síndrome epiléptico:</b> definida por EEG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desconocida (criptogénica)</b></li> </ul>

**Tabla 9. EJE III: Correlación Electroencefalográfica<sup>4</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón</li> <li>• Morfología</li> <li>• Localización</li> <li>• Factores asociados al tiempo: Prevalencia, frecuencia, duración</li> <li>• Modulación: inducido o espontáneo</li> <li>• Efecto de medicamento en actividad eléctrica</li> </ul>
--

**Tabla 10. EJE IV: Clasificación por Edad<sup>4</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neonato</b> 0 a 30 días</li> <li>• <b>Lactante:</b> 1 mes a 2 años</li> <li>• <b>Niño</b> 2 a 12 años</li> <li>• <b>Adolescente/adulto</b> 12 a 59 años</li> <li>• <b>Anciano</b> Mayor de 60 años</li> </ul>
---

**Tabla 11. Descripción Semiológica de Estado Epiléptico Tipo A****SEMIOLÓGÍA EE CON SÍNTOMAS MOTORES PROMINENTES**

**A.1 Estado epiléptico convulsivo generalizado:** EE cuya semiología inicial indica o es consistente con una participación de ambos hemisferios cerebrales<sup>36,37</sup>.

**A.1.a Estado epiléptico convulsivo generalizado:** EE con contracciones tónicas y clónicas simétricas bilaterales de los músculos somáticos, usualmente asociadas a fenómenos autonómicos<sup>36</sup>.

**A.1.b Estado epiléptico convulsivo de inicio focal con evolución a bilateral Tónico-Clónico:** EE con inicio focal que avanza a actividad tónico-clónica bilateral. Anteriormente llamada convulsión focal con generalización secundaria<sup>27</sup>.

**A.1.c Estado epiléptico convulsivo de inicio focal o generalizado desconocido:** Esta clasificación surge dado que en la práctica clínica, no siempre se puede hacer la diferenciación dicotómica entre focal y generalizada<sup>38</sup>.

**A.2 Estado epiléptico mioclónico:** EE con contracciones involuntarias, súbitas y breves (<100 msec) de músculos o grupos musculares de topografía variable (axial, proximal, distal). El mioclono es menos repetitivo y menos sostenido que el clonus<sup>27,36</sup>.

**A.2.a Estado epiléptico mioclónico con coma:** en casos de coma debido a una lesión cerebral aguda, a menudo con mioclonias y con cambios epileptiformes compatibles en el EEG<sup>39</sup>.

**A.2.b Estado epiléptico mioclónico sin coma:** ocurre como estado epiléptico mioclónico puro sin alteración de la conciencia<sup>40</sup>.

**A.3 Estado epiléptico focal:** EE cuya semiología indica o es consistente con la activación inicial de una sola parte de un hemisferio cerebral<sup>36,37</sup>.

**A.3.a Convulsiones motoras repetidas (Jacksoniano):** EE con propagación de movimientos clónicos de partes del cuerpo siguiendo un patrón de representación somatotópica (contigua y unilateral)<sup>36</sup>.

**A.3.b Epilepsia parcial continua (EPC):** es una forma infrecuente de estado epiléptico focal. Se expresa por clonías localizadas, repetidas de manera casi continua, durante largos períodos, que conllevan a una limitación funcional<sup>41</sup>.

**A.3.c Estatus Versivo:** EE con desviación conjugada y sostenida de los ojos, cabeza, tórax y/o desviación lateral desde la línea media<sup>36</sup>.

**A.3.d Estatus Oculoclónico:** es una condición rara que se manifiesta como una desviación conjugada de los ojos. La forma clónica produce movimientos oculares horizontales rítmicos con desviación conjugada contralateral de los ojos (nistagmo epiléptico)<sup>42</sup>.

**A.3.e Paresia ictal (Estado epiléptico focal inhibitorio):** Las crisis motoras inhibitorias son eventos epilépticos motores consistentes en mono o hemiparesia unilateral con conciencia intacta<sup>43</sup>.

**A.4 Estado epiléptico tónico:** EE con Aumento sostenido de la contracción muscular<sup>36</sup>.

**A.5 Estado epiléptico hiperkinético:** EE que involucra principalmente los músculos proximales de las extremidades que producen movimientos balísticos irregulares, tales como pedaleo y movimientos de balanceo. También incluye aumento en la velocidad de ejecución de los movimientos o movimientos inapropiadamente rápidos<sup>36</sup>.

Previo a la clasificación ILAE de 2015 se había establecido el término de “categorías etiológicas del EE<sup>44</sup>” para referirse a lo que sería el eje II de la nueva clasificación. Dado que estas categorías son de uso extendido se mencionan en la **Tabla 12**

**Tabla 12. Categorías etiológicas del Estado Epiléptico<sup>45</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sintomático agudo:</b> Ocurre en enfermedad aguda (daño agudo a SNC – encefalopatía aguda). Por ejemplo: Meningitis, encefalitis, trastorno hidroelectrolítico, sepsis, hipoxia, trauma, intoxicación, etc.</li> <li>• <b>Sintomático remoto:</b> Ocurre sin un desencadenante agudo en un paciente con previa historia de daño en SNC (Encefalopatía crónica). Por ejemplo: malformación SNC, lesión o trauma previo en SNC, desorden cromosómico, etc.</li> <li>• <b>Sintomático remoto con un precipitante agudo:</b> Paciente con una encefalopatía crónica, pero con un desencadenante agudo. Por ejemplo: Antecedente de malformación/lesión en SNC con infección concomitante, hipoglucemia, hipocalcemia, intoxicación, etc.</li> <li>• <b>Encefalopatía progresiva:</b> Ocurre consecuencia trastorno progresivo SNC. Por ejemplo: enfermedades mitocondriales, desordenes innatos del metabolismo, encefalopatía epiléptica, etc.</li> <li>• <b>Febril:</b> Fiebre como único desencadenante, excluyendo neuroinfección. Por ejemplo: infección respiratoria aguda, etc.</li> <li>• <b>Criptogénica:</b> en ausencia de etiología.</li> </ul>
---

## Tratamiento del Estado Epiléptico

La mayoría de protocolos proponen un enfoque escalonado para el tratamiento con diferentes fármacos. Se presenta un resumen del algoritmo propuesto por la Sociedad Americana de Epilepsia<sup>46</sup> en la **Tabla 13**.

**Tabla 13. Tratamiento del Estado Epiléptico.<sup>18,46</sup>**

ESTADIOS	TIEMPO	INTERVENCIONES USUALES
<b>Fase Estabilización</b>	0-5 minutos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estabilizar paciente:</b> monitorizar signos vitales, oxígeno, glucosa, acceso IV-IO.</li> </ul>
<b>Fase de Terapia Inicial</b>	5-20 minutos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primera línea:</b> LZP IV o DZP IV o MDZ IM.</li> <li>• <b>No dispone anteriores:</b> Fenobarbital IV o DZP rectal o MDZ intranasal o MDZ oral.</li> </ul>
<b>Fase de Terapia Secundaria</b>	20-40 minutos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Segunda línea:</b> Fenitoína IV o Valproato IV o Levetiracetam IV.</li> <li>• <b>No dispone anteriores:</b> Fenobarbital IV.</li> </ul>
<b>Fase de Terapia Terciaria</b>	40-60 minutos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Repita segunda línea o Terapia anestésica:</b> propofol, midazolam, tiopental, pentobarbital.</li> <li>• <b>Monitoreo EEG continuo.</b></li> </ul>

\* Se emplean los términos de primera, segunda y tercera línea a cambio de tratamiento inmediato, emergente y urgente dado el amplio uso de la primera terminología y se puede evitar confusiones. Sin embargo, se recomienda familiarizarse con la segunda dado que se considera la más adecuada<sup>47</sup>.

## **Estado Epiléptico Refractario y Súper-refractario**

Se habla de EE refractario el cual se define como el EE con una duración mayor a 1 hora y que no ha respondido al manejo de primera o segunda línea, también entra en la definición la necesidad de anestesia general para su control<sup>48</sup>. El EE súper-refractario es definido como aquel en el que continúan o recurren las crisis 24 horas o más después de iniciar anestesia general<sup>49</sup>.

## **Benzodiazepinas en el Tratamiento del Estado Epiléptico**

Las BZD son el pilar para el manejo de primera línea del EE<sup>50,51</sup>. Actúan sobre la interfase entre las subunidades alfa y gamma del receptor GABA-A, potenciando la acción GABA que llevan a la inhibición neuronal<sup>52</sup>. Sus principales ventajas son su efectividad para terminar la crisis, su rápido inicio de acción y su baja toxicidad<sup>53</sup>, pueden ser administradas por la vía intravenosa, intramuscular, intra-rectal, oral o intranasal<sup>54-56</sup>. Deben penetrar al SNC con eficiencia y tener vida media larga que permita prevenir la recurrencia de las crisis<sup>50</sup>. Algunas de las BZD que cumplen estas características son: DZP, LZP, MDZ y CZP<sup>7</sup>. A pesar de la efectividad de las BZD, hasta el 40% de los EE no pueden ser controlados en la fase temprana<sup>35</sup>. En el 2014, Prasad realizó una revisión de la literatura en la que concluyó que el LZP es la mejor opción en esta fase porque es efectivo para terminar la crisis con menor riesgo de recurrencia o persistencia de las crisis<sup>7</sup>. De los estudios que revisó ninguno incluyó el CZP.

## **Clonazepam en el Tratamiento del Estado Epiléptico**

### **Farmacología del CZP**

Es una BZD de alta potencia aprobada por la FDA para el tratamiento de la epilepsia desde 1976<sup>57</sup>. Es un agonista del receptor gamma-aminobutírico A (GABA-A, canal de cloro) al cual se une en su sitio de reconocimiento para las BZD e induce un cambio estructural. Este cambio hiperpolariza la membrana e inhibe la actividad neuronal en el SNC<sup>50,57</sup>. El CZP puede ser administrado por vía oral (gotas o tabletas o wafer)<sup>56</sup>, intravenosa (solución endovenosa)<sup>58</sup> o rectal (preparación magistral a partir de CZP oral)<sup>59</sup>. Se procura no utilizar

vías de administración distintas a las previamente mencionadas por seguridad<sup>60</sup>. Su biodisponibilidad oral se encuentra entre el 80 y el 90%, su vida media de eliminación es de 18 a 50 horas y el 70% de su eliminación es renal<sup>17</sup>. Son necesarias concentraciones entre 15 y 50 mcg/L para controlar las crisis<sup>54,61</sup>. La absorción intramuscular del CZP es lenta (3.1 horas) por lo que es preferible la vía IV<sup>60</sup>. Al ser administrado por vía IV, penetra en el SNC entre 10 y 60 segundos, más rápido que otras BZD como el LZP IV que demora entre 2 y 3 minutos<sup>62</sup> sin embargo, la evidencia clínica es escasa. Algunos estudios reportan una efectividad entre el 50 y el 100% con la primera dosis; los efectos adversos aparecen hasta en el 40% de los casos, principalmente somnolencia<sup>18</sup>.

## Evidencia del Clonazepam en el Estado Epiléptico

En 1971 Gastaut<sup>63</sup> reportó el uso de CZP en 37 pacientes en EE, adultos y niños. Sólo un paciente no fue controlado. Los autores determinaron que las dosis efectivas de CZP son bajas, controla las crisis rápidamente y no aparecen efectos secundarios importantes. Congdon y Forsythe<sup>64</sup> trataron pacientes en EE con edades entre 2 semanas y 15 años, con CZP IV, con dosis entre 0,25 y 0,75 mg (0,01-0,09 mg/kg) logrando el control en la fase temprana. Sorel<sup>65</sup> comparó la eficacia entre el LZP IV (4 - 10 mg) y el CZP (1 mg) en 61 casos de EE el CZP fue más efectivo. Singh<sup>58</sup> reportó 24 pacientes adultos en EE a quienes administraron CZP IV (1-2 mg). Hubo control temprano en el 100% de las crisis de ausencia, 50% de las tónico-clónicas y 66% de las focales, tardando en promedio 1.75 minutos para controlar las crisis, 40% de los pacientes presentaron somnolencia. Rantsch<sup>25</sup> reportó 118 pacientes adultos en EE a quienes administraron CZP IV, 48 episodios de EE fueron generalizados y 73 no convulsivo. La efectividad para el control temprano fue del 63% y 42%, respectivamente. En el 2016 fue publicado un ensayo clínico aleatorizado en el que fueron administrados CZP y levetiracetam pre-hospitalario para el tratamiento del EE en adultos. El CZP fue seleccionado por su estabilidad en temperaturas altas. Las crisis fueron controladas en el 84% de los pacientes que recibieron CZP y placebo y en el 74% de quienes recibieron CZP y levetiracetam. El estudio fue interrumpido porque el análisis preliminar no encontró diferencias entre el levetiracetam y el placebo<sup>66,67</sup>. Ya que el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia del CZP, no es posible obtener conclusiones de su efectividad frente a otras BZD, sin embargo, las cifras muestran que posiblemente el control de las crisis en ambos grupos fue por el CZP, pues en el grupo que recibió placebo y CZP hubo mayor efectividad<sup>66-68</sup>.

## Efectos adversos del CZP

Los tres efectos adversos más frecuentes reportados son: somnolencia, ataxia y cambios comportamentales<sup>61</sup>. Martin y Hirt<sup>69</sup> usaron CZP en el tratamiento a largo plazo de 60 niños de los cuales 13 necesitaron la administración IV porque tuvieron EE. Entre los efectos adversos asociados al uso de CZP reportaron: somnolencia, sueño profundo, hipotonía, un paciente con encefalitis presentó insuficiencia respiratoria. Roussounis<sup>70</sup> reportó una serie de 22 niños con epilepsia resistente a los antiepilépticos durante 32 meses, en quienes administró una dosis promedio de CZP de 0.04 mg/kg reportó como efectos adversos al CZP: somnolencia, ataxia, hiperactividad, agresividad, depresión, letargo, irritabilidad, confusión, hipotonía, hipersecreción bronquial y sialorrea. En los casos reportados de sobredosificación accidental se ha reportado somnolencia excesiva y ataxia<sup>71</sup>, no se ha reportado letalidad<sup>72</sup>.

## ¿El LZP es el Medicamento más es Efectivo en el EE?

Brigo<sup>73</sup> publicó una revisión sistemática donde incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados, en total 656 pacientes, 320 recibieron LZP IV y 336 DZP IV. No encontró diferencias estadísticamente significativas para lograr el control de crisis. Hubo más efectos adversos con LZP, como necesidad de soporte ventilatorio e hipotensión. Álvarez<sup>20</sup> presentó una cohorte de 177 pacientes adultos en quienes comparó el uso de CLZ, LZP y MDZ, como primera línea de tratamiento en el EE. Encontró que el LZP se asoció a mayor riesgo de refractariedad [OR 6.4, 95% IC 2.66-15.5] comparado con CLZ [OR 4.35, 95% IC 1.8-10.49]. Concluyó que el CLZ IV tiene una efectividad similar al MDZ pero mayor que el LZP para el control de EE como tratamiento de primera línea<sup>20,74</sup>.

Del 2013 al 2018 se efectuó en Francia un ensayo clínico aleatorizado “LORACLOFT: Comparison Between Lorazepam, Clonazepam and Clonazepam + Fosphenytoin for the Treatment of Out-of-hospital Generalized Status Epilepticus” en este ensayo clínico se compara la efectividad entre el lorazepam, clonazepam y clonazepam + fosfenitoína en el manejo prehospitalario del EE en adultos [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01870024] los resultados a la fecha de realización de este trabajo no han sido publicados.

## Consideraciones Finales

El EE es una condición médica grave que requiere una intervención rápida dado que después de cumplir el punto temporal (T2) hay daño neuronal irreversible<sup>4,35</sup>. Las BDZ IV utilizadas en el manejo del EE poseen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas claves como rápida acción, alta penetrancia en SNC y vida media larga<sup>9</sup>. Entre las BDZ IV utilizadas se destaca el CZP por poseer características farmacocinéticas favorables en el control del EE<sup>53</sup>. El CZP se debe considerar una opción a pesar de la evidencia clínica estadísticamente débil que lo apoya y se requieren estudios experimentales que evalúen su eficacia y seguridad.



# Objetivos

## Objetivo General

Describir la utilización del clonazepam endovenoso como medicamento de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico en una cohorte de niños colombianos.

## Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con estado epiléptico convulsivo que reciben tratamiento de primera línea con clonazepam para su control, como son: edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes, tipo de epilepsia y tratamiento antiepiléptico ya instaurado.
- Describir las características del EE: tipo de EE, duración estimada antes del inicio del CZP, etiología, número de eventos refractarios y súper-refractarios, número de fallecimientos atribuibles al EE.
- Describir el uso del CZP en cuanto a: dosis por peso utilizada, dosis total acumulada, tiempo desde la última administración hasta el control de la crisis.
- Describir la aparición de efectos adversos por el uso de CZP IV como son: insuficiencia respiratoria aguda, obstrucción de la vía aérea por secreciones bronquiales, hipotensión y/o bradicardia que necesite soporte hemodinámico, paro cardio-respiratorio, reacciones alérgicas (rash, prurito, anafilaxia).
- Describir el uso de otros medicamentos utilizados en cada evento de EE.
- Cumplir con los requisitos académicos para obtener el título de especialista en pediatría del investigador principal.
- Socializar los resultados para: publicarlos en forma de artículo en una revista médica indexada, impulsar el desarrollo de investigación clínica en este campo y contribuir al conocimiento

## Metodología

### Tipo de Estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

### Población

**Población Universo:** Pacientes menores de 18 años que presentan un estado epiléptico convulsivo.

**Población Objeto:** Pacientes menores de 18 años que presentan un estado epiléptico convulsivo en la Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá - Colombia).

### Criterios de Inclusión:

- Edad menor de 18 años al momento de la presentación del EE.
- Diagnóstico clínico de EE tipo A definido como *“cualquier actividad epiléptica de más de 5 minutos de duración, caracterizada por una crisis duradera, o dos o más crisis durante las cuales el paciente no retorna a su situación previa de conciencia”*, según la definición de Lowenstein <sup>2,33</sup>. Además, debe tener manifestaciones motoras.
- Uso de clonazepam endovenoso como medicamento de primera línea en EE.

### Criterios de Exclusión:

- Edad menor de 30 días de vida posnatal.
- Pacientes que ingresan con EE ya resuelto.
- Pacientes que ingresan remitidos con EE no resuelto pero cuyo tratamiento ya fue iniciado.
- Pseudocrisis.

## Muestra

Se realizó un muestreo secuencial retrospectivo por conveniencia de los eventos que ocurrieron entre el 31/08/2016 al 04/11/2017, según la disponibilidad de información en la historia clínica. Se esperó que el tamaño de la muestra obtenida permitiera recoger las variables planteadas con una precisión de muestreo del 5%.

## Recolección de Datos

De forma longitudinal retrospectiva se recogieron los eventos de EE de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron registrados en una ficha de recolección diseñada para tal fin. El recolector registro la información teniendo en cuenta también las siguientes fuentes: historia clínica, datos de identificación, ordenes médicas y registro de médico y de enfermería. Los datos fueron revisados para completar los faltantes o externos y posteriormente se tabularon en una tabla diseñada en el programa Microsoft Excel.

## Definición de Variables

Se agruparon en 3 conjuntos así:

**Tabla 14.** Grupos de variables

#	Grupo
1 - 8	Demográficas y Clínicas
9 -14	Características del Estado Epiléptico
15 - 30	Clonazepam: dosis, efectos adversos, otros medicamentos

En todos los casos si no se encuentra el valor en los registros se tabula como (NA).

**Tabla 15. Variables. Demográficas y clínicas**

#	VARIABLE	DEFINICION	CÁLCULO	TIPO	MEDIDA
1	Identificación	Número de identificación personal del paciente. Será visible solo para los investigadores, pero no para el público.	Copiar el número NUIP, RC o TI de la historia clínica.	Variable cuantitativa discreta	Número entero
2	Identificador	Número consecutivo dado a cada paciente. Los datos de identificación que son custodiados por el investigador del centro. Esto con el fin de mantener oculta la identidad del paciente.	Será creado así: número entero consecutivo.	Variable cuantitativa discreta	Número entero
3	Edad	Tiempo en años cumplidos del paciente en el momento del ingreso por el EE	Diferencia en años entre la fecha del ingreso por el EE y la fecha de nacimiento. Ecuación de ejecución automática en la ficha de tabulación en Excel (dd/mm/aa – dd/mm/aa).	Variable cuantitativa discreta	Número entero
4	Sexo	Sexo fenotípico con el que se identifica al paciente	Copiar el sexo escrito en la historia clínica del paciente: Masculino o Femenino	Variable cualitativa nominal dicotómica	M: Masculino F: Femenino
5	Índice de Masa Corporal	Relación al momento del ingreso del EE entre el peso (Kg) y el cuadrado de la talla (m <sup>2</sup> ), que refleja el estado nutricional del paciente	Será consignado el peso en Kg y la talla en m del paciente al momento del ingreso por el EE. Luego estos datos serán consignados en la ficha de tabulación en Excel para su cálculo automático con la ecuación: Kg/m <sup>2</sup>	Variable Cuantitativa continua	Número decimal
6	Antecedente de Epilepsia	Antecedente de Epilepsia según tenga este diagnóstico confirmado en los antecedentes de su historia clínica.	Revisar la historia clínica si tiene en sus antecedentes diagnóstico confirmado de epilepsia primaria o secundaria de cualquier tipo.	Variable Cualitativa nominal dicotómica	Si o No
7	Tipo de Epilepsia	Nombre del tipo de epilepsia primaria o secundaria que tiene en sus antecedentes	Escribir el nombre según el tipo de epilepsia. Si no tiene antecedente de epilepsia, el espacio queda en blanco. Ejemplo: "Lenox Gastaut" o epilepsia "probablemente sintomática" o "epilepsia sintomática"	Variable cualitativa nominal	Texto
8	Tratamiento antiepiléptico	Medicamentos antiepilépticos que el paciente recibe actualmente.	Nombres de los medicamentos anticonvulsivantes que el paciente recibe según está registrado en los antecedentes de la historia clínica o que el acudiente del paciente refiere.	Variable cualitativa nominal	Texto

**Tabla 16. Variables. Características del EE**

#	VARIABLE	DEFINICIÓN	CÁLCULO	TIPO	MEDIDA
9	Tipo de EE	Nombre semiológico que recibe el EE según la ILAE. Sólo serán incluidos los EE con síntomas motores prominentes.	El médico tratante observará los movimientos que presenta el paciente durante el EE y de acuerdo con la información el recolector escogerá una de las opciones presentadas. Si durante el EE está presente un experto en neurología, la información aportada por el experto tendrá prioridad.	Variable cualitativa nominal	<b>A.1.a</b> Estado epiléptico convulsivo generalizado <b>A.1.b</b> Estado epiléptico convulsivo de inicio focal a bilateral TC <b>A.1.c</b> Estado epiléptico convulsivo de inicio focal o generalizado desconocido <b>A.2.a</b> Estado epiléptico mioclónico con coma <b>A.2.b</b> Estado epiléptico mioclónico sin coma <b>A.3.a</b> Convulsiones motoras repetidas (Jacksoniano) <b>A.3.b</b> Epilepsia parcial continua (EPC) <b>A.3.c</b> Estatus Versivo <b>A.3.d</b> Estatus Oculoclónico <b>A.3.e</b> Paresia ictal (Estado epiléptico focal inhibitorio) <b>A.4</b> Estado epiléptico tónico <b>A.5</b> Estado epiléptico hipercinético
10	Duración EE pre-tratamiento	Tiempo estimado en minutos desde el inicio del EE hasta el inicio de la primera dosis de CZP	Será anotado el número de minutos que el médico tratante estima que ha durado el EE desde su inicio hasta la administración de la primera dosis de CZP. También puede estimarlo el observador/ recolector de la información aportada por el informante del paciente o de la historia clínica.	Variable cuantitativa discreta	1-10 minutos 10-15 minutos 15-30 minutos 30-60 minutos Más de 60 minutos
11	Etiología	Causa que probablemente desencadenó el EE	Información aportada por el médico tratante en cuanto a la causa que considera es el desencadenante del EE. El dato puede ser tomado al ingreso cuando es evidente o posteriormente al tener el desenlace clínico	Variable cualitativa nominal	Desconocida Fiebre Infección SNC Otra Infección Falla del Tratamiento (incluye niveles séricos sub-terapéuticos de medicamentos). Epilepsia Refractaria Metabólica Neoplásica Tóxica Otra

12	EE Refractario	EE cuya duración es mayor a 60 minutos a pesar del tratamiento (por lo menos 2 dosis IV de clonazepam (30–50 mcg/Kg/dosis) + 1 o más de las siguientes: Ácido valpróico IV (40 mg/Kg), Fosfenitoina o fenitoina IV (15 – 20 mg/Kg), levetiracetam IV (60 mg/Kg), fenobarbital IV (15 – 20 mg/Kg)	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
13	EE super-refractario	EE cuya duración es mayor a 24 horas a pesar del tratamiento de la primera hora descrito en la definición de la variable 12 + cualquier otra medida terapéutica que los médicos tratantes hubiesen considerado después de los primeros 60 minutos (infusión de benzodiazepinas, barbitúricos, ketamina, anestésicos inhalados, lidocaína, etc.)	Información aportada por el (los) médico(s) tratante(s)	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
14	Fallecimiento	Muerte del paciente cuyo mecanismo se presenta durante el EE en sus primeros 60 minutos, EE refractario o super-refractario (paro cardíaco, respiratorio, muerte cerebral)	Información aportada por el (los) médico(s) tratante(s)	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
15	Estancia Hospitalaria	Tiempo en días de estancia hospitalaria desde el momento del ingreso por el EE	Diferencia en días entre la fecha del ingreso por el EE y la fecha de egreso. Ecuación de ejecución automática en la ficha de tabulación en Excel (dd/mm/aa – dd/mm/aa).	Variable cuantitativa discreta	Número entero
16	Ingreso Unidades Críticas	Ingreso a UCIP o Intermedios durante Hospitalización	Información aportada por el (los) médico(s) tratante(s)	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO

**Tabla 17. Variables. Clonazepam: dosis, efectos adversos, otros medicamentos**

#	VARIABLE	DEFINICIÓN	CÁLCULO	TIPO	MEDIDA
17	CZP: dosis total acumulada (mcg)	Total de microgramos utilizados de CZP	Sumatoria de la cantidad de microgramos en las dosis administradas. Información tomada del registro de enfermería	Variable Cuantitativa discreta	Número entero
18	CZP: número de dosis	Número de dosis de CZP administradas	Sumatoria de la cantidad dosis administradas. Información tomada del registro de enfermería	Variable cuantitativa discreta	Número entero
19	CZP: tiempo para control	Tiempo aproximado entre la última dosis de CZP y el control del EE	Intervalo de minutos aproximado. Información aportada por el registro. Minutos entre el momento de la última dosis de CZP y el momento en el que el médico considera que clínicamente terminó el EE. Incluye el EE refractario y súper-refractario	Variable cuantitativa discreta	1-10 Minutos 10-20 Minutos 20-40 Minutos Más 40 minutos
20	CZP: Insuficiencia ventilatoria aguda	Incapacidad del paciente para mantener un esfuerzo ventilatorio adecuado y necesita soporte ventilatorio. El médico tratante considera que es causada por el CZP	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
21	CZP: obstrucción de vía aérea	Obstrucción total de la vía aérea por secreciones bronquiales que necesita intubación oro-traqueal y ventilación mecánica. El médico tratante considera que es causada por el CZP.	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
22	CZP: secreciones respiratorias	Obstrucción parcial de la vía aérea por secreciones bronquiales que <b>no necesita</b> intubación orotraqueal y ventilación mecánica. El médico tratante considera que es causada por el CZP.	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
23	CZP: choque	Caída de la presión arterial sistólica y/o diastólica (< P5) y/o bradicardia (< 100/min en menores de 1 año y < 60/min en mayores de 1 año) que necesiten algún soporte hemodinámico. El médico tratante considera que es causada por el CZP.	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO

24	CZP: paro cardíaco y/o respiratorio)	Aparición de paro cardíaco y/o respiratorio que necesitan medidas de reanimación básicas y avanzadas, cuya aparición tiene relación temporal con la administración de CZP. El médico tratante considera que es causada por el CZP.	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
25	CZP: reacciones alérgicas	Aparición de prurito generalizado o en el sitio de administración del CZP, cualquier tipo de rash o anafilaxia, con relación temporal con la administración de CZP. El médico tratante considera que es causada por el CZP.	Información aportada por el médico tratante	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
26	Otros: midazolam	Uso de midazolam además del CZP para lograr el control del EE.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
27	Otros: fenitoína	Uso de fenitoína IV además del CZP para lograr el control del EE.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
28	Otros: ácido valpróico	Uso de ácido valpróico IV además del CZP para lograr el control del EE.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
29	Otros: fenobarbital	Uso de fenobarbital IV además del CZP para lograr el control del EE.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
30	Otros: levetiracetam	Uso de levetiracetam IV además del CZP para lograr el control del EE.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
31	MDZ en infusión	Uso de midazolam en infusión por EE Refractario.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
32	Ketamina en infusión	Uso de Ketamina en infusión por EE Refractario.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
33	Tiopental en infusión	Uso de Tiopental en infusión por EE Refractario.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
34	Levetiracetam en infusión	Uso de Levetiracetam en infusión por EE Refractario.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO
35	Lidocaína en infusión	Uso de Lidocaína en infusión por EE Refractario.	Información obtenida del registro de enfermería	Variable cualitativa nominal dicotómica	1: SI 2: NO



## Plan de Análisis

Para el plan de análisis estadístico se usó software STATA© de StataCorp. Se inició con una descripción de toda la muestra para conocer la composición demográfica y tener una visión general del comportamiento de la población. Luego fueron descritas algunas características clínicas del EE. En cuanto al uso del CZP se describieron algunas variables como dosis total acumulada, número de dosis y tiempo de control de la crisis, entre otras. También la frecuencia y tipo de eventos adversos, así como el uso de otros medicamentos necesarios para el control del EE. Esta información se describió en subgrupos de edad, sexo o tipo de epilepsia. Según la naturaleza de la variable se escogió el mejor descriptor disponible. En las variables cualitativas se presentó la información en proporciones y valores absolutos. Para las variables cuantitativas según su distribución se eligió la mejor medida de tendencia central y de dispersión. La información se presentó en tablas y gráficas de acuerdo con los descriptores utilizados. Se realizaron análisis de información en la que se cruzó la dosis total acumulada de CZP con algunas variables tipo IMC, control de crisis, tipo de crisis, tiempo total de estatus eligiendo la mejor prueba de análisis estadística según el tipo de variables a comparar, los resultados se presentaron en tablas y en una gráfica.

## Aspectos Éticos

Este trabajo de investigación cumplió con los requisitos que exigen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, dictadas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y otras directrices internacionales. Es una investigación **SIN RIESGO**, dado que no realizó experimentación ni otro tipo de intervención en los pacientes. Se mantuvo la confidencialidad de la historia clínica, supervisada por el comité de ética e investigación del Hospital Fundación de la Misericordia HOMI.

## Resultados

La farmacia de la Fundación Hospital de la Misericordia suministró el registro correspondiente al despacho de clonazepam para uso endovenoso en el periodo comprendido entre el 31/08/2016 al 04/11/2017 que incluyo número de historia clínica y fecha de administración.

Se realizó una revisión exhaustiva de historia clínica aplicando los criterios de inclusión y exclusión lo que permitió determinar un total de 96 eventos correspondiente a 72 pacientes lo cuales fueron incluidos en el análisis del estudio.

### Características demográficas y clínicas

Del total de la muestra (96 eventos) la mediana de edad fue de 4 años con rangos intercuartil (RIQ 1.5-8). El 52.08% (50/96) de la población fue femenina. La mediana del tiempo total de hospitalización fue de 10.5 (RIQ 7-20) de los cuales presentaron ingreso a unidades de cuidado critico (UCI pediátrica y cuidado intermedio) un 47.92% (46/96). Desde el punto de vista antropométrico la mediana del IMC fue 15.9 (RIQ 13.8-17.9).

De la población el 82.29% (79/96) tenía antecedente de epilepsia, siendo refractaria en el 43.75% (42/96). El 55.21% (53/96) de los pacientes tenia antecedente de epilepsia focal sintomática-estructural. Los anticonvulsivantes utilizados de forma crónica más frecuentemente fueron Levetiracetam un 37.5% (36/96), seguido de Oxcarbazepina 32.29% (31/96) y Acido Valpróico 29.17% (28/96). El resto de los datos correspondientes se presentan en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Características Demográficas y Clínicas

<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS (N=96 EVENTOS)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>
Edad, años	4 (1.5-8)
Edad, meses	54.5 (23.5-96)
Sexo Femenino (número, %)	50 (52.08%)
Peso (kilogramos)	15.2 (10.75-24.5)
Talla (metros)	1.02 (0.78-1.2)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15.9 (13.8-17.9)
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>(Número, %)</b>
Antecedente de Epilepsia	79 (82.29%)
Epilepsia Refractaria	42 (43.75%)
<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	
Estancia Hospitalaria (días) (mediana, RIQ)	10.5 (7-20)
Ingreso a Unidades Críticas (número, %)	46 (47.92%)
<b>TIPOS DE EPILEPSIA (ANTECEDENTE)</b>	<b>(Número, %)</b>
Epilepsia Focal Sintomática	53 (55.21%)
Epilepsia Focal Estructural	7 (7.29%)
Encefalopatía Epiléptica	6 (6.25%)
Síndrome Lennox-Gastaut	3 (3.13%)
Epilepsia Focal Frontotemporal	3 (3.13%)
Otras <sup>a</sup>	8 (8.33%)
Sin antecedente de epilepsia	16 (16.67%)
<b>TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO (ANTECEDENTE)</b>	<b>(Número, %)</b>
Levetiracetam	36 (37.5%)
Oxcarbazepina	31 (32.29%)
Ácido Valpróico	28 (29.17%)
Clobazam	25 (26.04%)
Clonazepam Oral	25 (26.04%)
Topiramato	22 (22.92%)
Fenobarbital	19 (19.79%)
Vigabatrin	16 (16.67%)
Fenitoina	14 (14.58%)
Lamotrigina	9 (9.38%)
Lacosamida	9 (9.38%)
Carbamazepina	6 (6.25%)
Estimulación Nervio Vago	2 (2.08%)
Piridoxina	1 (1.04%)
Características demográficas, antropométricas y antecedentes neurológicos de la población de estudio. Los datos presentados incluyen historia de epilepsia y medicamentos antiepilépticos utilizados de forma crónica. Adicional se incluyen datos de hospitalización y estancia en unidades críticas.	
<sup>a</sup> Otras corresponde a: Epilepsia Focal Frontal, Epilepsia Multifocal con Componente Mioclónico, Encefalopatía Hipóxica, Enfermedad de Lafora, Síndrome de Dravet, Estado Epiléptico Febril, Crisis Febriles Complejas y Síndrome de West.	

## Clasificación por ejes del EE convulsivo

Acorde a la clasificación del 2015 del estado epiléptico<sup>4</sup> se hace una caracterización basada en los ejes del total de la muestra (96 eventos). En cuanto a semiología el tipo de crisis más frecuente reportado es el EE convulsivo de inicio focal a bilateral TC 45.83% (44/96). En el 91.67% (88/96) de los eventos la causa es conocida; de los cuales el 43.75%

(42/96) correspondía a refractariedad propia de la enfermedad. En cuanto a grupos de edad, el más común es el de 2-12 años de edad en un 54.17% (52/96). El resto de los ejes por limitaciones propias del trabajo no son reportados. El total de los datos correspondiente se presenta en la **Tabla 19**.

**Tabla 19. Clasificación por Ejes del total de la muestra**

<b>SEMIOLÓGIA EE <sup>a</sup></b>	<b>(Número, %)</b>
<b>A.1.a</b> EE convulsivo generalizado	6 (6.25%)
<b>A.1.b</b> EE convulsivo de inicio focal a bilateral TC	44 (45.83%)
<b>A.1.c</b> EE convulsivo de inicio focal o generalizado desconocido	23 (23.96%)
<b>A.2.a</b> EE mioclónico con coma	1 (1.04%)
<b>A.2.b</b> EE mioclónico sin coma	6 (6.25%)
<b>A.3.a</b> Convulsiones motoras repetidas (Jacksoniano)	12 (12.5%)
<b>A.3.b</b> Epilepsia parcial continua (EPC)	1 (1.04%)
<b>A.3.c</b> Estatus Versivo	3 (3.13%)
<b>ETIOLOGÍA EE <sup>€</sup></b>	<b>(Número, %)</b>
<b>Conocida (sintomática)</b>	<b>88 (91.67%)</b>
Epilepsia Refractaria	42 (43.75%)
Falla del Tratamiento (incluye dosis subterapéuticas)	15 (15.63%)
Fiebre	17 (17.71%)
Otra Infección	6 (6.25%)
Infección SNC	3 (3.13%)
Otra	3 (3.13%)
Neoplásica	2 (2.08%)
<b>Desconocida (criptogénica)</b>	<b>8 (8.33%)</b>
<b>EDAD PACIENTES CON EE</b>	<b>(Número, %)</b>
Lactante (1 mes a 2 años)	26 (27.08%)
Niño (2-12 años)	52 (54.17%)
Adolescente (12-18 años)	18 (18.75%)
Clasificación del estado epiléptico (Ejes I, II y IV) en la población de estudio. El eje III (Correlación electroencefalográfica no es incluido en este trabajo)	
<sup>a</sup> No se encontró en la población de estudio estados epilépticos de la siguiente semiología: Estatus Oculoclónico (A.3.d), Paresia Ictal (A.3.e), EE tónico (A.4) y EE Hipercinético (A.5)	
<sup>€</sup> No se encontraron estados epilépticos desencadenados por etiología tóxica o metabólica	

## Uso de clonazepam y control de crisis

En el 67.71% (65/96) de los eventos se administró una sola dosis de CZP. La dosis utilizada fue de 30.15 mcg/kg/dosis (RIQ 27.25-33.3). Posterior a la administración de CZP IV se logró control de crisis en el 68.75% (66/96) en un tiempo comprendido entre 1-10 minutos, mientras que en el 17.71% (17/96) de los casos duro más 60 minutos en resolver el EE. En las **Tablas 20 a la 23** se presenta la caracterización del uso de CZP IV en relación a la dosis total utilizada, la semiología de la crisis y tiempo de control del EE.

Tabla 20. Uso CZP IV en la población de estudio

NÚMERO Y DOSIS DE CLONAZEPAM ENDOVENOSO	(Mediana, RIQ)
<b>Numero de Dosis de Clonazepam</b>	
• 1 (número, %)	65 (67.71%)
• 2 (número, %)	22 (22.92%)
• 3 (número, %)	8 (8.33%)
• 4 (número, %)	1(1.04%)
Dosis Total de CZP	600 (400-1000)
Dosis Total CZP/Peso/dosis (mcg/kg/dosis)	30.15 (27.25-33.3)
<b>DURACIÓN EE PREVIO ADMINISTRACIÓN CZP</b>	<b>(Número, %)</b>
5-10 minutos	40 (41.67%)
10-15 minutos	9 (9.38%)
15-30 minutos	18 (18.75%)
30-60 minutos	12 (12.5%)
Más de 60 minutos	17 (17.71%)
<b>TIEMPO CONTROL EE DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN CZP</b>	<b>(Número, %)</b>
1-10 minutos	66 (68.75%)
10-20 minutos	8 (8.33%)
20-40 minutos	13 (13.54%)
Más de 40 minutos	9 (9.38%)
Caracterización del uso de clonazepam en la población de estudio. Se presenta la de dosis de CZP IV administradas, además de la duración (en minutos) del EE previo y posterior a la administración de CZP IV.	

Tabla 21. Duración EE previo al tratamiento y posterior control crisis

CONTROL CRISIS	TIEMPO EN EE PREVIO A LA ADMINISTRACIÓN DE CLONAZEPAM										p <sup>α</sup>
	1-10 min		11-15 min		16-30 min		31-60 min		> 60 min		
1-10 min	27	40,9%	7	10,6%	13	19,7%	10	15,2%	9	13,6%	0,39
11-20 min	5	62,5%	0	0,0%	0	0,0%	2	25,0%	1	12,5%	
21-40 min	5	38,5%	2	15,4%	2	15,4%	0	0,0%	4	30,8%	
> 40 min	3	33,3%	0	0,0%	3	33,3%	0	0,0%	3	33,3%	
Comparación entre la duración (en minutos) del EE tipo A previo al recibir la primera dosis de CZP IV y tiempo posterior controlar la crisis.											
α Prueba Exacta de Fisher - p: Valor de p (significativo p <0.05)											

Tabla 22. Semiología del EE y posterior control de crisis.

CONTROL CRISIS	TIPO DE EE															p <sup>α</sup>	
	A.1.a		A.1.b		A.1.c		A.2.a		A.2.b		A.3.a		A.3.b		A.3.c		
1-10 min	6	9,1%	27	40,9%	15	22,7%	1	1,5%	5	7,6%	10	15,2%	1	1,5%	1	1,5%	0,848
11-20 min	0	0,0%	3	37,5%	3	37,5%	0	0,0%	1	12,5%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	
21-40 min	0	0,0%	8	61,5%	3	23,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	0	0,0%	1	7,7%	
> 40 min	0	0,0%	6	66,7%	2	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	
Comparación entre la semiología del EE tipo A y el tiempo de control (en minutos) de la crisis posterior a la administración de la primera dosis de CZP IV																	
α Prueba Exacta de Fisher - p: Valor de p (significativo p <0.05)																	

**Tabla 23. Dosis de CZP IV y Control de Crisis**

Control Crisis	Dosis Promedio Clonazepam (Mcg/kg/Dosis)					
	Numero	p50	p25	p75	Min-Max	p <sup>α</sup>
1-10 min	66	30,2	27,3	33,3	15,2-90,9	(Ref <sup>€</sup> )
11-20 min	8	30,0	28,0	40,1	26,7-50,0	0,775
21-40 min	13	29,5	27,3	31,3	16,1-57,1	0,681
> 40 min	9	30,6	23,8	30,7	18,8-38,4	0,841

Comparación entre la dosis de total clonazepam utilizada (mcg/kg/dosis) y el tiempo de control (en minutos) de la crisis posterior a la administración de la primera dosis de CZP IV  
<sup>α</sup> Prueba Exacta de Fisher - p: Valor de p (significativo p <0.05)  
<sup>€</sup>Ref. Categoría de referencia en las estimaciones  
p50=Percentil 50 p25=Percentil 25 p75=Percentil 75

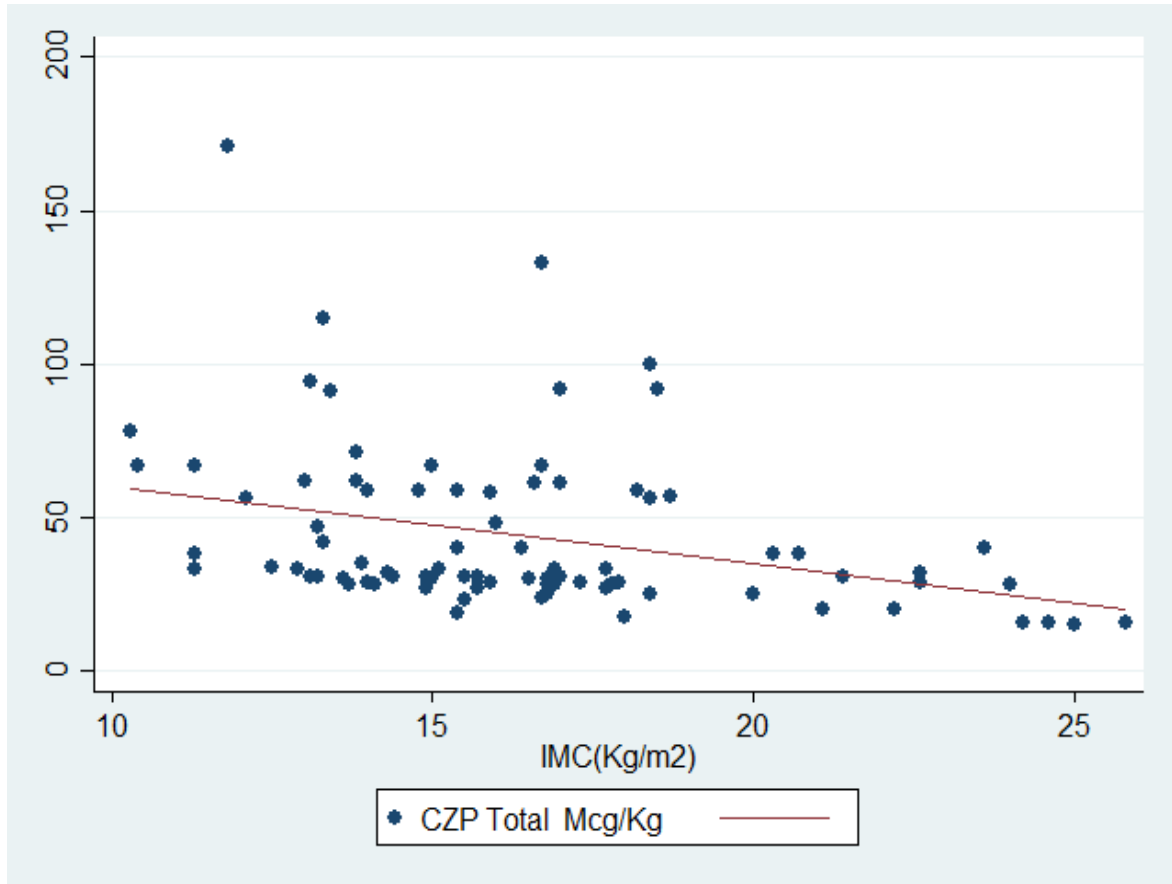
## Uso de clonazepam e índice de masa corporal

Desde el punto de vista farmacológico el clonazepam es más liposoluble que el lorazepam<sup>17</sup>. Por lo cual se plantea valorar si la grasa corporal total influye en la dosificación del CZP IV en el control del EE. La comparación entre el índice de masa corporal (marcador indirecto de grasa corporal total) con las dosis de CZP IV utilizadas y el tiempo de control de crisis (minutos) se presentan en la **Tabla 24 e Ilustración 1**.

**Tabla 24. IMC y uso de CZP IV**

VARIABLE	IMC(Kg/m <sup>2</sup> )					
	Numero	p50	p25	p75	Min-Max <sup>σ</sup>	p <sup>β</sup>
<b>CONTROL CRISIS</b>						
1-10 min	62	15,5	13,9	18,0	10,3-25,8	(Ref <sup>€</sup> )
11-20 min	7	15,9	13,8	17,3	13,1-18,4	0,814
21-40 min	12	16,9	14,7	18,3	11,8-25,8	0,265
Mayor de 40 min	8	14,7	11,7	16,8	11,3-18,5	0,171
<b>NÚMERO DE DOSIS</b>						
1 dosis	61	16	14	18	11-26	(Ref <sup>€</sup> )
2 dosis	20	16	14	18	10-20	0,636
Mayor de 2	8	15	12	17	11-19	0,094

Análisis de regresión cuantílica en el que se compara el IMC (kg/m<sup>2</sup>) con el tiempo de control de crisis y con el número de dosis de CZP utilizadas.  
<sup>σ</sup>Min: Valor mínimo Max: Valor máximo  
<sup>β</sup>Prueba Exacta de Fisher - p: Valor de p (significativo p <0.05)  
<sup>€</sup>Ref. categoría de referencia en las estimaciones  
p50=Percentil 50 p25=Percentil 25 p75=Percentil 75



### Ilustración 1. Comparación dosis total de clonazepam utilizada e IMC

Gráfico de dispersión que muestra correlación lineal negativa entre IMC y la dosis total de clonazepam administrada en el manejo del estado epiléptico.

Coefficiente de correlación no paramétrico de Spearman ( $\rho = -0,3978$ ) ( $p = <0.0001$ )

CZP= clonazepam; IMC= índice de masa corporal; Kg = kilogramo; m<sup>2</sup> = metro cuadrado

## Medicamentos utilizados de segunda línea

El 70.83% (68/96) de los pacientes controla las crisis solo con CZP. Como manejo de segunda línea el medicamento más utilizado fue la fenitoina en un 21.87% (21/96), seguido del fenobarbital en un 8.33% (8/96) y ácido valpróico en un 6.25% (6/96). El total de los datos correspondiente se presenta en la **Tabla 25**.

**Tabla 25. CZP IV y Medicamentos Segunda Línea**

<b>CONTROL DE CRISIS</b>	<b>(Número, %)</b>
<b>Control Crisis con solo CZP</b>	<b>68 (70.83%)</b>
Control Crisis con Segunda Línea	18 (18.75%)
Control Crisis con Tercera Línea	7 (7.29%)
Control Crisis con Cuarta Línea	3 (3.13%)
<b>MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LÍNEA</b>	<b>(Número, %)</b>
Midazolam IV	4 (4.17%) <sup>o</sup>
Fenitoina IV	18 (18.75%)
Ácido Valpróico IV	4 (4.17%)
Fenobarbital IV	1 (1.04%)
Levetiracetam IV	1 (1.04%)
Uso de medicamentos adicionales al CZP para el control de crisis. Se presentan los medicamentos utilizados de segunda línea.	
<sup>o</sup> En el 4.17% de los casos (4/96) se utilizó el otra BDZ (MDZ IV) como manejo de segunda línea.	

## Refractariedad y manejo instaurado

El 6.25% (6/96) de los pacientes presentó un estado epiléptico refractario, no se reportó ningún caso de estado epiléptico super-refractario. En cuanto el manejo instaurado 4 recibieron MDZ en infusión continua, 1 recibió ketamina en infusión y 1 recibió más dosis de medicamentos considerados de segunda y tercera línea controlando la crisis. Los datos se presentan en la **Tabla 26**.

**Tabla 26. Refractariedad EE y Manejo Instaurado**

<b>REFRACTARIEDAD</b>	<b>(Número, %)</b>
EE Refractario	6 (6.25%)
<b>MEDICAMENTOS UTILIZADOS <sup>o</sup></b>	<b>(Número, %)</b>
MDZ IV en infusión continua	4 (4.17%)
Ketamina en Infusión continua	1 (1.04%)
Caracterización de la refractariedad del EE tipo A de la muestra de estudio. No se reportaron casos de EE super-refractarios. <sup>o</sup> MDZ IV y Ketamina en infusión continua fueron los medicamentos utilizados en el manejo del EE refractario. No se reportó como parte del manejo Tiopental, Levetiracetam ni Lidocaina en infusión continua.	

## Complicaciones

La complicación más frecuente reportada fue el aumento de secreciones respiratorias en un 11.46% (11/96), seguido de insuficiencia ventilatoria aguda en un 7.29% (7/96). Se reportó muerte en un 1.04% (1/96) que corresponde a un paciente con enfermedad oncológica en malas condiciones generales. Los datos se presentan en la **Tabla 27**.



**Tabla 27.** Complicaciones Reportados en la población de estudio

<b>COMPLICACIONES</b>	<b>(Número, %)</b>
<b>Secreciones Respiratorias</b>	11 (11.46%)
<b>Insuficiencia Ventilatoria Aguda</b>	7 (7.29%)
<b>Choque</b>	4 (4.17%)
<b>Paro Cardíaco y/o Respiratorio</b>	2 (2.08%)
<b>Obstrucción Vía aérea</b>	1 (1.04%)
<b>Muerte</b>	1 (1.04%)
Complicaciones durante el manejo del EE con CZP IV detectados en la población de estudio. No se reportaron reacciones alérgicas ni muerte cerebral	

## Discusión

Hasta la fecha del presente trabajo las BZD son el pilar del manejo del EE<sup>51</sup> y entre ellas se considera que el mejor medicamento para el manejo de esta patología es el LZP según los estudios actuales<sup>5,7,8,18</sup>. Sus ventajas se sustentan principalmente en el rápido control de crisis y menor frecuencia de efectos adversos reportados, especialmente depresión respiratoria<sup>7,19</sup>. En Colombia no hay disponible LZP igual que en otros países de Latinoamérica, así como en algunas regiones de Europa y Asia<sup>21-25,75</sup>. Por lo tanto, se ha utilizado el CZP IV como alternativa por sus características farmacológicas, las cuales son similares a las del LZP IV<sup>16,17,50</sup>. Sin embargo la evidencia de este medicamento en el manejo del EE en pediatría es escasa<sup>63-65</sup>. Todo esto llevó a presentar este trabajo en el que se describió una cohorte pediátrica en el que se usó el CZP como manejo de primera línea (manejo inmediato) en EE de tipo motor (tipo A). El hecho que no se incluyeran EE no convulsivo (tipo B) radica en la dificultad diagnóstica de esta condición y el requerimiento frecuente de monitorización electroencefalográfica<sup>4</sup>.

Dentro de las características de la población estudiada se encontró que la mediana de edad de los pacientes fue de 4 años con una relación entre hombres y mujeres muy equilibrada, la mayoría de los pacientes tenía antecedente de epilepsia siendo la más frecuente la presencia de epilepsia focal sintomática - estructural. La crisis más frecuente detectada durante el EE fue semiológicamente de inicio focal a bilateral TC, hallazgo similar a otros estudios de cohorte epidemiológico<sup>76,77</sup>. Como desencadenante del EE, el más habitual fue la presencia de epilepsia refractaria, seguido de fiebre y fallas en la

administración de medicamentos (esto incluye niveles sanguíneos sub-terapéuticos de antiepilépticos). Es de destacar que en este estudio la presencia de problemas asociados a los medicamentos no sea la primera causa de EE dado que la presencia de niveles subterapéuticos de anticonvulsivantes se reportan hasta en un tercio de los pacientes que reciben medicación antiepiléptica de forma crónica<sup>45</sup>.

En cuanto a las pautas de administración de clonazepam se determinó de forma casi constante que la dosis empleada fue de 30 mcg/kg/dosis acorde a la literatura<sup>16,57</sup> con la cual se logró control de la crisis como manejo de primera línea en un 70.83%. Comparando con estudios previos el control de crisis es similar al 63% reportado en adultos con EE motor por Rantsch et al<sup>25</sup>. En la literatura en general el fracaso reportado con la primera línea llega a ser de hasta un 40%<sup>35</sup>.

Dentro del trabajo se planteó la hipótesis de que la efectividad del CZP podría ser influenciada por la grasa corporal total, este supuesto proviene de que el CZP tiene una liposolubilidad mayor que otras BDZ le permite penetrar rápidamente al SNC<sup>15,17</sup>. Para esto, se planteó un análisis de regresión y correlación bivariado en el cual se comparó el IMC contra el tiempo de control de crisis, el número de dosis de CZP requeridas y la dosis total de CZP necesaria. No se pudo determinar asociación entre estas dos variables, pero se debe advertir que el diseño de carácter retrospectivo de este estudio impide hacer conclusiones veraces al comparar dichas variables, por lo que estudios analíticos posteriores deberían ser considerados.

La complicación más frecuente reportada por el uso de CZP IV es la presencia de secreciones respiratorias en un 11.46%, seguido de insuficiencia ventilatoria aguda en un 7.29 %, y choque en un 4.17%. En la literatura los eventos adversos más reportados con el uso de CZP IV son somnolencia, ataxia, hipotonía, hipersecreción bronquial y sialorrea<sup>61,69-71</sup>. Con una frecuencia reportada que varía del 1 al 40%<sup>58,65,78</sup>. Con respecto a otras benzodiazepinas como el LZP, MDZ y DZP se reporta insuficiencia respiratoria aguda del 1-18% de los EE motores, siendo el LZP la BDZ que menos presenta este evento adverso<sup>19</sup>. En este trabajo se reportó 1 evento de muerte (1.04%) en un paciente con patología oncológica de base. Forero<sup>26</sup> previamente reporto en esta institución mortalidad de 2.4%<sup>26</sup> mientras la mortalidad reportada en la literatura general varía del 3 al 17%<sup>3,76,79</sup>. No se ha reportado letalidad atribuible a CZP en la literatura<sup>72</sup>.

El presente estudio cuenta con varias limitaciones propias de la metodología de diseño retrospectivo. La dificultad mayor que se encontró fue la medición de temporalidad precisa, por lo que se optó por el uso de intervalos de tiempo para facilitar la recolección de los datos. Además, existe un potencial subregistro de la información como por ejemplo los eventos adversos los cuales pueden ser menospreciados o ignorados. En cuanto a formulación como todo los antiepilépticos no existe limitación en el registro de la dosis y medicamentos utilizados, dado que es obligatorio dicho registro para la entrega de los medicamentos por farmacia. La determinación del tipo de crisis y la historia neurológica previa por lo general lo realizó el grupo institucional de neuropediatría dado que es constante la valoración por dicho servicio en los EE.

En este estudio no es posible comparar la efectividad del CZP contra otras BDZ pero se puede determinar que es una opción viable para el manejo del EE dado que el control de crisis con dosis única y los efectos adversos reportados son similares a los reportados en otras BDZ<sup>17,50</sup>. La principal complicación asociada al uso de CZP IV detectada en este trabajo fue el aumento de las secreciones respiratorias, que se cree que es una complicación sub-diagnosticada, dado que se considera que es condición infravalorada por el personal médico y la metodología del presente estudio limita su identificación.

Está pendiente la realización de un ensayo clínico aleatorizado en población pediátrica, especialmente porque está en debate la superioridad del LZP para el manejo del EE, como se reporta en el meta-análisis de McTague<sup>19</sup>, siendo el CZP una alternativa viable pero teórica desde el punto de vista farmacológico. Estamos atentos ante la publicación de los resultados del estudio realizado en Francia (LORACLOFT) [NCT01870024], que es un ensayo clínico aleatorizado en adultos donde se compara el clonazepam, con el lorazepam y el uso del mismo con fosfenitoína. Dependiendo de los resultados de dicho estudio en conjunto con este trabajo se podrían generar las bases para un futuro ensayo clínico aplicado en pediatría.

Como consideraciones finales podemos resaltar que hemos presentado las características terapéuticas del CZP IV en una cohorte de pacientes pediátricos. Inicialmente describiendo las características demográficas y clínicas, además de las relacionadas con el tratamiento

---

del CZP especialmente dosis y tiempo de control de crisis. Así como los eventos adversos relacionados con la aplicación del medicamento. Por lo cual se puede concluir que se han cumplido con los objetivos propuestos en este trabajo. Esperamos que los hallazgos descritos sean de utilidad para futuros trabajos de investigación clínica en aras de ofrecer diversas opciones terapéuticas para esta patología que es frecuente en el mundo.

## Conclusiones

Este estudio describió las características de una cohorte pediátrica en la que el CZP IV fue utilizado en el EE tipo A, logrando control de crisis en el 70.83% de los casos como único tratamiento. Además, en el 68.75% de los pacientes se logró control de crisis en los primeros 10 minutos de la administración del CZP IV. La presencia del aumento de secreciones respiratorias fue la principal complicación detectada en un 11.46%. Es necesario resaltar que la población de estudio tenía en su mayoría antecedente de epilepsia focal sintomática – estructural. Además de ser refractaria al manejo antiepiléptico en casi la mitad de los casos siendo la misma refractariedad al manejo el principal desencadenante del EE. Esperamos que otros grupos de investigación clínica tengan en cuenta nuestros resultados para realizar ensayos clínicos utilizando CZP en niños en aras de disponer de diversas alternativas para el manejo del EE.

## Bibliografía

- 1 Willmore LJ. Epilepsy emergencies: the first seizure and status epilepticus. *Neurology* 1998; **51**: S34-8.
- 2 Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; **40**: 120–2.
- 3 Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia* 2007; **48**: 1652–1663.
- 4 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S *et al.* A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; **56**: 1515–1523.
- 5 Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2016; **29**: 189–198.
- 6 Uscátegui Daccarett AM, Ramírez Sierra CL, Farfán Albarracín JD. Fisiopatología del Estado Epiléptico. In: Uscátegui Daccarett AM, Morales Fonseca NI (eds). *Orientación y manejo del estado epiléptico en niños*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina: Bogotá D.C, 2018, pp 41–52.
- 7 Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. In: Prasad M (ed). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2014 doi:10.1002/14651858.CD003723.pub3.
- 8 Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs* 2015; **75**: 1499–1521.

- 9 *Trinka E. Benzodiazepines used primarily for emergency treatment (diazepam, lorazepam, and midazolam). In: Shorvon SD, Perucca E, Engel Jr J, editors. Treatment of epilepsies. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2009. p. 470–84. .*
- 10 Friedman H, Ochs HR, Greenblatt DJ, Shader RI. Tissue distribution of diazepam and its metabolite desmethyldiazepam: a human autopsy study. *J Clin Pharmacol*; **25**: 613–5.
- 11 Ochs H, Busse J, Greenblatt D, Allen M. Entry of lorazepam into cerebrospinal fluid [letter]. *Br J Clin Pharmacol* 1980; **10**: 405–406.
- 12 Nishiyama T, Tamai H, Hanaoka K. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of midazolam after epidural administration in dogs. *Anesth Analg* 2003; **96**: 159–62, table of contents.
- 13 Sjövall S, Kanto J, Himberg J-J, Hovi-Viander M, Salo M. CSF penetration and pharmacokinetics of midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; **25**: 247–251.
- 14 Balk M, Hentschke H, Rudolph U, Antkowiak B, Drexler B. Differential depression of neuronal network activity by midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in cultured neocortical slices. *Sci Rep* 2017; **7**: 3503.
- 15 Parry GJG. Concentration of Clonazepam in Serum and Cerebrospinal Fluid of the Sheep. *Pharmacology* 1977; **15**: 318–323.
- 16 Browne TR. Clonazepam. A review of a new anticonvulsant drug. *Arch Neurol* 1976; **33**: 326–32.
- 17 Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013; **13**: 214–23.
- 18 Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohracher A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2016; **17**: 513–534.
- 19 McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**: CD001905.



- 20 Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA *et al.* Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia* 2015; **56**: 1275–1285.
- 21 Outin H. État de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte en situation d'urgence et en réanimation. *Presse Med* 2009; **38**: 1823–1831.
- 22 Clair B, Demeret S, Dupont S, Tazarourte K. Prise en charge de l'état de mal tonico-clonique généralisé : stratégies thérapeutiques. *Rev Neurol (Paris)* 2009; **165**: 366–372.
- 23 Debruyne D, Pailliet-Loilier M, Lelong-Boulouard V, Coquerel A, Bentué-Ferrer D, Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique du clonazépan. *Thérapie* 2010; **65**: 219–224.
- 24 Van Huffelen AC, Magnus O. De behandeling van de status epilepticus met clonazepam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; **120**: 1734–8.
- 25 Rantsch K, Walter U, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Treatment and course of different subtypes of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2013; **107**: 156–162.
- 26 Forero Sanchez FA. *Status epiléptico en niños, servicio de urgencias Hospital Universitario de la Misericordia: estudio descriptivo de 2 años con seguimiento a 6 meses e implementación de protocolo [tesis de grado]*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. 2007.
- 27 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; **58**: 531–542.
- 28 Gastaut H. *Dictionary of epilepsy, part 1 definitions*. Geneva: World Health Organization; 1973. .
- 29 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; **55**: 475–482.
- 30 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G *et al.*

- Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009; **51**: 1069–1077.
- 31 Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: a clinical and pathological study in epilepsy. *Am J Psychiatry* 1904; **60**: 645-698–7.
- 32 Commission on Terminology of the International League Against Epilepsy. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297-306.
- 33 Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999; **40 Suppl 1**: S3-8; discussion S21-2.
- 34 Furyk J, Ray R, Watt K, Dalziel SR, Oakely E, Mackay M *et al*. Consensus research priorities for paediatric status epilepticus: A Delphi study of health consumers, researchers and clinicians. *Seizure* 2018; **56**: 104–109.
- 35 Trinkka E, Kälviäinen R. 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. *Seizure* 2017; **44**: 65–73.
- 36 Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; **42**: 1212–8.
- 37 Berg AT, Millichap JJ. The 2010 Revised Classification of Seizures and Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2013; **19**: 571–597.
- 38 Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL *et al*. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016; **1**: 37–44.
- 39 Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? *Epilepsia* 2007; **48**: 35–38.
- 40 Koutroumanidis M. Comment on the recent ILAE special report on the definition and classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2016; **57**: 1199–1200.
- 41 Bien CG, Elger CE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential

- diagnoses. *Epileptic Disord* 2008; **10**: 3–7.
- 42 Kanazawa O, Sengoku A, Kawai I. Oculoclonic Status Epilepticus. *Epilepsia* 1989; **30**: 121–123.
- 43 Oono M, Uno H, Umesaki A, Nagatsuka K, Kinoshita M, Naritomi H. Severe and prolonged ictal paresis in an elderly patient. *Epilepsy Behav case reports* 2014; **2**: 105–7.
- 44 Uscátegui Daccarett AM, Morales Fonseca NI, Rozo Osorio JD, Patiño Moncayo ÁD. Etiología del Estado Epiléptico. In: Uscátegui Daccarett AM, Morales Fonseca NI (eds). *Orientación y Manejo del Estado Epiléptico en Niños*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina: Bogotá D.C, 2018, pp 33–39.
- 45 Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K *et al*. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006; **67**: 1542–1550.
- 46 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J *et al*. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; **16**: 48–61.
- 47 Uscátegui Daccarett AM, Rueda Rodríguez MC, Morales Fonseca NI. Tratamiento del Estado Epiléptico. In: Uscátegui Daccarett AM, Morales Fonseca NI (eds). *Orientación y manejo del estado epiléptico en niños*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina: Bogotá D.C, 2018, pp 117–138.
- 48 Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev* 2019; **41**: 359–366.
- 49 Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011; **52**: 53–56.
- 50 Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; **118**: 69–86.

- 
- 51 Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Guterman EL. Emergency Medical Services Protocols for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *JAMA* 2019; **321**: 1216.
- 52 Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2018; **39**: 659–671.
- 53 Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; **18**: 18.
- 54 Rylance GW, Poulton J, Cherry RC, Cullen RE. Plasma concentrations of clonazepam after single rectal administration. *Arch Dis Child* 1986; **61**: 186–8.
- 55 Nour SA, Abdelmalak NS, Naguib MJ, Rashed HM, Ibrahim AB. Intranasal brain-targeted clonazepam polymeric micelles for immediate control of status epilepticus: in vitro optimization, ex vivo determination of cytotoxicity, in vivo biodistribution and pharmacodynamics studies. *Drug Deliv* 2016; **23**: 3681–3695.
- 56 Troester MM, Hastriter E V., Ng Y-T. Dissolving Oral Clonazepam Wafers in the Acute Treatment of Prolonged Seizures. *J Child Neurol* 2010; **25**: 1468–1472.
- 57 Shangguan Y, Liao H, Wang X. Clonazepam in the treatment of status epilepticus. *Expert Rev Neurother* 2015; **15**: 733–740.
- 58 Singh AN, Le Morvan P. Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; **6**: 539–42.
- 59 Jensen PK, Abild K, Poulsen MN. Serum concentration of clonazepam after rectal administration. *Acta Neurol Scand* 1983; **68**: 417–420.
- 60 Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* 2003; **49**: 173–7.
- 61 Browne TR. Clonazepam: A review of a new anticonvulsant drug. *Arch Neurol* 1976; **33**: 326–32.
- 62 Treiman DM. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the

- management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989; **30 Suppl 2**: S4-10.
- 63 Gastaut H, Courjon J, Poiré R, Weber M. Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia* 1971; **12**: 197–214.
- 64 Congdon PJ, Forsythe WI. Intravenous Clonazepam in the Treatment of Status Epilepticus in Children. *Epilepsia* 1980; **21**: 97–102.
- 65 Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam in status epilepticus. *Clin Ther* 1981; **4**: 326–36.
- 66 Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S *et al.* Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 47–55.
- 67 Lee JW. Fruitful Futility: What We Learned From a Failed Clinical Trial of Out-of-Hospital Status Epilepticus Trial. *Epilepsy Curr* 2016; **16**: 147–9.
- 68 Schomer AC, Kapur J. The SAMUKeppra study in prehospital status epilepticus: lessons for future study. *Ann Transl Med* 2016; **4**: 468.
- 69 Martin D, Hirt H. Clinical Experience with Clonazepam (Rivotril) in the Treatment of Epilepsies in Infancy and Childhood. *Neuropediatrics* 1973; **4**: 245–266.
- 70 Roussounis SH, de Rudolf N. Clonazepam in the treatment of children with intractable seizures. *Dev Med Child Neurol* 1977; **19**: 326–34.
- 71 Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Clonazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1976; **12**: 321–361.
- 72 Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harv Rev Psychiatry* 2019; : 1.
- 73 Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Epilepsy Behav* 2016; **64**: 29–36.
- 74 Koubeissi M. Intravenous Clonazepam in Status Epilepticus. *Epilepsy Curr* 2016; **16**: 89–90.
- 75 Lee B, Asian Status Epilepticus Survey Group. Treatment gap for convulsive status epilepticus in resource-poor countries. *Epilepsia* 2018; **59**: 135–139.
- 76 DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L *et al.* A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; **46**: 1029–35.
- 77 Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; **368**: 222–229.
- 78 Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy* 2004; **24**: 1177–1185.
- 79 Tully I, Draper ES, Lamming CR, Mattison D, Thomas C, Martland T *et al.* Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE): A two-year multi-centre study. *Seizure* 2015; **29**: 153–161.