



## ORIGINAL

## Manejo y factores de riesgo de mortalidad del estatus epiléptico: estudio retrospectivo



M. Hidalgo de la Cruz<sup>a,\*</sup>, J.A. Miranda Acuña<sup>a</sup>, E. Luque Buzo<sup>a</sup>, B. Chavarria Cano<sup>a</sup>, E. Esteban de Antonio<sup>a</sup>, J. Prieto Montalvo<sup>b</sup>, M.L. Galiano Fragua<sup>a</sup> y A. Massot-Tarrús<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurofisiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 14 de febrero de 2019; aceptado el 20 de junio de 2019

Accesible en línea el 23 de noviembre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Epilepsia;  
Estatus epiléptico;  
Factores de riesgo;  
Fármacos  
antiepilépticos;  
Complicaciones  
agudas;  
Mortalidad

### Resumen

**Introducción:** El estatus epiléptico (SE, por sus siglas en inglés) es una urgencia neurológica con altas tasas de mortalidad. En este estudio analizamos el manejo del SE e identificamos factores de riesgo de mortalidad en los que realizar intervenciones de mejora o modificaciones en los protocolos de actuación hospitalarios.

**Métodos:** Retrospectivamente se analizaron los datos demográficos de tratamiento y pronóstico de 65 pacientes (59 [44,5-77] años, 53,8% mujeres) que ingresaron en un hospital terciario cumpliendo los criterios de SE de la ILAE 2015, durante un periodo de 18 meses.

**Resultados:** Treinta (46,2%) pacientes tenían antecedentes de epilepsia. Las causas más frecuentes de SE fueron enfermedad cerebrovascular (27,7%) e infección sistémica (16,9%). Se registraron desviaciones respecto al tratamiento habitual: la administración de las benzodiazepinas como primer fármaco solo en 33 (50,8%) pacientes, la combinación de 2 benzodiazepinas en 7 (10,8%) pacientes y el uso *off-label* de lacosamida en 5 (7,7%) pacientes. El electroencefalograma (EEG) fue realizado únicamente en 26 (40%) pacientes y solo 5 EEG (7,7% de pacientes) en las primeras 12 h. La tasa de mortalidad fue del 21,5%. Ictus agudo y complicaciones cerebrovasculares se asociaron con mortalidad, mientras que epilepsia previa e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fueron factores de buen pronóstico ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Para mejorar el manejo del SE y reducir la tasa de mortalidad, sería recomendable implementar actividades formativas dirigidas a los profesionales del departamento de urgencias, así como el ingreso electivo en la UCI para pacientes con factores de riesgo (primera crisis epiléptica, con ictus agudo o complicaciones cardiovasculares).

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mila.hidalgo.nrl@gmail.com](mailto:mila.hidalgo.nrl@gmail.com) (M. Hidalgo de la Cruz).

**KEYWORDS**

Epilepsy;  
 Status epilepticus;  
 Risk factors;  
 Antiepileptic drugs;  
 Acute complications;  
 Mortality

**Status epilepticus management and mortality risk factors: A retrospective study****Abstract**

**Introduction:** Status epilepticus (SE) is a neurological emergency with relatively high mortality rates. In this study, we analysed the management of SE and identified mortality risk factors that may be addressed with educational interventions or modifications to hospital protocols.

**Methods:** In this retrospective study, we analysed demographic, treatment, and outcome data from 65 patients (mean age, 59 years [range, 44.5-77]; 53.8% women) who were admitted to our tertiary hospital during an 18-month period and met the 2015 International League Against Epilepsy criteria for SE.

**Results:** Thirty patients (46.2%) had history of epilepsy. The most frequent causes of SE were cerebrovascular disease (27.7%) and systemic infection (16.9%). The following deviations were observed in the administration of the antiepileptic drugs: benzodiazepines were used as first option in only 33 (50.8%) patients; the combination of 2 benzodiazepines was recorded in 7 cases (10.8%); and lacosamide was used as an off-label drug in 5 patients (7.7%). Electroencephalography studies were performed in only 26 patients (40%); and only 5 studies (7.7% of patients) were performed within 12 hours of seizure onset. The mortality rate was 21.5%. Acute stroke and cerebrovascular complications were associated with higher mortality rates, while previous history of epilepsy and admission to intensive care were related to better prognosis ( $P < .05$ ).

**Conclusions:** To improve SE management and reduce mortality rates, training activities targeting emergency department physicians should be implemented, together with elective intensive care admission for patients with multiple mortality risk factors (eg, absence of history of epilepsy, acute stroke, or cardiovascular complications).

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El estatus epiléptico (SE, por sus siglas en inglés) es una urgencia neurológica que sucede o bien a causa de un fallo en los mecanismos responsables de cese de la crisis, o bien por inicio de crisis sucesivas, teniendo como resultado periodos de crisis epilépticas excesivamente prolongadas. Como consecuencia, el SE puede derivar en muerte neuronal y/o alteración de las redes neuronales<sup>1</sup>.

Los datos demográficos del SE cambian según la población estudiada: la incidencia varía desde 6,2 hasta 15,8 por cada 100.000 habitantes<sup>2-7</sup>; el sexo femenino<sup>3,4,7,8</sup> o masculino<sup>6</sup> es más prevalente según el país estudiado. Las tasas de mortalidad del SE tratado de forma hospitalaria difieren entre los diferentes países europeos desde el 7,6 al 39%<sup>3,4,7,9</sup>.

El tratamiento del SE comprende 3 fases, caracterizadas según el fármaco administrado: fase aguda, donde se administran benzodiazepinas intravenosas; una segunda fase, SE establecido, en la que se administran fármacos antiepilepticos (FAE) intravenosos como la fenitoína, la fosfenitoína, el ácido valproico o el levetiracetam; y una tercera fase, donde el SE ya es refractario y es necesario el tratamiento con anestésicos SE<sup>10</sup>. A destacar, el uso de FAE cambia según la disponibilidad de fármacos estatal, las guías de tratamiento y manejo regionales y las características de la población a tratar<sup>2,5,10</sup>. Así, por ejemplo, en algunos países el lorazepam intravenoso no se encuentra disponible<sup>2,11</sup>, mientras que FAE relativamente nuevos como la lacosamida, pueden ser usados *off-label* en hospitales seleccionados<sup>12-16</sup>. La

realización de estudios descriptivos es necesaria para recoger información actualizada concerniente al manejo clínico y el tratamiento del SE, con el propósito de identificar diferencias poblacionales, potenciales desviaciones en el manejo y los factores de riesgo de mortalidad. El objetivo último es el de usar los datos recogidos para crear (o mejorar) protocolos específicos que permitan mejorar el manejo y pronóstico de los pacientes con SE.

En este estudio, analizamos el manejo del SE en un hospital terciario, caracterizando los datos demográficos de los pacientes tratados, las causas del SE, los FAE utilizados, y las posibles irregularidades en el manejo con respecto a los protocolos establecidos. Además, identificamos las tasas de mortalidad y los factores de riesgo asociados a esta, con el objetivo de implementar actividades formativas o variaciones en el protocolo que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes con SE.

**Pacientes y métodos****Selección de pacientes y recolección de datos**

Este estudio retrospectivo se realizó en un hospital terciario, incluyendo pacientes admitidos desde enero de 2014 hasta junio de 2015 con diagnóstico de SE (correspondiente a la codificación internacional ICD-10 G41). Fueron incluidos los pacientes que cumplían criterios de SE según

la definición de la International League Against Epilepsy (ILAE): 1) crisis generalizadas convulsivas (tónico-clónicas) con duración mayor a 5 min; 2) crisis focales motoras sin alteración de la conciencia con duración mayor a 10 min, o 3) estado no-convulsivo de pérdida del nivel de conciencia (SE sutil/ausencias) de duración mayor a 10-15 min con evidencia de actividad eléctrica continua epileptiforme en el electroencefalograma (EEG)<sup>1</sup>.

El inicio del SE fue definido como el inicio documentado de la sintomatología ictal por un testigo presencial. El final del SE fue definido como: 1) el cese de la sintomatología ictal, o 2) la ausencia de actividad eléctrica compatible con SE en un registro EEG sucesivo, en SE sutil/no-convulsivo o en pacientes bajo sedación farmacológica. Los pacientes fueron clasificados según la semiología del SE y los hallazgos del EEG<sup>1</sup>.

Los datos demográficos de los pacientes, el tipo de SE, la etiología de SE, los procedimientos diagnósticos, los resultados del EEG, el FAE administrados (así como el orden, las dosis y los efectos adversos), la duración del SE, las comorbilidades y el pronóstico del paciente (definido como necesidad de intubación e/o ingreso en unidad de cuidados intensivos [UCI], muerte o recuperación), fueron recogidos tras una revisión exhaustiva de la historia clínica de los pacientes. Por cada paciente, el número total de SE y su orden de aparición fueron registrados. Los datos de los SE recurrentes fueron analizados separadamente.

La etiología del SE fue clasificada como: 1) daño estructural del sistema nervioso central (SNC), incluyendo: enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico/hemorrágico agudo/crónico, daño poshipóxico/anóxico), malformaciones arterio-venosas, abscesos, neoplasia primaria o metástasis; 2) disminución del umbral convulsivo: disminución/omisión de la dosis de FAE domiciliario, inicio de tratamiento que reduce el umbral convulsivo, infección sistémica, privación alcohólica, alteración del metabolismo hidroelectrolítico, y privación de sueño, y 3) origen desconocido.

Las complicaciones agudas fueron clasificadas en 4 subgrupos: 1) procesos cardiovasculares: pacientes con fibrilación auricular o inestabilidad hemodinámica; 2) alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico: pacientes con hiponatremia, hiperpotasemia, fallo hepático o insuficiencia renal; 3) procesos respiratorios: pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o insuficiencia respiratoria, y 4) infecciones sistémicas: pacientes con infección de vías respiratorias o del tracto urinario. Para eliminar posibles variables de confusión, los procesos cardiovasculares y respiratorios relacionados con el daño poshipóxico/anóxico en el SE generalizado convulsivo mioclónico fueron excluidos del análisis de las complicaciones del SE.

El presente estudio recibió la aprobación del comité ético de investigación del hospital.

### Manejo del estatus epiléptico y estudios complementarios

Como especificado en el protocolo de manejo de nuestro hospital, el SE fue atendido por el equipo médico del departamento de urgencias (en el lugar del evento, en los casos de inicio intrahospitalario o en el *box vital*, en los SE de inicio extrahospitalario), siguiendo las guías clínicas nacionales e

internacionales<sup>10,17</sup>. La administración de los FAE se realizó de acuerdo con las guías nacionales: las benzodiazepinas en la fase inicial (evitando la infusión de 2 o más benzodiazepinas diferentes), seguidas por levetiracetam, ácido valproico o fenitoína intravenosas si no remisión del SE<sup>17</sup>. Los anestésicos endovenosos fueron utilizados en los casos de SE refractario, una vez que el personal de la UCI hubiera asegurado la vía aérea del paciente. Cuando los médicos tratantes lo consideraron necesario, se solicitó la intervención del neurólogo de guardia. La disponibilidad del EEG en el departamento de urgencias se encontraba limitada a horas laborales. La tomografía computarizada (TC) urgente fue realizada siempre, con excepción de los casos en los que: 1) el paciente hubiese sufrido un SE previamente; 2) el examen neurológico no hubiese sufrido cambios, y 3) no hubiese signos de traumatismo craneoencefálico (TCE).

### Análisis estadístico

Los análisis estadísticos fueron realizados usando el paquete *software* SPSS® Statistics (Chicago, Illinois, EE. UU., versión 19.0). En aquellos pacientes en los que se registró más de un SE, solo se usaron los datos relativos al primer SE para los análisis de caracterización del SE y mortalidad, con el objetivo de evitar posibles variables de confusión y errores de sobreestima del efecto. Los datos de los SE recurrentes se analizaron separadamente. La asunción de la distribución de normalidad se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se calcularon con las pruebas estadísticas Chi-cuadrado de Pearson, U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según fuese necesario. Valores inferiores a  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. La corrección para comparaciones múltiples se realizó usando el ajuste de Bonferroni.

Los factores predictores de mortalidad se estudiaron mediante regresión logística binaria, multinomial y/o múltiple, incluyendo en los análisis el sexo, la edad, los FAE administrados, la etiología del SE, los subtipos de SE, la presencia de lesiones en pruebas de neuroimagen, el uso de anestésicos, el ingreso en la UCI, la duración del SE, el número y tipo de complicaciones agudas y la valoración por parte del neurólogo de guardia. Los resultados se describieron según su riesgo relativo (RR) u *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC).

## Resultados

### Datos demográficos y características clínicas

Los datos demográficos de la población estudiada se resumen en la [tabla 1](#).

Se incluyeron 65 pacientes, 30 de ellos (46,2%) con historia previa de epilepsia. Se registraron en total 93 SE en estos 65 pacientes: 50 pacientes (76,9%) sufrieron un único SE durante el periodo estudiado, 11 pacientes (16%) experimentaron 2 SE y en 4 pacientes (6,2%) se registraron 3 o más SE. Como indicado en la sección «Métodos», para evitar variables de confusión, únicamente el primer SE de cada

**Tabla 1** Variables demográficas, características del SE y pronóstico clínico de la población del estudio

	Pacientes (n = 65)	Antecedentes de epilepsia (n = 30) <sup>c</sup>	Primera crisis (n = 35)	Valor de p
<b>Edad (años); mediana (rango intercuartílico)</b>	59 (44,5-77)	58 (42,5-72)	61 (49-79)	0,4
<b>Sexo (femenino); n (%)</b>	35 (53,8)	17 (54,8)	18 (51,4)	0,6
<b>F AE domiciliario</b>				
Levetiracetam; n (%)	24 (36,9)	22 (73,3)	2 (5,7)	< 0,001 <sup>a</sup>
Ácido valproico; n (%)	5 (7,7)	3 (10)	2 (5,7)	0,5
CBZ/OXC/ESL; n (%)	5 (7,7)	5 (16,7)	—	—
Otros FAE; n (%)	12 (18,5)	11 (36,7)	1 (2,9)	—
<b>Número de SE</b>				
1; n (%)	50 (76,9)	20 (66,7)	30 (85,7)	0,07
2; n (%)	11 (16,9)	8 (26,7)	3 (8,6)	0,05 <sup>a</sup>
3 o más; n (%)	4 (6,2)	2 (6,7)	2 (5,7)	0,8
<b>Etiología del SE<sup>b</sup></b>				
<i>Procesos agudos</i>				
Reducción del umbral convulsivo <sup>d</sup> ; n (%)	19 (29,2)	12 (40)	7 (20)	0,2
Ictus isquémico/hemorrágico agudo <sup>e</sup> ; n (%)	8 (12,3)	—	8 (22,9)	0,006 <sup>a</sup>
<i>Procesos crónicos</i>				
Ictus antiguo; n (%)	10 (15,4)	3 (10)	7 (20)	0,2
<i>Procesos progresivos</i>				
Abscesos, neoplasia, TCE; n (%)	17 (26,2)	5 (16,7)	12 (34,3)	0,3
Múltiples etiologías (agudas, crónicas, progresivas); n (%)	10 (15,4)	3 (10)	7 (20)	0,2
Desconocida; n (%)	12 (18,5)	6 (20)	6 (17,1)	0,7
<b>Clasificación del SE</b>				
SE generalizado convulsivo; n (%)	32 (49,2)	11 (36,7)	21 (60)	0,08
SE focal motor; n (%)	16 (24,6)	7 (22,6)	9 (25,7)	0,8
SE sutil/ausencia; n (%)	17 (26,2)	12 (4)	5 (14,3)	0,07

Tabla 1 (continuación)

	Pacientes (n = 65)	Antecedentes de epilepsia (n = 30) <sup>c</sup>	Primera crisis (n = 35)	Valor de p
<b>Duración estimada del SE</b>				
< 12 h; n (%)	20 (30,8)	7 (23,3)	13 (37,1)	0,2
12-24 h; n (%)	12 (18,5)	5 (16,7)	7 (20)	0,9
24-48 h; n (%)	11 (16,9)	6 (20)	5 (14,3)	0,9
48-72 h; n (%)	19 (29,2)	12 (40)	7 (20)	0,1
> 72 h; n (%)	3 (4,6)	—	3 (8,6)	0,1
<b>Complicaciones agudas<sup>f</sup>; n (%)</b>	26 (40)	10 (33,3)	16 (45,6)	0,3
Anestesia e ingreso en la UCI; n (%)	29 (44,6)	12 (40)	17 (48,6)	0,5
Múltiples complicaciones agudas; n (%)	4 (28,6)	—	4 (11,4)	0,03 <sup>a</sup>
Infección sistémica <sup>g</sup> ; n (%)	20 (30,8)	9 (30)	11 (31,4)	0,9
Procesos cardiovasculares; n (%)	6 (9,2)	—	6 (17,1)	0,01 <sup>a</sup>
Procesos respiratorios; n (%)	3 (4,6)	—	3 (8,6)	0,1
Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico; n (%)	10 (15,4)	3 (10)	7 (20)	0,3
<b>Déficits neurológicos residuales focales; n (%)</b>	5 (7,7)	1 (3,3)	4 (11,4)	0,2
<b>Mortalidad; n (%)</b>	14 (21,5)	2 (6,7)	12 (34,3)	0,007 <sup>a</sup>

CBZ: carbamazepina; ESL: eslicarbazepina; FAE: fármacos antiepilépticos; ILAE: International League Against Epilepsy; OXC: oxcarbazepina; SE: estatus epiléptico; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los resultados se encuentran expresados como mediana (rango intercuartílico) o *n* (porcentaje de SE), según corresponda.

<sup>a</sup> Resultados estadísticamente significativos (antecedentes de epilepsia vs. primera crisis).

<sup>b</sup> De acuerdo a la clasificación de la ILAE.

<sup>c</sup> De los pacientes con antecedentes de epilepsia, 19 pacientes (63,3%) tenían epilepsia de causa estructural, 4 (13,3%) epilepsia de causa criptogénica, y 7 (23,3%) epilepsia idiopática.

<sup>d</sup> Reducción del umbral convulsivo incluye la administración de fármacos que reducen el umbral convulsivo, la infección sistémica, la privación alcohólica, las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y la privación de sueño.

<sup>e</sup> Siete pacientes (10,8%) sufrieron un ictus isquémico agudo y un paciente (1,5%) un ictus hemorrágico agudo.

<sup>f</sup> Procesos cardiovasculares: pacientes con fibrilación auricular o inestabilidad hemodinámica; alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico: pacientes con hiponatremia, hiperpotasemia, fallo hepático o insuficiencia renal; procesos respiratorios: pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o insuficiencia respiratoria; infecciones sistémicas: pacientes con infecciones respiratorias o del tracto urinario. Pacientes con múltiples complicaciones agudas se encuentran representados en todas las categorías que incluyen dichas complicaciones agudas, por ejemplo, si en un paciente se registraron infección sistémica, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y alteraciones respiratorias, el paciente se encuentra representado en las categorías relativas a múltiples complicaciones agudas, infección sistémica, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y procesos respiratorios.

<sup>g</sup> En 6 pacientes (9,2%) se registró infección respiratoria, en uno de los casos debida al virus de la gripe A (1,5% del total de pacientes).

paciente fue incluido en los análisis sucesivos (un total de 65 SE).

Treinta y cinco pacientes (53,8%), se encontraban en tratamiento con FAE domiciliarios: 30 (46,2% del total de pacientes) con diagnóstico previo de epilepsia. El FAE más usado era levetiracetam, seguido de ácido valproico. La mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con uno (54,3% de los pacientes tratados de forma ambulatoria) o 2 FAE (14,3% de los pacientes tratados). En comparación con los pacientes que se encontraban en tratamiento con 2 o menos FAE, los pacientes tratados con 3 o más FAE sufrieron un mayor número de SE (RR=2,13 vs. RR=0,92;  $p=0,004$ ), registrándose un total de 17 SE en este último grupo.

Cinco pacientes sin historia previa de epilepsia recibían tratamiento con FAE de forma ambulatoria: 2 pacientes (3,1%) recibían levetiracetam como prevención primaria tras cirugía del SNC, un paciente (1,5%) se encontraba en tratamiento con gabapentina para paliar el dolor neuropático, y 2 pacientes (3,1%) recibían ácido valproico para el tratamiento de enfermedad psiquiátrica.

### Tipos y causas del estatus epiléptico

La clasificación y las causas de los SE figuran en la [tabla 1](#). El SE más frecuentemente descrito fue el generalizado convulsivo. Dos casos (2,15%) en los que el inicio del SE fue focal motor, evolucionaron hacia generalizado convulsivo, mientras que un paciente (1,1%) con inicio del SE generalizado convulsivo evolucionó a SE sutil.

Las causas más frecuentes de SE fueron daño estructural del SNC (38,5% de los pacientes) y disminución del umbral convulsivo (29,2% de los pacientes). Las 2 causas más recurrentes de daño estructural del SNC fueron evento cerebrovascular agudo/antiguo (18 pacientes, 27,7%) y neoplasia primaria del SNC (10 pacientes, 15,4%). Las 2 causas más frecuentes de disminución del umbral convulsivo fueron infección sistémica (16,9%) y omisión/disminución de FAE domiciliario (15,4%). Los pacientes tratados con menos de 3 FAE domiciliarios no presentaron un mayor porcentaje de omisión/disminución que aquellos tratados con 3 o más FAE domiciliarios ( $p=0,8$ ).

### Manejo del estatus epiléptico

Las características del manejo del SE (duración, complicaciones) se encuentran resumidas en la [tabla 1](#). La duración exacta del estatus epiléptico se registró en 50 casos (76,9%), objetivándose una duración mediana de 37,5 [11,25-112,5] min. La duración de los SE restantes se estimó en función de lo reportado por el médico tratante en la historia clínica. En total, en solo 5 pacientes (7,7%) la duración del SE registrada fue menor o igual a 10 min: 3 SE convulsivos generalizados y 2 SE sutiles. Los pacientes con duración del SE  $\leq 10$  min no presentaron diferencias significativas en edad, historia previa de epilepsia, tipo de SE, o causas de SE comparados con pacientes con duración del SE  $> 10$  min (rango de  $p=0,3-0,7$ ), aunque sí un mayor porcentaje de SE autolimitado (80 vs. 6,7%;  $p=0,015$ ).

En 8 casos (12,3%), la infusión de benzodiazepinas o FAE no fue necesaria. En 2 pacientes (3,1%) no fue posible obtener la información relativa al tratamiento administrado. Los

resultados detallados a continuación, relativos al fármaco administrado y su orden, incluye los restantes 55 casos, en los que la información fue detalladamente recogida por el médico tratante ([tabla 2](#) para resultados detallados). Se objetivaron desviaciones respecto al tratamiento habitual en 30 (46,2%) pacientes, incluyendo el uso de 2 diferentes benzodiazepinas, el uso de FAE (no benzodiazepinas) en la fase aguda del SE, y el uso *off-label* de lacosamida (aunque no estuviera incluida en las guías nacionales<sup>17</sup>, no se registraron efectos adversos tras su uso). Las benzodiazepinas se usaron en fase aguda en 33 pacientes (60% de los pacientes con información disponible relativa al tratamiento). Aunque el diazepam fue más habitualmente usado en fase aguda, el clonazepam se asoció a un mayor porcentaje de cese de SE (clonazepam=42,9% vs. diazepam=10,5%;  $p=0,03$ ). Las benzodiazepinas fueron usadas como segunda opción en 9 pacientes, y la combinación de 2 diferentes benzodiazepinas se registró en 7 casos. No se registró el cese de ningún SE en los pacientes tratados con la combinación de benzodiazepinas. Tras las benzodiazepinas, el levetiracetam fue el FAE más usado como segunda opción. El levetiracetam fue usado como primera opción en la fase aguda de 16 (23,6%) pacientes: únicamente en 2 de ellos, el médico describe que el objetivo de su administración es evitar empeorar con benzodiazepinas la insuficiencia respiratoria grave preexistente en el paciente. La fenitoína fue la opción preferida en los casos en los que los SE cesaron tras la administración de un tercer FAE.

Diez pacientes (18,2%) precisaron de tratamiento con anestésicos, aislados con en combinación con relajantes musculares, siempre en la UCI. La infusión de fenobarbital se usó en 2 pacientes (3,2%) y el propofol se administró en 4 casos (7,3%). En 4 pacientes (7,3%) los anestésicos usados no fueron registrados.

Veintinueve pacientes (44,6%) necesitaron del soporte del equipo médico de la UCI para controlar el SE mediante inducción anestésica (10 pacientes, 34,5% de las intervenciones de la UCI), o para mantener la vía aérea permeable (19 pacientes, 65,5% de las intervenciones de la UCI). En 25 de estos casos (86,2% de los ingresos en la UCI), la consulta del neurólogo de guardia fue requerida, siempre tras la inducción anestésica.

### Pruebas complementarias

El EEG fue realizado en solo 26 (40%) pacientes, y únicamente 5 EEG (19,2%) en las primeras 12 h. Seis EEG (2,1% del total de EEG) mostraron actividad compatible con SE, y no se registró actividad eléctrica epileptiforme en los EEG realizados después de 72 h del inicio clínico del cuadro.

La TC cerebral se realizó en 42 pacientes (64,6%).

### Comorbilidades, mortalidad y factores de riesgo

Las complicaciones agudas registradas se encuentran resumidas en la [tabla 1](#). En 26 pacientes (40%) se presentaron complicaciones agudas: el 24,6% de forma aislada y el 1% en combinación. Las complicaciones agudas más frecuentemente registradas fueron las infecciones sistémicas

**Tabla 2** FAE usados en los 55 SE en los que la información concerniente a la administración de FAE y su orden de uso se encontraba disponible (SE autolimitados [n=8] o SE en los que el orden de administración de FAE no estuviese especificado [n=2], no se encuentran incluidos)

	Diazepam	Clonazepam	Midazolam	Clobazam	Ácido valproico	Fenitoína	Levetiracetam	Lacosamida
Uso en total; n (%)	21 (38,2)	21 (38,2)	7 (12,7)	2 (3,6)	17 (30,9)	20 (36,4)	33 (60,0)	5 (9,1)
Usado como 1 <sup>er</sup> FAE <sup>a</sup> ; n (%)	19 (34,5)	12 (21,8)	2 (3,6)	—	4 (7,3)	1 (1,8)	13 (23,6)	—
Cese del SE; n (%)	2 (10,5)	5 (41,7)	1 (50)	—	—	1 (100)	5 (38,5)	—
Usado como 2. <sup>o</sup> FAE; n (%)	1 (1,8)	4 (7,2)	3 (5,5)	1 (1,8)	8 (14,5)	8 (14,5)	15 (27,3)	5 (9,1) <sup>b</sup>
Cese del SE; n (%)	—	1 (25,0)	—	1 (100)	3 (37,5)	4 (50,0)	4 (26,7)	4 (80,0)
Usado como 3 <sup>er</sup> /4. <sup>o</sup> FAE; n (%)	1 (1,8)	5 (9,1)	2 (3,6)	1 (1,8)	(PC) 5 (9,1)	11 (20,0)	5 (9,1)	—
Cese del SE; n (%)	—	3 (60,0)	—	1 (100)	2 (50)	5 (45,5)	4 (80,0)	—

FAE: fármaco antiepiléptico; PC: perfusión continua; SE: estatus epiléptico.

Los resultados se encuentran expresados como *n* (porcentaje de pacientes con información relativa al FAE disponible), excepto para «cese del SE», que se encuentran expresados como *n* (porcentaje de SE que terminaron después del uso del FAE indicado).

<sup>a</sup> Cuatro pacientes recibieron fenobarbital (n=2, 3,6%) o propofol (n=2, 3,6%) como primer fármaco.

<sup>b</sup> Lacosamida se usó como fármaco *off-label* en 5 pacientes: uno con SE generalizado convulsivo, 2 con SE focales motores y 2 con SE sutiles/ausencias/no-convulsivo focal con pérdida del nivel de conciencia.

(30,8%) y las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico (15,4%).

En 14 pacientes (21,5%) el desenlace fue fatal. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad se encuentran resumidos en la [tabla 3](#). El evento cerebrovascular isquémico/hemorrágico agudo (como etiología de SE), las complicaciones cardiovasculares y la presencia de múltiples complicaciones agudas incrementaron significativamente el riesgo de muerte. Cuatro pacientes (6,2%) en los que se habían registrado desviaciones respecto al tratamiento habitual fallecieron, pero no se encontraron diferencias significativas en la proporción de fallecimientos en pacientes en los que se había seguido estrictamente el tratamiento habitual, cuando se compararon con aquellos pacientes en los que se registraron desviaciones ( $p=0,2$ ). Historia previa de epilepsia e ingreso en la UCI se asociaron a una menor mortalidad ( $p=0,01$  y  $p=0,02$ , respectivamente). El ingreso en la UCI mantuvo una tendencia a asociarse a un mejor pronóstico tras incluir edad, historia previa de epilepsia, causas del SE y complicaciones como posibles factores de confusión ( $p=0,065$ ). No obstante, en pacientes que precisaron de ingreso en la UCI, la mortalidad se asoció con complicaciones cardiovasculares ( $p=0,001$ ) y respiratorias ( $p=0,003$ ).

No se registró ningún fallecimiento en los 5 pacientes (7,7%) con SE de duración menor o igual a 10 min, mientras que 14 pacientes (21,5%) con SE de duración mayor a 10 min fallecieron ( $p=0,8$ ). Comparados con los pacientes con SE menor a 72 h, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en pacientes con SE de duración mayor a 72 h (mortalidad=66,7%;  $p=0,09$ ). Inesperadamente, la proporción de fallecimientos en los pacientes con SE de duración comprendida entre 24 y 72 h fue reducida (mortalidad=1,5%). Comparado con el resto de pacientes, aquellos

con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años presentaron un mayor porcentaje de neoplasia primaria del SNC como etiología del SE (25 vs. 0%;  $p=0,002$ ), y un mayor porcentaje de SE generalizado convulsivo (56,3 vs. 21,2%;  $p=0,004$ ). En contraposición, los pacientes mayores de 60 años presentaron un mayor porcentaje de ictus agudo como etiología del SE (28,1 vs. 12,1%;  $p=0,005$ ).

## Discusión

En este estudio retrospectivo, caracterizamos las causas y el manejo del SE en un hospital terciario, identificando desviaciones en la aplicación del tratamiento habitual del SE, así como pacientes con alto riesgo de mortalidad. La distribución de sexo, edad, historia previa de epilepsia y FAE domiciliarios fueron similares a lo descrito en series ya publicadas<sup>3-7</sup>. De forma similar, las causas más frecuentes de SE fueron las observadas en previos estudios nacionales<sup>5,18-21</sup>: daño estructural del SNC (principalmente daño cerebrovascular agudo y crónico) y presencia de factores que reducen el umbral convulsivo (infección sistémica y omisión/reducción de FAE domiciliario). A destacar, en el presente estudio se objetivó que los pacientes tratados con 3 o más FAE domiciliarios presentaron mayor riesgo de presentar un SE de repetición. Aunque el reducido número de pacientes tratados con 3 o más FAE domiciliarios en nuestra muestra probablemente impidió alcanzar diferencias significativas, estudios previos han demostrado que el uso de varios fármacos no solo es un indicador de epilepsia de difícil control<sup>22</sup>, sino que además se asocia a baja adherencia terapéutica<sup>23,24</sup>. La baja adherencia terapéutica, a su vez,

**Tabla 3** Factores de riesgo relacionados con la mortalidad (n = 65)

	Muerte (n = 14)	Recuperación (n = 51)	Valor de p	OR (IC 95%)
<b>Edad (años)</b>	66 (46-79,3)	58 (44-75)	0,9	
< 18; n (%)	1 (7,1)	—	—	—
18-60; n (%)	5 (35,7)	27 (52,9)	0,3	—
60-80; n (%)	7 (50)	14 (27,5)	0,1	—
> 80; n (%)	1 (7,1)	10 (19,6)	0,3	—
<b>Sexo (femenino); n (%)</b>	8 (57,1)	27 (52,9)	0,7	
<b>Clasificación del SE</b>				
SE generalizado convulsivo; n (%)	10 (71,4)	22 (43,1)	0,07	—
SE focal motor; n (%)	1 (7,1)	15 (29,4)	0,2	—
SE sutil/ausencia; n (%)	3 (21,4)	14 (27,4)	0,4	—
<b>Duración del SE; n (%)</b>				
< 12 h; n (%)	6 (42,9)	14 (27,5)	0,3	—
12-24 h; n (%)	5 (35,7)	7 (13,7)	0,07	—
24-48 h; n (%)	—	11 (21,6)	—	—
48-72 h; n (%)	1 (7,1)	18 (35,3)	0,07	—
> 72 h; n (%)	2 (14,3)	1 (2)	0,09	—
<b>Antecedentes de epilepsia; n (%)</b>	2 (14,3)	28 (54,9)	0,01 <sup>a</sup>	0,1 (0,02-0,7)
<b>Etiología del SE<sup>b</sup></b>				
<i>Procesos agudos; n (%)</i>	9 (64,3)	21 (41,2)	0,3	
Reducción del umbral convulsivo <sup>c</sup> ; n (%)	2 (14,3)	20 (39,2)	0,09	—
Ictus isquémico/hemorrágico agudo; n (%)	7 (50)	1 (2)	0,001 <sup>a</sup>	50 (5,3-469)
<i>Procesos crónicos</i>				
Ictus antiguo; n (%)	1 (7,1)	9 (17,6)	0,3	—
<i>Procesos progresivos; n (%)</i>				
Abscesos, neoplasia, TCE; n (%)	2 (14,3)	15 (29,4)	0,2	—
<i>Etiologías múltiples (agudas, crónicas y progresivas); n (%)</i>	1 (7,1)	8 (15,7)	0,4	—
<i>Desconocida; n (%)</i>	3 (21,4)	9 (17,6)	0,7	—
<b>Complicaciones agudas<sup>d</sup></b>				
Anestesia e ingreso en la UCI; n (%)	2 (14,3)	17 (33,3)	0,02 <sup>a</sup>	0,08 (0,02-0,4)
Presencia de múltiples complicaciones agudas; n (%)	4 (28,6)	1 (2)	0,002 <sup>a</sup>	5,8 (1,8-19)
Infecciones sistémicas; n (%)	7 (50)	13 (25,5)	0,08	
Procesos cardiovasculares; n (%)	4 (28,6)	2 (3,9)	0,014 <sup>a</sup>	9,8 (1,5-61)
Procesos respiratorios; n (%)	3 (21,4)	—	—	—
Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico; n (%)	4 (28,6)	6 (11,8)	0,1	—
<b>Consulta al neurólogo de guardia; n (%)</b>	1 (7,1)	6 (11,8)	0,6	—

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ILAE: International League Against Epilepsy; OR: *odds ratio*; Recuperación: cese del SE (con o sin la presencia de secuelas clínicas posteriores); SE: estatus epiléptico; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Los resultados se encuentran expresados como *n* (porcentaje de pacientes fallecidos o con cese del SE, respectivamente).

<sup>a</sup> Resultados estadísticamente significativos.

<sup>b</sup> De acuerdo a la clasificación de la ILAE.

<sup>c</sup> Reducción del umbral convulsivo incluye la administración de fármacos que reducen el umbral convulsivo, la infección sistémica, la privación alcohólica, las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y la privación de sueño.

<sup>d</sup> Pacientes con múltiples complicaciones agudas se encuentran representados en todas las categorías que incluyen dichas complicaciones agudas, por ejemplo, si en un paciente se registraron infección sistémica, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y alteraciones respiratorias, el paciente se encuentra representado en las categorías relativas a múltiples complicaciones agudas, infección sistémica, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y procesos respiratorios.



es un factor relacionado con mayor presencia de SE<sup>19–21</sup>. Para reducir la incidencia del SE, sería recomendable instaurar acciones dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica, tales como establecer una mayor monitorización, o realizar una simplificación/reducción racional del tratamiento domiciliario.

Clonazepam y levetiracetam, usados como primera opción en el tratamiento del SE, presentaron los porcentajes más altos de cese de SE. Observamos asimismo un mayor porcentaje de cese de SE en los pacientes tratados con clonazepam en comparación con diazepam, de forma similar a lo descrito en un estudio previo<sup>25</sup>, y probablemente debido al tiempo de acción más prolongado del clonazepam<sup>25</sup>. Se registraron varias desviaciones en el manejo del SE respecto al tratamiento habitual (basado en las guías nacionales y las recomendaciones de la ILAE)<sup>26</sup>. Por ejemplo, en una alta proporción de casos (40,1%), el tratamiento de primera línea no fueron las benzodiazepinas, y en 7 ocasiones se usó una combinación de 2 diferentes benzodiazepinas. Los motivos para realizar dichas transgresiones en el manejo fueron rara vez registrados. El bajo porcentaje de EEG realizados de forma urgente sería atribuible no solo a la limitada disponibilidad del mismo en el departamento de urgencias (por motivos de horario), sino también reflejar un bajo porcentaje de peticiones. Por todo ello, la realización de formación médica continuada dirigida a actualizar los conocimientos relativos al manejo del SE (haciendo énfasis en el tratamiento con FAE y la importancia de la realización del EEG en situación aguda<sup>27,28</sup>), así como de ensayos de actuación periódicos de manejo del SE, serían recomendables, con el objetivo de mejorar la actuación de los profesionales sanitarios y, por tanto, el tratamiento y pronóstico de los pacientes con SE.

La tasa de mortalidad, así como la edad media en nuestro estudio fueron superiores a lo reportado en diferentes series europeas<sup>3,4,7</sup>, pero similares a otros estudios nacionales<sup>5,8</sup>. Los porcentajes de mortalidad aumentaron progresivamente desde los SE con duración menor a 10 min hasta aquellos con duración mayor a 72 h. Los bajos porcentajes de mortalidad objetivados en los pacientes con SE de duración entre 24 y 72 h podrían estar con relación al ingreso en la UCI de los mismos. La identificación del ictus agudo como causa de SE, así como la caracterización de las complicaciones múltiples o de origen cardíaco como factores relacionados con la mortalidad en el SE, se encuentra en línea con lo publicado en series previas<sup>29–34</sup>. Tener antecedentes de epilepsia e ingreso en la UCI se identificaron como factores protectores en nuestros pacientes. Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, y con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes con SE en nuestra población, podría implementarse el ingreso en la UCI electivo para aquellos pacientes con perfil de alto riesgo de mortalidad (pacientes sin historia previa de epilepsia, con SE de duración mayor a 10 min, daño cerebrovascular como etiología del SE y/o con complicaciones cardiovasculares asociadas).

El presente estudio no se encuentra exento de limitaciones. En primer lugar, los sesgos inherentes a los estudios retrospectivos podrían haber interferido en la identificación de los sujetos (pacientes sin diagnóstico definitivo de «estatus epiléptico» podrían haber sido excluidos de la recogida de datos). En segundo lugar, podrían existir errores en la clasificación del SE (por ejemplo, SE motores focales

con generalización secundaria podrían haber sido clasificados como SE generalizados convulsivos, o SE sutiles como pérdida de conciencia de etiología incierta), evitando establecer relaciones clínico-etiológicas. Cabe destacar que la caracterización del estatus epiléptico se basó principalmente en sus manifestaciones clínicas, y que los datos clínicos fueron recogidos por facultativos no especializados en neurología/epilepsia en situaciones de urgencia. En tercer lugar, ciertos datos fueron recogidos de forma incompleta (la duración exacta del SE en algunos casos, las dosis de FAE ajustadas al peso, medición y monitorización de los niveles en sangre de FAE), imposibilitando la realización de asociaciones entre SE, tasas de eficacia de FAE/combinaciones de FAE, factores de riesgo y mortalidad. Por último, la presencia de factores no registrados o desconocidos (relacionados con la etiología del SE, los factores de riesgo o la mortalidad) podrían tener algún impacto en los resultados obtenidos. Por todo lo anterior, consideramos necesaria la realización de futuros estudios prospectivos con mayor tamaño muestral.

## Conclusiones

Para mejorar el manejo del SE y el pronóstico de los pacientes con SE, los resultados de nuestro estudio sugieren la necesidad de realizar actividades formativas periódicas dirigidas al personal médico del departamento de urgencias, con el objetivo de mantener actualizados los conocimientos relativos al manejo de FAE (especialmente los de nueva aparición), y de concienciar acerca de la necesidad de realización del EEG urgente. Además, sería recomendable el ingreso electivo en la UCI de los pacientes con un perfil de riesgo de mortalidad mayor (pacientes sin antecedentes de epilepsia, con un SE de duración mayor a 10 min, con ictus agudo como etiología del SE, y/o con complicaciones cardiovasculares asociadas).

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Autoría

M. Hidalgo de la Cruz: concepción del estudio y diseño; evaluación clínica; adquisición, análisis e interpretación de datos; redacción del borrador del artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

J.A. Miranda Acuña, E. Luque Buzo, B. Chavarría Cano y E. Esteban de Antonio: evaluación clínica; adquisición de datos; redacción/revisión del borrador del artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

J. Prieto Montalvo: evaluación neurofisiológica; adquisición de datos; redacción/revisión del borrador del artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

M.L. Galiano Fragua: concepción del estudio y diseño; evaluación clínica; análisis e interpretación de datos; redacción/revisión del borrador del artículo; aprobación definitiva de la versión que se presenta y supervisor del estudio.

A. Massot-Tarrús: análisis e interpretación de datos; revisión del borrador del artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

## Conflicto de intereses

A. Massot-Tarrús declara haber recibido honorarios de Bial, Eisai y UCB Pharma por su participación como ponente científico y en comités asesores.

M.L. Galiano Fragua declara haber recibido honorarios de Eisai por su participación como ponente en disertaciones científicas.

El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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;56:1515–23.
2. 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.
3. Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, de Carolis P, D'Alessandro R. Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: A 2-year population-based study. *Eur J Neurol*. 2005;12:897–902.
4. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44:964–8.
5. Gonzalez-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2016;23:1534–40.
6. Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: A case-control study. *Epilepsia*. 2011;52:1849–56.
7. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55:693–7.
8. de la Morena Vicente MA, Granizo Martínez JJ, Ojeda Ruiz de Luna J, Peláez Hidalgo A, Luque Alarcón M, Navacerrada Barrero FJ, et al. Retrospective multicentre observational study on clinical management and treatment of different types of status epilepticus in clinical practice [Article in English, Spanish]. *Neurología*. 2017;32:284–9.
9. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970–6.
10. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2008;49:1277–85.
11. Sanchez-Carpintero R, Camino R, Smeyers P, Raspall-Chaure M, Martínez-Bermejo A, Ruiz-Falcó ML, et al. Use of benzodiazepines in prolonged seizures and status epilepticus in the community [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:400.e1–6.
12. Billington M, Kandaloft OR, Aisiku IP. Adult Status Epilepticus: A Review of the Prehospital and Emergency Department Management. *J Clin Med*. 2016;5:pii: E74.
13. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016;5:pii: E49.
14. Husain AM. Lacosamide in status epilepticus: Update on the TRENDS study. *Epilepsy Behav*. 2015;49:337–9.
15. Miro J, Toledo M, Santamarina E, Ricciardi AC, Villanueva V, Pato A, et al. Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: A multicentric prospective study. *Seizure*. 2013;22:77–9.
16. Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2014;129:294–9.
17. Mercade Cerda JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, Lopez Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy [Article in English, Spanish]. *Neurología*. 2016;31:121–9.
18. Medrano Alberto MJ, Boix Martinez R, Cerrato Crespan E, Ramirez Santa-Pau M. Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: A systematic review of the literature [Article in Spanish]. *Rev Rev Esp Salud Publica*. 2006;80:5–15.
19. Ozdilek B, Midi I, Agan K, Bingol CA. Episodes of status epilepticus in young adults: Etiologic factors, subtypes, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2013;27:351–4.
20. 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.
21. Urtecho J, Snapp M, Sperling M, Maltenfort M, Vibbert M, Athar MK, et al. Hospital mortality in primary admissions of septic patients with status epilepticus in the United States\*. *Crit Care Med*. 2013;41:1853–62.
22. Fernandez-Liz E, Modamio P, Catalan A, Lastra CF, Rodriguez T, Marino EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:407–17.
23. Brodtkorb E, Samsonsen C, Sund JK, Brathen G, Helde G, Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016;122:1–6.
24. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: The quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*. 2013;27:439–42.
25. Congdon PJ, Forsythe WI. Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia*. 1980;21:97–102.
26. Trinka E, Hofler J, Leitinger M, Rohrachner A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:513–34.
27. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrachner A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016;15:1054–62.
28. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, Westover MB, Baldwin ME, Callaway CW, et al., Post Cardiac Arrest Service. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2016;109:121–6.
29. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20:476–83.
30. Carvalho M, Mayer JR Jr, Rocha MR, Kruger R, Tilton JA. Generalized status epilepticus associated with massive pulmonary

- aspiration and transient central diabetes insipidus: Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:913–5.
31. Harrison GA, Tonkin JP. Prolonged (therapeutic) endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1968;40:241–9.
  32. Howse DC. Metabolic responses to status epilepticus in the rat, cat, and mouse. *Can J Physiol Pharmacol.* 1979;57:205–12.
  33. Kreisman NR, Lamanna JC, Rosenthal M, Sick TJ. Oxidative metabolic responses with recurrent seizures in rat cerebral cortex: Role of systemic factors. *Brain Res.* 1981;218:175–88.
  34. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: A systematic review. *Arch Neurol.* 2010;67:931–40.