



Recibido: 2026-07-01

Aceptado: 2026-07-15

Publicado:2026-08-06

**Estado epiléptico refractario y superrefractario en el adulto: certeza,
consistencia y validez externa de la evidencia disponible**

**Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: certainty,
consistency and external validity of the available evidence**

Autores

Jimmy Yaguana Torres¹

Servicio de Neurocirugía, Hospital de
Especialidades Abel Gilbert Pontón, y
Clínica SurHospital

jimmy.yaguana@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-2743-5605>

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

Henry Friman Guillen²

nervio@nervio.com.mx

<https://orcid.org/0000-0002-0899-9088>

**Clínica SurHospital,
Guayaquil – Ecuador**

Hugo Joseph Behr Leyton³

hugo.behr01@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-1959-1789>

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

Pedro Andrés Agila Sánchez⁴

pedro.agila@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0002-6838-5878>

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil**

Guayaquil – Ecuador

Freddy Eduardo Chalén Orrala⁵

freddy.chalen@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0009-5515-1053>

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Guayaquil – Ecuador



Resumen

Aunque se utilizan desde hace décadas en la práctica clínica, la mayoría de las terapias de tercera línea para el estado epiléptico refractario y superrefractario sigue respaldada principalmente por estudios observacionales. En este campo, el principal problema ya no es la falta de alternativas terapéuticas, sino la baja certeza y la limitada validez externa de la evidencia disponible. El objetivo se centró en analizar críticamente la certeza, la consistencia y la validez externa de la evidencia que sustenta las estrategias diagnósticas y terapéuticas actuales para el estado epiléptico refractario (EER) y superrefractario (EESR) en adultos, así como su aplicabilidad en centros sin monitorización electroencefalográfica continua ni acceso a inmunoterapia. Se realizó una revisión narrativa con búsqueda estructurada y reproducible en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, con fecha de última búsqueda el 31 de julio de 2026. Se detallan las cadenas de búsqueda, los criterios de elegibilidad y el marco cualitativo utilizado para valorar la certeza de la evidencia. Se priorizaron ensayos aleatorizados, revisiones sistemáticas, documentos de consenso formal y cohortes con ajuste multivariable. La evidencia más sólida se limita al tratamiento de primera y segunda línea: los tres fármacos anticrisis de segunda línea muestran eficacia comparable, aunque cerca de la mitad de los pacientes no responde al fármaco recibido pese a la dosis plena. La validación externa de los criterios de Salzburgo muestra menor rendimiento diagnóstico que la cohorte de derivación, lo que exige cautela antes de inducir coma anestésico. Ninguna intervención de tercera línea cuenta con evidencia de certeza moderada o alta que demuestre mejoría del desenlace. En NORSE y FIRES criptogénicos, la recomendación práctica más relevante es iniciar inmunoterapia de primera línea dentro de las primeras 72 horas. El algoritmo terapéutico actual asume la disponibilidad de monitorización electroencefalográfica continua y de inmunoterapia, pero su validez externa en centros sin estos recursos no ha sido evaluada. La intervención modificable con mejor respaldo sigue siendo administrar de forma temprana y en dosis adecuada el tratamiento de primera y segunda línea.

Palabras clave: Estado Epiléptico; Electroencefalografía; Ketamina; Anestésicos Intravenosos; Dieta Cetogénica; Cuidados Críticos.

Abstrac

Although used in clinical practice for decades, most third-line therapies for refractory and super-refractory status epilepticus remain supported primarily by observational studies. In this field, the main issue is no longer a lack of therapeutic alternatives, but rather the low certainty and limited external validity of the available evidence. The objective was to critically analyze the certainty, consistency, and external validity of the evidence supporting current diagnostic and therapeutic strategies for refractory status epilepticus (RSE) and super-refractory status epilepticus (SRSE) in adults, as well as their applicability in centers lacking continuous electroencephalographic monitoring or access to immunotherapy. A narrative review was conducted using a structured and reproducible search strategy across PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, with the final search performed on July 31, 2026. Search strings, eligibility criteria, and the qualitative framework used to assess the certainty of the evidence are detailed. Priority was given to randomized trials, systematic reviews, formal consensus documents, and cohorts with multivariable adjustment. The most robust evidence is limited to first- and second-line treatment: the three second-line antiseizure medications show comparable efficacy, although approximately half of the patients do not respond to the drug administered despite receiving a full dose. External validation of the Salzburg criteria shows lower diagnostic performance than in the derivation cohort, warranting caution before inducing anesthetic coma. No third-line intervention is supported by moderate- or high-certainty evidence demonstrating improved outcomes. For cryptogenic NORSE and FIRES, the most relevant practical recommendation is to initiate first-line immunotherapy within the first 72 hours. The current therapeutic algorithm assumes the availability of continuous electroencephalographic monitoring and immunotherapy, yet its external validity in centers lacking these resources has not been evaluated. The best-supported modifiable intervention remains the early and adequately dosed administration of first- and second-line treatments.

Keywords: Status Epilepticus; Electroencephalography; Ketamine; Intravenous Anesthetics; Ketogenic Diet; Critical Care.

Introducción

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés, *International League Against Epilepsy*) define el estado epiléptico como una condición en la que fallan los mecanismos que normalmente terminan una crisis, o se activan procesos que favorecen crisis anormalmente prolongadas. Esta definición incorpora dos puntos temporales: t1, a partir del cual la crisis se considera prolongada, y t2, desde el cual aumenta el riesgo de consecuencias a largo plazo. Además, propone una clasificación en cuatro ejes — semiología, etiología, correlato electroencefalográfico y edad— que, pese a su utilidad conceptual, rara vez se aplica de manera explícita en la literatura clínica posterior (Trinka et al., 2015).

Durante las dos últimas décadas, el repertorio terapéutico para el EER y el EESR se ha ampliado de forma notable. Hoy incluye anestésicos intravenosos con distintos perfiles, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, terapias metabólicas, inmunomoduladores dirigidos y dispositivos de neuromodulación. Sin embargo, esta expansión no se ha acompañado de una mejora proporcional en la calidad de la evidencia. En consecuencia, el principal desafío ya no es la falta de alternativas terapéuticas, sino la baja certeza y la limitada validez externa de muchas de ellas.

Esa asimetría se refleja en las propias guías de práctica clínica. La comparación sistemática de los documentos internacionales muestra concordancia razonable en el manejo inicial y en la segunda línea, pero consistencia claramente menor cuando se aborda la refractariedad, en particular respecto del anestésico de elección, la profundidad de la sedación, la duración del coma terapéutico, los criterios de retirada y el papel de la inmunoterapia, la dieta cetogénica y los procedimientos invasivos (Migdady et al., 2022; Vignatelli et al., 2024).

Tres observaciones sustentan la orientación de esta revisión. En primer lugar, la evidencia sobre terapias de tercera línea proviene casi por completo de cohortes retrospectivas, donde la indicación del tratamiento depende de la gravedad clínica; por ello, la confusión por indicación forma parte del propio diseño y no desaparece con el ajuste estadístico. En segundo lugar, las cifras de rendimiento diagnóstico y eficacia se citan con frecuencia a partir de cohortes de derivación, sin contrastarlas con validaciones externas ni con estimaciones agrupadas, que en algunos casos ofrecen resultados diferentes. En tercer lugar, el algoritmo vigente presupone EEG continuo con interpretación ininterrumpida y acceso a

inmunoterapia; hasta ahora, ningún documento de consenso ha evaluado de forma específica si sus recomendaciones mantienen validez cuando esas condiciones no están disponibles (Vignatelli et al., 2024).

Esta revisión tiene como objetivo analizar críticamente la certeza, la consistencia y la validez externa de la evidencia que sustenta las estrategias diagnósticas y terapéuticas actuales para el EER y el EESR en adultos, incluida su aplicabilidad en centros sin EEG continuo ni inmunoterapia. No busca sustituir las guías de práctica clínica ni proponer un algoritmo nuevo. A diferencia de revisiones recientes que organizan el tema por línea de tratamiento u opción terapéutica (Rossetti, 2025; Trinká y Leiting, 2022), este trabajo ordena la evidencia según su nivel de certeza y sus condiciones de aplicabilidad, con énfasis explícito en los escenarios donde dichas condiciones no se cumplen.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa con búsqueda estructurada, redactada de acuerdo con los seis dominios del instrumento SANRA (Baethge et al., 2019). El trabajo no constituye una revisión sistemática: no se registró un protocolo previo, el cribado no se hizo por duplicado de forma independiente y no se aplicó una herramienta formal de riesgo de sesgo a cada estudio. Estas decisiones se reconocen como limitaciones en la sección 7. La revisión priorizó la evidencia con mayor relevancia para la toma de decisiones clínicas, por encima de una cobertura histórica exhaustiva.

Se consultaron PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. En PubMed se utilizó la siguiente estrategia: (*"Status Epilepticus"[Mesh] OR "status epilepticus"[tiab]*) AND (*refractory[tiab] OR "super-refractory"[tiab] OR superrefractory[tiab] OR NORSE[tiab] OR FIRES[tiab]*) AND (*therapy[sh] OR diagnosis[sh] OR ketamine[tiab] OR anesthetic[tiab] OR "ketogenic diet"[tiab] OR electroencephalograph*[tiab] OR immunotherapy[tiab]*)

La estrategia se adaptó después a la sintaxis de Scopus y Web of Science, combinando los mismos descriptores mediante los operadores booleanos AND y OR. También se revisaron las listas de referencias de los documentos incluidos. Fecha de la última búsqueda: 31 de julio de 2026.



Dentro de los criterios de elegibilidad

- Población: adultos de 18 años o más con EER o EESR. Se aceptaron estudios con umbral de inclusión desde los 15 años cuando la muestra era predominantemente adulta; esta situación se señala en el texto cuando corresponde. Se excluyeron la población pediátrica y el estado epiléptico postanóxico por sus diferencias en fisiopatología, pronóstico y umbral de intervención.
- Diseños incluidos: ensayos clínicos aleatorizados, estudios prospectivos de fase temprana sin restricción por tamaño muestral, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, consensos formales, guías de práctica clínica y cohortes observacionales con al menos 50 participantes o con ajuste multivariable declarado.
- Diseños excluidos: reportes de caso individuales y series sin denominador definido, salvo cuando constituían la única evidencia disponible sobre una intervención; en esos casos, la limitación se indica explícitamente.
- Idioma: inglés o español. No se aplicó restricción temporal para publicaciones definitorias; para datos de eficacia y seguridad se dio prioridad a los estudios de los últimos diez años.

La selección se realizó mediante revisión secuencial de títulos, resúmenes y textos completos por el equipo de autores, sin cribado por duplicado independiente. De cada estudio se extrajeron el diseño, el tamaño muestral, la definición de refractariedad, la intervención, el comparador, el desenlace principal y la estimación puntual con intervalo de confianza cuando estaba disponible. A cada afirmación principal se le asignó un nivel de certeza orientado por los dominios de GRADE (por sus siglas en inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*): riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

Resultados y discusión

Definiciones y clasificación

Los puntos temporales propuestos por la ILAE dependen de la semiología y no deben usarse de manera indistinta. Presentar solo los umbrales del estado tónico-clónico, como ocurre con frecuencia, puede trasladar indebidamente ese criterio a formas clínicas con perfiles de riesgo diferentes. El consenso internacional también precisa que NORSE (por sus siglas en inglés, *new-onset refractory status epilepticus*; estado epiléptico refractario de nueva aparición) describe una presentación clínica y no una etiología, mientras que FIRES (por sus siglas en inglés, *febrile infection-related epilepsy syndrome*; síndrome epiléptico relacionado con infección febril) corresponde a una de sus subcategorías, sin restricción por edad (Hirsch et al., 2018).

En la serie clínica de referencia, estas presentaciones afectan sobre todo a niños en edad escolar y adultos jóvenes, con frecuencia tras un periodo prodrómico de tipo infeccioso; las crisis suelen iniciarse de forma focal, bilateralizarse y progresar con rapidez hacia la superrefractoriedad. En adultos, cerca de la mitad de los casos permanece criptogénica, la encefalitis autoinmune es la causa identificable más frecuente y la mortalidad a corto plazo se ha situado entre el 12 % y el 27 %, con discapacidad neurológica y epilepsia persistente entre los supervivientes (Sculier y Gaspard, 2019).

Diagnóstico electroencefalográfico

Los criterios de Salzburgo se validaron inicialmente en una cohorte retrospectiva de tres centros, usando como estándar de referencia el juicio de expertos. En ese estudio alcanzaron una sensibilidad de 97,7 % (IC 95 % 87,9–99,6), especificidad de 89,6 % (80,8–94,6), valor predictivo positivo de 84,0 %, exactitud diagnóstica global de 92,5 % y concordancia interobservador casi perfecta (κ 0,87) (Leitinger et al., 2016). Sin embargo, una validación prospectiva independiente en 469 pacientes consecutivos remitidos a electroencefalograma por sospecha explícita o implícita de estado epiléptico no convulsivo, con una prevalencia del 11 % según el estándar de referencia, mostró un rendimiento distinto: sensibilidad de 94 % (IC 95 % 92–96), especificidad de 77 % (73–81), valor predictivo positivo de 34 % (30–39), valor predictivo negativo de 99 % (98–100) y concordancia interobservador moderada (κ 0,55; IC 95 % 0,48–0,61). Los falsos positivos correspondieron a crisis seriadas, descargas rítmicas y

periódicas inducidas por estímulo (SIRPIDs, por sus siglas en inglés, *stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges*), encefalopatías y estados postictales, por lo que los autores concluyeron que los criterios requieren refinamiento antes de aplicarse de forma sistemática (Ulvin et al., 2024). Esa cohorte incluyó pacientes desde los 15 años, una desviación menor respecto del criterio de edad adoptado en esta revisión.

Estos descensos no obedecen al mismo mecanismo y conviene analizarlos por separado. La reducción del valor predictivo positivo, de 84,0 % a 34 %, se explica en gran medida por la baja prevalencia: cuando solo el 11 % de la población evaluada tiene estado epiléptico no convulsivo, la mayoría de los registros que cumplen criterios pertenece a pacientes sin la condición, aunque la especificidad se mantenga razonable. En cambio, la caída de la especificidad, de 89,6 % a 77 %, no depende de la prevalencia, sino del espectro de pacientes evaluados, del estándar de referencia y de la reproducibilidad en la aplicación de los criterios, que pasó de casi perfecta a moderada. La implicación clínica es clara: si el diagnóstico puede conducir a inducir coma anestésico, el cumplimiento aislado de criterios electroencefalográficos no debería bastar para justificar esa decisión sin integración clínica. Por el contrario, el valor predictivo negativo de 99 % respalda su utilidad para descartar la condición.

La terminología estandarizada de la ACNS (por sus siglas en inglés, *American Clinical Neurophysiology Society*) ofrece el vocabulario descriptivo para los patrones rítmicos y periódicos, y define de manera operativa el continuo ictal-interictal. En este continuo, un patrón no cumple criterios definitivos de crisis electroencefalográfica, pero tampoco permite descartar su naturaleza ictal (Hirsch et al., 2021). Un ensayo diagnóstico con fármacos anticrisis (FAC) intravenosos puede ayudar a resolver esa ambigüedad, siempre que se diferencie la mejoría del trazado; que puede observarse con cualquier sedante, de la mejoría clínica concomitante, que es el elemento decisivo (Leitinger et al., 2023).

La electroencefalografía cuantitativa permite resumir registros prolongados, reconocer tendencias y facilitar la detección de recurrencias durante los cambios de tratamiento o la reducción de anestésicos, pero su rendimiento disminuye ante artefactos, patrones periódicos y cambios inducidos por sedación. Por ello, no reemplaza la revisión del trazado convencional por personal entrenado en neurofisiología crítica (Alkhachroum et al., 2022). De forma similar, las alteraciones peri-ictales en resonancia magnética; restricciones de difusión y cambios

corticales, hipocampales, talámicos o cerebelosos en secuencias T2/FLAIR, se asocian con mayor gravedad y mortalidad, pero no son específicas y deben diferenciarse de lesiones isquémicas, inflamatorias e infecciosas (Bonduelle et al., 2023).

Tratamiento de primera y segunda línea

La intervención modificable con mejor respaldo sigue siendo administrar de forma temprana una benzodiacepina en dosis adecuada, tal como establece la guía de la American Epilepsy Society (Glauser et al., 2016). El ensayo RAMPART (por sus siglas en inglés, *Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial*) demostró que el midazolam intramuscular no fue inferior al lorazepam intravenoso en el contexto prehospitalario (Silbergleit et al., 2012). Aun así, la infradosificación de benzodiacepinas continúa siendo frecuente. En el análisis del tratamiento previo a la aleatorización del ensayo ESETT (por sus siglas en inglés, *Established Status Epilepticus Treatment Trial*), la primera dosis fue menor que la recomendada por las guías en el 76 % de las administraciones de midazolam y en el 81 % de las de lorazepam; además, predominó el uso de dosis fraccionadas repetidas en lugar de una dosis plena inicial (Sathe et al., 2021). Este hallazgo debe interpretarse con cautela: en esa población, ya refractaria a benzodiacepinas, una dosis inicial o acumulada mayor no se asoció con mejor respuesta al fármaco de segunda línea. Por tanto, la infradosificación está bien documentada como práctica frecuente y corregible, aunque su papel causal en la refractariedad no ha sido demostrado.

El ensayo ESETT comparó levetiracetam, fosfenitoína y valproato en pacientes con estado epiléptico convulsivo establecido resistente a benzodiacepinas, mediante un diseño bayesiano, aleatorizado, doble ciego y adaptativo a la respuesta. El estudio se detuvo en el análisis intermedio porque cumplió el criterio predefinido de futilidad (Kapur et al., 2019), y el análisis posterior por grupos de edad tampoco encontró diferencias relevantes entre los tres fármacos (Chamberlain et al., 2020). Las tasas de éxito a 60 minutos fueron de 47 %, 45 % y 46 %, respectivamente. La lectura clínica central no es que estas opciones sean “igualmente eficaces” en sentido amplio, sino que ninguna supera con claridad a las demás y que entre el 53 % y el 55 % de los pacientes no responde al fármaco asignado, incluso cuando se administra en dosis plena. Conviene precisar que esa cifra corresponde a la tasa de fracaso de cada brazo por separado y no a la proporción de pacientes que fracasaría con los tres fármacos, ya que el ensayo no incluyó un diseño cruzado. En consecuencia, la elección entre ellos debería basarse sobre

todo en comorbilidades, interacciones farmacológicas y perfil de seguridad, más que en una expectativa diferencial de eficacia.

Anestésicos intravenosos continuos

La revisión sistemática más amplia sobre anestésicos intravenosos continuos en EER evaluó la relación entre el agente inicial, el fracaso terapéutico, los eventos adversos y la mortalidad, incorporando como covariables la etiología, el tipo de monitorización y el objetivo terapéutico (Au et al., 2024). Toda la evidencia incluida fue observacional. Hasta la fecha, no existen ensayos aleatorizados con potencia suficiente que comparen directamente los distintos anestésicos en esta indicación; por ello, no se ha demostrado la superioridad de un agente sobre otro.

El objetivo de titulación anestésica tampoco está resuelto. Las cohortes que han analizado la brote-supresión inducida y la escalada de dosis no han mostrado un beneficio clínico consistente frente al cese de la actividad epiléptica como meta terapéutica (Fisch et al., 2023, 2024). En ausencia de evidencia aleatorizada, la postura más prudente es titular el tratamiento hasta lograr el cese electrográfico y reservar la brote-supresión para los casos en que ese objetivo fracase, en lugar de adoptarla como meta inicial.

El perfil de daño está mejor descrito que el beneficio. En una cohorte de cuidados intensivos, las infecciones fueron más frecuentes en quienes recibieron anestésicos intravenosos que en quienes no los recibieron (43 % frente a 11 %), y el riesgo relativo de muerte fue de 2,88 (IC 95 % 1,45–5,73), incluso tras ajustar por duración y gravedad del estado epiléptico y por condiciones médicas críticas (Sutter et al., 2014).. A ello se añaden la hipotensión dependiente de vasopresores, la inmovilidad prolongada, el íleo, las alteraciones metabólicas y la confusión que la sedación sostenida introduce en la evaluación neurológica. Sin embargo, esta asociación no debe interpretarse como causal: los anestésicos se indican precisamente en los pacientes más graves, por lo que la confusión por indicación es inherente al diseño. La conclusión razonable no es evitar estos fármacos cuando están indicados, sino evitar asumir que una estrategia más agresiva mejora el desenlace. El síndrome de infusión por propofol representa un límite adicional de seguridad en esta población (Iyer et al., 2009).

3.5. Ketamina

El uso de ketamina se apoya en un fundamento fisiopatológico coherente. Durante la actividad epiléptica prolongada se produce internalización de receptores GABA-A y aumenta la señalización glutamatérgica, lo que ayuda a explicar la pérdida progresiva de respuesta a los agentes gabaérgicos. En ese contexto, el antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato ofrece una justificación mecanística plausible. Sin embargo, esa plausibilidad biológica todavía no se ha traducido en evidencia clínica sólida.

La evidencia disponible sigue siendo exclusivamente observacional. Una serie retrospectiva de adultos tratados con S-ketamina comunicó resolución del estado epiléptico en cerca del 64 % de los casos, sin eventos adversos graves atribuibles directamente al fármaco (Höfler et al., 2016). En una cohorte retrospectiva de 68 pacientes con EESR, la infusión se asoció con disminución de la carga de crisis, sobre todo durante las primeras 24 horas, sin incrementos clínicamente relevantes de la presión intracraneal con dosis elevadas y con menor requerimiento de vasopresores; los propios autores clasificaron la evidencia como de nivel IV (Alkhachroum et al., 2020). Estos estudios carecen de grupo comparador y la ketamina suele administrarse de forma simultánea con otros FAC y anestésicos. Un registro prospectivo sugiere que la respuesta podría ser menor cuando el inicio del fármaco es tardío, tras varios días de actividad epiléptica y múltiples tratamientos (Caranzano et al., 2022), mientras que una revisión sistemática posterior mantiene la conclusión de certeza baja (Yan et al., 2024). Además, en la síntesis agrupada más amplia disponible, el uso reportado de ketamina no se asoció con el desenlace (Cornwall et al., 2023).

Por tanto, la conclusión más equilibrada es que la ketamina puede considerarse una alternativa razonable en pacientes con inestabilidad hemodinámica, especialmente cuando los agentes gabaérgicos agravan la hipotensión. Su posible impacto sobre el desenlace funcional o la supervivencia, sin embargo, permanece incierto, y ningún ensayo ha determinado la dosis óptima ni el momento preciso de administración.

Inmunoterapia en NORSE y FIRES

El estudio etiológico no debe subordinarse a la escalada farmacológica. La neuroimagen, el análisis del líquido cefalorraquídeo, las pruebas microbiológicas, los estudios metabólicos y toxicológicos, la determinación de anticuerpos neuronales y, en casos seleccionados, la evaluación genética o la búsqueda de neoplasia oculta forman parte del abordaje simultáneo,

porque el control sintomático de las crisis resulta insuficiente mientras persiste el mecanismo desencadenante (Rossetti, 2025).

Una vez descartadas causas estructurales, tóxicas y metabólicas, el consenso internacional recomienda iniciar inmunoterapia de primera línea; corticoides, inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático, dentro de las primeras 72 horas desde el inicio del estado epiléptico, sin esperar los resultados de anticuerpos. Si la respuesta es insuficiente, la inmunoterapia de segunda línea y la dieta cetogénica deberían iniciarse durante la primera semana. En casos criptogénicos sin rasgos clínicos de encefalitis autoinmune, se proponen antagonistas de la interleucina-1 o de la interleucina-6; cuando existen anticuerpos patogénicos identificados o sospechados, se recomienda rituximab o el protocolo específico correspondiente. Hasta ahora, no hay ensayos comparativos que permitan preferir una agente anticitocina sobre otro (Wickström et al., 2022a, 2022b).

La ventana de 72 horas es, al mismo tiempo, la recomendación con mayor impacto práctico del consenso y una de las más difíciles de aplicar en centros donde el estudio etiológico se retrasa. Conviene subrayar que su respaldo proviene de un consenso formal de expertos, no de evidencia experimental directa; por ello, debe comunicarse como una recomendación basada en consenso y no como una conclusión derivada de ensayos clínicos.

Terapias metabólicas y neuromodulación

El estudio multicéntrico de fase I/II sobre dieta cetogénica en adultos con EESR mostró que esta intervención puede implementarse en cuidados neurocríticos: de 15 pacientes inscritos, 14 alcanzaron cetosis y 11 presentaron resolución del estado epiléptico, cifra que corresponde al 79 % del subgrupo que alcanzó el biomarcador esperado de la intervención (Cervenka et al., 2017). Esa proporción no debe interpretarse como una estimación directa de eficacia, ya que excluye del denominador a quienes no lograron la cetosis. La experiencia acumulada en NORSE y FIRES es coherente en cuanto a factibilidad, pero no demuestra eficacia clínica, y persisten diferencias importantes entre protocolos y en el momento óptimo de inicio (Nabbout et al., 2023).

La estimulación del nervio vago (VNS, por sus siglas en inglés, *vagus nerve stimulation*) y la neuroestimulación responsiva (RNS, por sus siglas en inglés, *responsive neurostimulation*) se apoyan principalmente en reportes de caso y series pequeñas, reunidos en revisiones sistemáticas. La revisión de casos publicados de VNS comunicó interrupción del estado

epiléptico en cerca del 74 % de los pacientes, con diferencias importantes en el momento de implantación, los parámetros de estimulación y los tratamientos concomitantes (Dibué-Adjei et al., 2019); la serie disponible de RNS describe detección y estimulación del foco con reducción progresiva de la actividad electrográfica y seguridad aceptable, pero exige localización precisa, neurocirugía y recursos altamente especializados (Ernst et al., 2024). En este tipo de evidencia, el sesgo de publicación es difícil de evitar, porque los casos sin respuesta tienen menor probabilidad de publicarse. Por ello, las proporciones agrupadas no representan estimaciones poblacionales y no deberían citarse como si lo fueran.

La síntesis agrupada más amplia disponible en EESR no anóxico reunió 1200 pacientes procedentes de 95 artículos y 30 resúmenes de congreso, incluidos reportes de caso. En ese análisis, el uso comunicado de ketamina, fenobarbital, otros barbitúricos, VNS o dieta cetogénica no se asoció con el desenlace. La misma revisión encontró que los tratamientos muy prolongados se relacionaron con menor mortalidad y mayor probabilidad de cese del EESR, pero también con mayor riesgo de discapacidad moderada a grave; además, los factores pronósticos clásicos —edad y etiología— no se asociaron con la mortalidad hospitalaria (Cornwall et al., 2023). Estos hallazgos deben interpretarse con cautela, porque la asignación de terapias de rescate a pacientes más jóvenes y sin factores pronósticos adversos limita cualquier lectura causal. Además, la inclusión de diseños excluidos por los criterios de elegibilidad de esta revisión obliga a entender la ausencia de asociación como una limitación del dato agregado, no como evidencia de ausencia de efecto.

Pronóstico

Los instrumentos pronósticos disponibles; STESS (por sus siglas en inglés, *Status Epilepticus Severity Score*; Rossetti et al., 2008) y EMSE (por sus siglas en inglés, *Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus*; Leitingner et al., 2015), fueron diseñados para orientar la agresividad terapéutica inicial y cuentan con validación externa. Sin embargo, su rendimiento no es suficiente para justificar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico en un paciente individual.

El desenlace tampoco se agota en el cese de las crisis. El estado epiléptico prolongado puede asociarse con atrofia cerebral, deterioro cognitivo, trastornos conductuales, epilepsia farmacorresistente, pérdida de autonomía y necesidad de rehabilitación prolongada, a lo que se suman las complicaciones sistémicas de la estancia en cuidados intensivos y de la exposición

sostenida a sedantes y ventilación mecánica (Raičević et al., 2023). Aun así, la duración del estado epiléptico y el número de tratamientos administrados no deberían usarse de forma aislada como argumentos de futilidad: se han descrito recuperaciones funcionales favorables incluso después de episodios prolongados, sobre todo en pacientes jóvenes con etiologías potencialmente tratables. Por ello, el pronóstico debe comunicarse con cautela y reevaluarse de manera iterativa (Rossetti, 2025; Trinká y Leitingger, 2022).

Afirmaciones con respaldo consistente

Tres afirmaciones cuentan con respaldo consistente en ensayos clínicos aleatorizados: el midazolam intramuscular no es inferior al lorazepam intravenoso en el ámbito prehospitalario; levetiracetam, fosfenitoína y valproato muestran una eficacia comparable en el estado epiléptico establecido resistente a benzodiacepinas; y entre el 53 % y el 55 % de los pacientes no responde al fármaco de segunda línea recibido, aun cuando se administra en dosis plena. Estas conclusiones se limitan a las líneas de tratamiento primera y segunda, y no deberían extrapolarse a las intervenciones de tercera línea.

Afirmaciones con respaldo intermedio

Algunas afirmaciones tienen un respaldo intermedio. El descenso del rendimiento de los criterios de Salzburgo fuera de su cohorte de derivación se basa en una validación prospectiva independiente y puede considerarse evidencia de certeza moderada. En cambio, la recomendación de iniciar inmunoterapia de primera línea dentro de las primeras 72 horas en NORSE y FIRES criptogénicos procede de un proceso Delphi internacional amplio; por ello, debe citarse como consenso formal de expertos y no como evidencia experimental.

Afirmaciones sin respaldo suficiente

Otras afirmaciones siguen sin respaldo suficiente. No se ha demostrado la superioridad de un anestésico sobre otro, el beneficio de usar la brote-supresión como objetivo inicial, ni el efecto de la ketamina, la dieta cetogénica, la VNS o la RNS sobre el pronóstico. En varios de estos casos, la síntesis agrupada disponible no mostró asociación con el desenlace; esto no prueba ausencia de efecto, sino que la evidencia actual no permite establecerlo. Tampoco se ha evaluado la validez externa del algoritmo completo en centros sin EEG continuo.

Figura 1. Mapa de certeza de la evidencia por afirmación

Certeza	Afirmación	Base de la evidencia
■ ■ ■ ■ ■ Alta	Benzodiacepina temprana en dosis plena (IM no inferior a IV)	ECA
■ ■ ■ ■ ■ Alta	Equivalencia de levetiracetam, fosfenitoina y valproato	ECA
■ ■ ■ ■ ■ Alta	Más de la mitad no responde a la 2.ª línea en dosis plena	ECA
■ ■ ■ ■ □ Moderada	Menor especificidad de los criterios de Salzburgo fuera de la cohorte de derivación	Validación prospectiva independiente
■ ■ ■ ■ □ Consenso	Inmunoterapia de 1.ª línea < 72 h en NORSE/FIRES criptogénico	Consenso Delphi formal
■ ■ ■ □ □ Baja	Superioridad de un agente anestésico sobre otro	Revisión sistemática de observacionales
■ ■ □ □ □ Muy baja	Beneficio de la brote-supresión como objetivo inicial	Cohortes con confusión por indicación
■ ■ □ □ □ Muy baja	Beneficio de la ketamina sobre el desenlace en EESR	Series retrospectivas; sin asociación agrupada
■ ■ □ □ □ Muy baja	Beneficio de la dieta cetogénica, VNS o RNS sobre el desenlace	Series con sesgo de publicación estructural
□ □ □ □ □ Sin evidencia	Validez externa en centros sin EEG continuo	No evaluada

Escala cualitativa orientada por los dominios GRADE (riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación). El sombreado rayado indica consenso formal de expertos, no evidencia experimental.

Nota. EESR: estado epiléptico superrefractario; VNS: estimulación del nervio vago; RNS: neuroestimulación responsiva; EEG: electroencefalografía. Elaboración propia. Los niveles se asignaron con la siguiente regla: certeza alta, ensayos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo y resultados consistentes entre estudios; certeza moderada, validación externa prospectiva independiente única o recomendación derivada de un proceso de consenso formal estructurado; certeza baja, evidencia observacional con confusión por indicación estructural, o síntesis de series sin grupo comparador. La escala es cualitativa y no sustituye una evaluación GRADE formal con tablas de resumen de hallazgos.

Aplicabilidad en centros sin EEG continuo ni acceso a inmunoterapia

Las recomendaciones resumidas en las secciones 3.2 a 3.7 asumen tres condiciones de base: disponibilidad de EEG continuo con interpretación ininterrumpida, capacidad para realizar un estudio etiológico rápido; incluida la determinación de anticuerpos neuronales, y acceso a inmunoterapia de segunda línea. Sin embargo, ninguno de los consensos ni de las guías comparadas por Vignatelli et al. (2024) ofrece alternativas explícitas para los escenarios en los que estas condiciones no están presentes.

Las implicaciones prácticas son relevantes. Sin EEG continuo, no es posible aplicar los criterios de Salzburgo de forma seriada, titular anestésicos hacia un objetivo electrográfico ni detectar recurrencias durante la retirada del coma terapéutico. En otras palabras, el algoritmo de tercera línea no puede ejecutarse tal como está formulado, y su relación riesgo-beneficio en estas circunstancias sigue sin conocerse. En cambio, la ventana de 72 horas para inmunoterapia de

primera línea puede mantenerse en muchos centros, porque los corticoides y la inmunoglobulina intravenosa suelen estar disponibles; lo que con frecuencia no resulta viable es la escalada recomendada durante la primera semana hacia agentes anticitocinas u otras terapias de segunda línea.

De este análisis se desprenden tres prioridades concretas para los centros con recursos limitados. La primera es confirmar que el tratamiento de primera y segunda línea se administró en dosis plena antes de clasificar un caso como refractario, ya que se trata de la intervención modificable con mejor respaldo y menor dependencia tecnológica. La segunda es definir criterios explícitos de transferencia a un centro con EEG continuo antes de iniciar coma anestésico. La tercera es registrar de forma prospectiva los desenlaces locales, porque la validez externa de las estimaciones internacionales en estos contextos aún no ha sido evaluada.

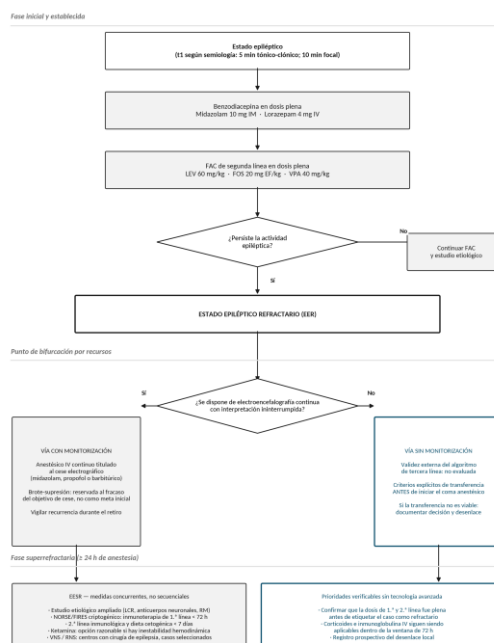
Implicaciones clínicas

La intervención accionable con mejor respaldo sigue siendo administrar de manera temprana una benzodiacepina y un FAC de segunda línea en dosis plena. Antes de considerar que un caso es refractario, conviene confirmar que ambos tratamientos se aplicaron en la dosis correcta. Esta verificación es especialmente importante porque la infradosificación es la desviación documentada con mayor frecuencia y también la más sencilla de corregir, aunque su contribución causal a la refractariedad no esté demostrada (Sathe et al., 2021). El EEG continuo debería entenderse como un requisito para aplicar la mayoría de las recomendaciones de tercera línea, no como un recurso opcional de monitorización. Cuando no está disponible, la decisión más coherente es definir criterios explícitos de transferencia a un centro con esa capacidad antes de iniciar coma anestésico.

En el EESR, las medidas de rescate deberían considerarse de forma concurrente y no estrictamente secuencial. Al mismo tiempo, el estudio etiológico no debe quedar relegado por la escalada farmacológica: controlar las crisis es insuficiente si persiste el mecanismo que las desencadena. En NORSE y FIRES criptogénicos, la recomendación con mayor impacto práctico es iniciar inmunoterapia de primera línea dentro de las primeras 72 horas, ya que su retraso puede condicionar la trayectoria clínica posterior. La comunicación del pronóstico debe reconocer de forma explícita la incertidumbre. Ni la duración del episodio ni el número de tratamientos utilizados bastan, por sí solos, para justificar decisiones de limitación terapéutica.

Ruta diagnóstico-terapéutica del estado epiléptico refractario y superrefractario del adulto

Figura 2. Ruta diagnóstico-terapéutica del estado epiléptico refractario y superrefractario del adulto, con bifurcación explícita según disponibilidad de monitorización electroencefalográfica continua.



Nota. FAC: fármacos anticrisis; LEV: levetiracetam; FOS: fosfenitoína; VPA: valproato; EER: estado epiléptico refractario; EESR: estado epiléptico superrefractario; VNS (por sus siglas en inglés, *vagus nerve stimulation*): estimulación del nervio vago; RNS (por sus siglas en inglés, *responsive neurostimulation*): neuroestimulación responsiva; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

Limitaciones

Esta revisión tiene un diseño narrativo y no sistemático. No se registró un protocolo previo, el cribado no se realizó por duplicado de forma independiente y no se aplicó una herramienta formal de riesgo de sesgo a cada estudio incluido. El alcance también fue deliberadamente limitado. La revisión se centró en población adulta y excluyó el estado epiléptico postanóxico, aunque este representa una proporción importante de los casos refractarios en cuidados intensivos y requiere un abordaje diferente. Tampoco se analizaron situaciones específicas como embarazo, insuficiencia hepática o renal grave, ni la epidemiología regional del estado epiléptico.



Conclusiones

- El manejo actual del estado epiléptico refractario y superrefractario sigue apoyándose, en buena medida, en evidencia observacional. Esto limita la posibilidad de establecer relaciones causales, sobre todo porque la indicación de las terapias de tercera línea suele depender de la gravedad clínica del paciente.
- La evidencia de certeza moderada o alta se concentra en el tratamiento de primera y segunda línea, y en la disminución del rendimiento diagnóstico de los criterios electroencefalográficos cuando se aplican fuera de su cohorte de derivación. En cambio, ninguna intervención de tercera línea cuenta todavía con respaldo suficiente para afirmar que mejora el desenlace clínico.
- Por ello, la prioridad no debería ser producir nuevas síntesis narrativas sobre las mismas intervenciones, sino generar evidencia comparativa. Se necesitan ensayos pragmáticos sobre el objetivo de titulación anestésica y el momento de inicio de la ketamina, además de estudios que evalúen la validez externa de las recomendaciones actuales en entornos con recursos limitados.



Referencias Bibliográficas

- Alkhachroum, A., Der-Nigoghossian, C. A., Mathews, E., Massad, N., Letchinger, R., Doyle, K., Chiu, W.-T., Kromm, J., Rubinos, C., Velazquez, A., Roh, D., Agarwal, S., Park, S., Connolly, E. S., y Claassen, J. (2020). Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology*, 95(16), e2286–e2294. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010611>
- Alkhachroum, A., Ganesan, S. L., Koren, J. P., Kromm, J., Massad, N., Reyes, R. A., Miller, M. C., Roh, D., Agarwal, S., Park, S., Connolly, E. S., y Claassen, J. (2022). Quantitative EEG-based seizure estimation in super-refractory status epilepticus. *Neurocritical Care*, 36(3), 897–904. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01395-x>
- Au, Y. K., Kananeh, M. F., Rahangdale, R., Moore, T. E., Panza, G. A., Gaspard, N., Hirsch, L. J., Fernandez, A., y Shah, S. O. (2024). Treatment of refractory status epilepticus with continuous intravenous anesthetic drugs: A systematic review. *JAMA Neurology*, 81(5), 534–548. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0108>
- Baethge, C., Goldbeck-Wood, S., y Mertens, S. (2019). SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*, 4, 5. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
- Bonduelle, T., Ollivier, M., Trin, K., Thomas, B., Daubigney, A., Michel, V., Aupy, J., y Marchal, C. (2023). Association of peri-ictal MRI abnormalities with mortality, antiseizure medication refractoriness, and morbidity in status epilepticus. *Neurology*, 100(9), e943–e953. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000201599>
- Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., Alldredge, B., Bleck, T. P., Glauser, T., LaRoche, S. M., Riviello, J. J., Shutter, L., Sperling, M. R., Treiman, D. M., y Vespa, P. M. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care*, 17(1), 3–23. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9695-z>
- Caranzano, L., Novy, J., y Rossetti, A. O. (2022). Ketamine in adult super-refractory status epilepticus: Efficacy analysis on a prospective registry. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(6), 737–742. <https://doi.org/10.1111/ane.13610>



- Cervenka, M. C., Hocker, S., Koenig, M., Bar, B., Henry-Barron, B., Kossoff, E. H., Hartman, A. L., Probasco, J. C., Benavides, D. R., Venkatesan, A., Hagen, E. C., Dittrich, D., Stern, T., Radzik, B., Depew, M., Caserta, F. M., Nyquist, P., Kaplan, P. W., y Geocadin, R. G. (2017). Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*, 88(10), 938–943. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003690>
- Chamberlain, J. M., Kapur, J., Shinnar, S., Elm, J., Holsti, M., Babcock, L., Rogers, A., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Bleck, T. P., Conwit, R., Meinzer, C., Cock, H., Fountain, N. B., Underwood, E., Connor, J. T., y Silbergleit, R. (2020). Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): A double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10231), 1217–1224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30611-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30611-5)
- Cornwall, C. D., Krøigård, T., Kristensen, J. S. S., Callesen, H. E., y Beier, C. P. (2023). Outcomes and treatment approaches for super-refractory status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*, 80(9), 959–968. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2407>
- Dibué-Adjei, M., Brigo, F., Yamamoto, T., Vonck, K., y Trinka, E. (2019). Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus: A systematic review. *Brain Stimulation*, 12(5), 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.011>
- Ernst, L. D., Raslan, A. M., Wabulya, A., Yang, C., Ali, I., Datta, P., Elliott, C., Hasulak, N., Tcheng, T., y Spencer, D. C. (2024). Responsive neurostimulation as a treatment for super-refractory focal status epilepticus: A systematic review and case series. *Journal of Neurosurgery*, 140(1), 201–209. <https://doi.org/10.3171/2023.4.JNS23367>
- Fisch, U., Jünger, A. L., Baumann, S. M., Semmlack, S., De Marchis, G. M., Hunziker, S., Rüegg, S., Marsch, S., Kaplan, P. W., y Sutter, R. (2023). Association between induced burst suppression and clinical outcomes in patients with refractory status epilepticus: A 9-year cohort study. *Neurology*, 100(19), e1955–e1966. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207129>
- Fisch, U., Jünger, A. L., Baumann, S. M., Semmlack, S., De Marchis, G. M., Rüegg, S. J., Hunziker, S., Marsch, S., Kaplan, P. W., y Sutter, R. (2024). Association between dose



escalation of anesthetics and outcomes in patients with refractory status epilepticus. *Neurology*, 102(2), e207995. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207995>

Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., Bare, M., Bleck, T., Dodson, W. E., Garrity, L., Jagoda, A., Lowenstein, D., Pellock, J., Riviello, J., Sloan, E., y Treiman, D. M. (2016). Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults—Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 16(1), 48–61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>

Hirsch, L. J., Fong, M. W. K., Leitinger, M., LaRoche, S. M., Beniczky, S., Abend, N. S., Lee, J. W., Wusthoff, C. J., Hahn, C. D., Westover, M. B., Gerard, E. E., Herman, S. T., Haider, H. A., Osman, G., Rodriguez-Ruiz, A., Maciel, C. B., Gilmore, E. J., Fernandez, A., Rosenthal, E. S., ... Gaspard, N. (2021). American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 38(1), 1–29. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>

Hirsch, L. J., Gaspard, N., van Baalen, A., Nabbout, R., Demeret, S., Loddenkemper, T., Navarro, V., Specchio, N., Lagae, L., Rossetti, A. O., Hocker, S., Gofton, T. E., Abend, N. S., Gilmore, E. J., Hahn, C., Khosravani, H., Rosenow, F., y Trinka, E. (2018). Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 59(4), 739–744. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>

Höfler, J., Rohrer, A., Kalss, G., Zimmermann, G., Dobesberger, J., Pilz, G., Leitinger, M., Kuchukhidze, G., Butz, K., Taylor, A., Novak, H., y Trinka, E. (2016). (S)-Ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus: A retrospective study. *CNS Drugs*, 30(9), 869–876. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0371-2>

Iyer, V. N., Hoel, R., y Rabinstein, A. A. (2009). Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience. *Critical Care Medicine*, 37(12), 3024–3030. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b08ac7>

Kapur, J., Elm, J., Chamberlain, J. M., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Shinnar, S., Conwit, R., Meinzer, C., Cock, H., Fountain, N., Connor, J. T., y Silbergleit, R. (2019).



- Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*, 381(22), 2103–2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>
- Leitinger, M., Gaspard, N., Hirsch, L. J., Beniczky, S., Kaplan, P. W., Husari, K., Trinka, E., y Rossetti, A. O. (2023). Diagnosing nonconvulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia*, 64(9), 2351–2360. <https://doi.org/10.1111/epi.17694>
- Leitinger, M., Höller, Y., Kalss, G., Rohrer, A., Novak, H. F., Höfler, J., Dobesberger, J., Kuchukhidze, G., y Trinka, E. (2015). Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocritical Care*, 22(2), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0080-y>
- Leitinger, M., Trinka, E., Gardella, E., Rohrer, A., Kalss, G., Qerama, E., Höfler, J., Hess, A., Zimmermann, G., Kuchukhidze, G., Dobesberger, J., Langthaler, P. B., y Beniczky, S. (2016). Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: A retrospective study. *The Lancet Neurology*, 15(10), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30137-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30137-5)
- Migdady, I., Rosenthal, E. S., y Cock, H. R. (2022). Management of status epilepticus: A narrative review. *Anaesthesia*, 77(S1), 78–91. <https://doi.org/10.1111/anae.15606>
- Nabbout, R., Matricardi, S., De Liso, P., Dulac, O., y Oualha, M. (2023). Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Frontiers in Neurology*, 14, 1134827. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1134827>
- Raičević, B., Janković, S., Gojak, R., Dabanović, V., y Janković, S. (2023). Long-term outcomes in refractory status epilepticus. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(12), 1063–1068. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2292143>
- Rossetti, A. O. (2025). Refractory and super-refractory status epilepticus: Therapeutic options and prognosis. *Neurologic Clinics*, 43(1), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2024.07.002>



- Rossetti, A. O., Logroscino, G., Milligan, T. A., Michaelides, C., Ruffieux, C., y Bromfield, E. B. (2008). Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *Journal of Neurology*, 255(10), 1561–1566. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>
- Sathe, A. G., Underwood, E., Coles, L. D., Elm, J. J., Silbergleit, R., Chamberlain, J. M., Kapur, J., Cock, H. R., Fountain, N. B., Shinnar, S., Lowenstein, D. H., Rosenthal, E. S., Conwit, R. A., Bleck, T. P., y Cloyd, J. C. (2021). Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia*, 62(3), 795–806. <https://doi.org/10.1111/epi.16825>
- Sculier, C., y Gaspard, N. (2019). New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*, 68, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
- Shorvon, S., y Ferlisi, M. (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 134(10), 2802–2818. <https://doi.org/10.1093/brain/awr215>
- Silbergleit, R., Durkalski, V., Lowenstein, D., Conwit, R., Pancioli, A., Palesch, Y., y Barsan, W. (2012). Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*, 366(7), 591–600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107494>
- Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P., Kaplan, P. W., y Rüegg, S. (2014). Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*, 82(8), 656–664. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000009>
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., y Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Trinka, E., y Leitinger, M. (2022). Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 28(2), 559–602. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001103>



- Ulvin, L. B., Nilsen, K. B., Taubøll, E., Etholm, L., y Heuser, K. (2024). Sensitivity and specificity of the Salzburg EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11(10), 2685–2695. <https://doi.org/10.1002/acn3.52184>
- Vignatelli, L., Tontini, V., Meletti, S., Camerlingo, M., Mostacci, B., Giuliano, L., d'Orsi, G., Pisani, F., Trinka, E., y Bisulli, F. (2024). Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: A systematic review. *Epilepsia*, 65(6), 1512–1530. <https://doi.org/10.1111/epi.17982>
- Wickström, R., Taraschenko, O., Dileña, R., Payne, E. T., Specchio, N., Nabbout, R., Koh, S., Gaspard, N., y Hirsch, L. J. (2022a). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence. *Epilepsia*, 63(11), 2840–2864. <https://doi.org/10.1111/epi.17397>
- Wickström, R., Taraschenko, O., Dileña, R., Payne, E. T., Specchio, N., Nabbout, R., Koh, S., Gaspard, N., y Hirsch, L. J. (2022b). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia*, 63(11), 2827–2839. <https://doi.org/10.1111/epi.17391>
- Yan, M., Sun, T., Liu, J., y Chang, Q. (2024). The efficacy and safety of ketamine in the treatment of super-refractory status epilepticus: A systematic review. *Journal of Neurology*, 271(7), 3942–3952. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12453-7>

Contribuciones de los autores:

Jimmy Yaguana Torres¹: conceptualización de la revisión, diseño de la estrategia de búsqueda, curación de datos, redacción del borrador original, supervisión general del proceso y aprobación de la versión final.

Henry Friman Guillen²: búsqueda bibliográfica en las bases de datos seleccionadas, cribado de títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad, extracción de datos y redacción de la sección de métodos.



Hugo Joseph Behr Leyton³: evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, organización de la evidencia y síntesis narrativa de los resultados.

Pedro Andrés Agila Sánchez⁴: validación cruzada de la extracción de datos, análisis formal de los hallazgos, elaboración de tablas y figuras, y revisión crítica del manuscrito.

Freddy Eduardo Chalén Orrala⁵: redacción de la discusión, actualización y gestión de las referencias bibliográficas, y edición académica del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés