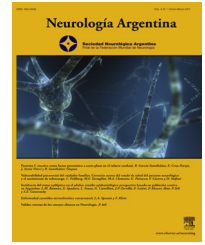




# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Artículo especial

# Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas

Ricardo Bernater<sup>a,j</sup>, Analía Calle<sup>b,j</sup>, Verónica Campanille<sup>c,j</sup>, Oscar Martínez<sup>d,j</sup>,  
Natalia Paoli<sup>e,j</sup>, Mónica Perassolo<sup>f,j</sup>, Lucas Martin Romano<sup>g,j,\*</sup> y Maria Belén Viaggio<sup>h,i,j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. José M. Penna, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sección de Epilepsia, Instituto de Neurociencias, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Alvarez, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Área de Epilepsia, Hospital Británico y Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Cooperativa Médica Uruguay, Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina

<sup>f</sup> Sección de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

<sup>g</sup> Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

<sup>h</sup> Sección de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital César Milstein, Buenos Aires, Argentina

<sup>i</sup> Unidad de Neurociencias, Servicio de Neurología, CEMIC, Buenos Aires, Argentina

<sup>j</sup> Grupo de trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de octubre de 2012

Aceptado el 20 de noviembre de 2012

On-line el 14 de febrero de 2013

Palabras clave:

Estatus epiléptico

Tratamiento

Diagnóstico

Fármacos antiepilépticos

## R E S U M E N

**Introducción:** El estatus epiléptico es uno de los mayores problemas en la salud pública de todo el mundo. Constituye una emergencia médica frecuente, con costes elevados para la salud y elevada morbimortalidad. El advenimiento de nuevos fármacos antiepilépticos y formulaciones farmacéuticas nos obliga a revisar permanentemente las estrategias terapéuticas.

**Objetivo:** Actualizar las guías terapéuticas de estatus epiléptico publicadas por el Grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina en el año 2007, con información adicional y nuevos resultados hasta la fecha, basándonos en la mejor evidencia médica disponible.

**Material y métodos:** Se seleccionaron artículos de relevancia clínica de bases MEDLINE y Cochrane que incluyeron: estudios clínicos aleatorizados, metaanálisis, guías terapéuticas, revisiones sistemáticas, estudios no aleatorizados, de casos y opiniones de expertos.

**Resultados:** Se establecieron y seleccionaron aquellos fármacos más eficaces para crisis que perduran más allá de los 5 minutos. Se determinó el tratamiento específico según etapas: prehospitalaria, hospitalaria y en terapia intensiva. Se tuvieron en cuenta los estadios evolutivos, la respuesta clínica y la necesidad de monitorización electroencefalográfica en instancias avanzadas.

**Conclusión:** Seguimos recomendando iniciar la terapéutica en toda crisis que se extienda más allá de los 5 minutos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucasromano@hotmail.com (L.M. Romano).

Aún no contamos con la evidencia suficiente que nos permita recomendar fuertemente un fármaco anestésico para el tratamiento del estatus refractario, así como tampoco para establecer el tiempo óptimo de duración del mismo. La monitorización electroencefalográfica continua es necesaria para un mejor manejo terapéutico del estatus epiléptico en etapas avanzadas. La mayor disponibilidad de la electroencefalografía permitirá detectar casos de estatus no convulsivos en los cuales las manifestaciones clínicas de crisis no son evidentes.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Status epilepticus: Clinical considerations and therapeutic guidelines

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Status epilepticus  
Treatment  
Diagnosis  
Antiepileptic drugs

*Introduction:* Status epilepticus is a major public health problem along the world. It represents a frequently medical emergency with elevated costs and high morbimortality. The prognosis depends on the duration and the phase in which the appropriate treatment is, age, etiology, comorbidities and complications.

*Objetives:* To establish therapeutic guidelines for those physicians who treat status epilepticus according to medical evidence available to date.

To update the previous guidelines published in 2007 with additional information and new results.

*Material and methods:* We selected articles of clinical relevance from databases MEDLINE and Cochrane.

Randomized clinical trials, meta - analyses, therapeutic guidelines, systematic reviews, cases series and experts opinions were included.

*Results:* After an individualized assessment of different drugs useful for treatment of status epilepticus, we selected those more efficacious for seizures lasting more than 5 minutes. After the analysis, we designed an algorithm according to time of evolution, clinical response and electroencephalography monitoring.

*Conclusion:* Consensus has emerged concerning initial treatment of status epilepticus. For practical purposes treatment should be started after 5 minutes of continuous seizure activity. Treatment of refractory status was established according to the evidence available but the are not enough randomized trials that compare different therapeutic agents for this instance. Continuous EEG monitoring is needed for better management of status epilepticus in advance stages. The alarming high mortality rate of status epilepticus emphasizes the need of an high suspicion index with rapid recognition and urgent treatment.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El estatus epiléptico (SE) es uno de los mayores problemas en la salud pública de todo el mundo. Las cifras de incidencia y prevalencia no son fáciles de precisar. La realización de estudios epidemiológicos presenta una serie de dificultades metodológicas que explican la disparidad de los datos y resultados existentes entre las diferentes publicaciones. El SE representa aproximadamente el 3,5% de los ingresos a las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y hasta el 15% de los pacientes internados en Servicios de Neurología. La tasa de incidencia anual del SE basada en diferentes estudios realizados en Europa y Estados Unidos varía de 6,2 a 41 por 100.000, incrementándose hasta 15,1 a 86 por 100.000 en adultos mayores, que constituyen junto con los niños menores de 5 años la población de mayor riesgo de incidencia<sup>1-4</sup>. En la Argentina, un estudio basado en población cautiva de adultos, mostró una

incidencia ajustada anual de SE: fue de 24,3/100.000 habitantes año<sup>5</sup>.

El pronóstico varía respecto de la causa del SE. El SE originado como consecuencia de los niveles plasmáticos bajos de fármacos antiepilépticos (FAE) y el abuso de alcohol tiene un buen pronóstico, con una mortalidad reportada en series de casos menor al 10%, en relación con los SE debidos a las alteraciones metabólicas, la enfermedad cerebrovascular y en particular la anoxia/hipoxia, que se asocian a peor evolución<sup>6</sup>.

La mortalidad a largo plazo aumenta en los casos de etiología sintomática aguda con respecto de los casos de SE idiopáticos o criptogénicos, y el riesgo de déficits neurológicos después de sufrir un SE es más alto en los casos de SE de etiología aguda sintomática o causados por patología neurológica progresiva, comparado con el SE de causa idiopática/criptogénica o con los casos de SE febril<sup>7</sup>.

Esta revisión se va a concentrar en actualizar aspectos clínicos y terapéuticos en función de recomendaciones basadas en consensos y evidencia médica disponible. Se actualizarán las guías publicadas por nuestro grupo en el año 2007, con la inclusión y agregado de información de relevancia hasta la fecha.

## Objetivo

Orientar a los profesionales en la toma de decisiones clínicas y elección de estrategias terapéuticas para el mejor manejo del SE según los siguientes tópicos a analizar:

1. Fármacos más eficaces en las diferentes etapas del SE.
2. Complicaciones asociadas a la administración de FAE utilizados para el tratamiento del SE.
3. Diferencias de eficacia y tolerabilidad entre los distintos fármacos.
4. Actualización de la guía previa realizada por este grupo en el año 2007.

## Material y métodos

### Búsqueda bibliográfica

**Medline.** Palabras clave: *Status epilepticus*, estudios clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios no aleatorizados, estudios de casos y opinión de expertos.

**Cochrane.** Estudios clínicos aleatorizados.

### Clasificación de los niveles de evidencia

1++: metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.

1+: metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.

1-: metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.

2++: revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.

2+: estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.

2-: estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.

3: estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.

4: opinión de expertos<sup>8,9</sup>.

### Fuerza de las recomendaciones. Grados

**A:** al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.

**B:** un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.

**C:** un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++.

**D:** Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

## Definición de estatus epiléptico

El grupo de trabajo sobre SE de la *Epilepsy Foundation of America* (EFA) y la Liga Internacional contra la Epilepsia describen al SE como a la persistencia de actividad ictal continua de 30 minutos o más, o 2 o más crisis sin recuperación total de la conciencia entre ellas<sup>10-13</sup>. Lowenstein et al. proponen una definición operativa para el SE generalizado convulsivo de 5 minutos, tiempo en el cual la crisis debiera ser interrumpida para evitar mayor morbimortalidad y que derive en un SE refractario<sup>14</sup>.

## Estatus epiléptico refractario

Para definir SE refractario (SER) se suelen utilizar conceptos temporales y/o farmacológicos. Este último permite en la práctica un manejo más concreto para la instauración del tratamiento establecido para dicha etapa, y la mayoría de los expertos ya no consideran el criterio temporal para la clasificación de SER<sup>15</sup>.

Las definiciones de SER incluyen crisis que persistan por más de 60 a 90 minutos después de iniciada la terapia (concepto temporal), o tras el tratamiento adecuado con benzodiazepinas más una dosis adecuada de fármacos de segunda línea (concepto farmacológico)<sup>16,17</sup>. El SE súper refractario (SESR) se define como aquel que continúa o se repite 24 horas o más después del inicio del tratamiento anestésico, incluidos los casos en que reaparece el SE en la disminución o suspensión de la anestesia. El término SESR fue usado por primera vez durante el III coloquio sobre Estatus Epiléptico llevado a cabo en Inglaterra durante el año 2011. No es infrecuente encontrar esta entidad en la Unidad de Terapia Intensiva, pero se desconoce concretamente su frecuencia; alrededor del 15% de los SER evolucionan a SESR. Es una emergencia neurológica con alta morbimortalidad<sup>18,19</sup>. Recomendamos que en la práctica se considere SE si la crisis persiste por más de 5 minutos. Solo un bajo porcentaje de crisis que se van a autolimitar se extienden más allá de este lapso

**Tabla 1 – Clasificación del estatus epiléptico según Gastaut**

**I- Convulsivo**  
*Generalizado:*  
 Tónico-clónico  
 Tónico  
 Clónico  
 Mioclónico  
*Parcial:*  
 Simple motor  
 Afásico  
 Epilepsia parcial continua

**II- No convulsivo**  
*Generalizado: estatus de ausencia*  
*Parcial complejo, simple sensitivo*

Fuente: Gastaut<sup>20</sup>.

de tiempo, y sugerimos utilizar el concepto farmacológico para la consideración del SE como refractario.

**Clasificación del estatus epiléptico**

Aún no hay consenso general sobre una clasificación sistematizada del SE, y desde lo teórico habría tantos tipos distintos de SE como tipos de crisis epilépticas (tabla 1)<sup>20</sup>. Sin embargo, sería de mucha utilidad contar con una clasificación para un mejor y adecuado manejo terapéutico, dado que el pronóstico varía según los distintos tipos de SE.

Por lo tanto, a la hora de clasificar el SE recomendamos considerar:

1. Si es convulsivo o no convulsivo (SENC): basándose en la presencia o no de elementos clínico-semiológicos evidentes o sutiles respectivamente.  
 El SE convulsivo en general es de fácil reconocimiento. El SENC requiere de un mayor índice de sospecha y ocurre en situaciones clínicas como: pacientes con ruptura de contacto y/o síndromes confusionales inespecíficos (estos suelen presentar mejores resultados terapéuticos) y otra como pacientes en coma, gravemente comprometidos cuyo pronóstico es desalentador<sup>21-23</sup>.
2. Si es parcial o generalizado: será parcial complejo o parcial simple según haya o no ruptura de contacto con el medio respectivamente.  
 En caso de SE generalizados el diagnóstico diferencial más importante y con connotaciones terapéuticas será entre los SE generalizados convulsivos (por ejemplo tónico-clónicos) y el SE de ausencia.

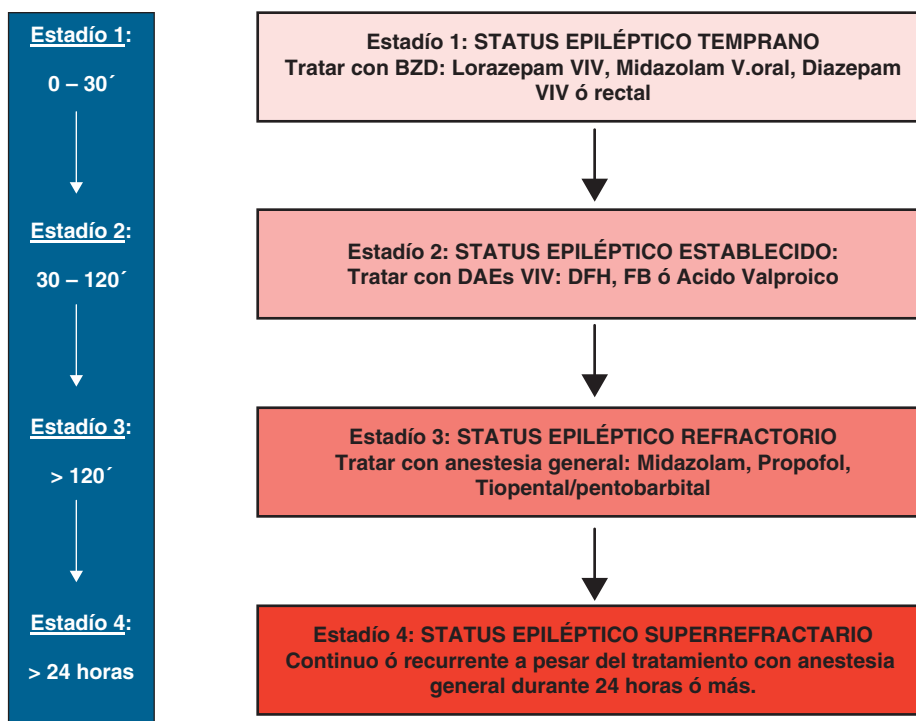
**Resultados**

**Fármacos más eficaces según las etapas del estatus epiléptico (fig. 1, tablas 2 y 3)**

Etapla prehospitalaria<sup>24,25</sup>: lorazepam intravenoso (IV) (grado de recomendación A), diazepam IV (grado de recomendación A), midazolam intramuscular (IM) (grado de recomendación A)

**Tabla 2 – Pautas de tratamiento según los estadios del estatus epiléptico**

Estadios	Prehospitalario	Hospitalario	Lorazepam IV	Diazepam IV	Midazolam IM
Premonitorio					
Temprano			Dentro de los 30 min de iniciado el SE	Lorazepam IV	Diazepam IV + fenitoína IV
Establecido	Unidad de cuidados intensivos	Unidad de cuidados intensivos	30 a 120 min de iniciado el SE	Fallan los tratamientos previos	Fenobarbital IV o ácido valproico IV
Refractario	Unidad de cuidados intensivos	Unidad de cuidados intensivos	>120 minutos midazolam IV	Coma barbitúrico: pentobarbital o tiopental VIV e infusión	Propofol VIV e infusión
Súper refractario	Unidad de cuidados intensivos	Unidad de cuidados intensivos	> 24 h midazolam IV	Coma barbitúrico: pentobarbital o tiopental VIV e infusión	Propofol VIV e infusión
					Si no se puede conseguir acceso venoso como alternativa: midazolam IM
					Monitorización EEG
					Otras opciones: lidocaína, ketamina, anestésicos inhalatorios, levetiracetam, topiramato
					Monitorización EEG
					Otras opciones: ketamina, anestésicos inhalatorios: isoflurano, immunoglobulinas, corticosteroides



**Figura 1 – Etapas del tratamiento del SE. Si el tratamiento en el estadio 1 no es efectivo después de los primeros 30 minutos se pasa al tratamiento de la etapa 2, y si a las 2 h es inefectivo, se pasa al estadio 3, cuyo tratamiento se basa en la administración de anestesia general. El SE que no responde a esta etapa o recurre transcurridas 24 horas de iniciado el tratamiento anestésico se lo considera SE súper refractario.**

Etapa hospitalaria (dentro de los 30 minutos de iniciada la crisis)<sup>26-28</sup>: lorazepam IV (grado de recomendación A), diazepam más fenitoína IV (grado de recomendación A), fenobarbital IV (grado de recomendación B), valproato IV (grado de recomendación B), levetiracetam IV (grado de recomendación C).

Las líneas de tratamiento descriptas han sido establecidas como eficaces para controlar crisis con duración mayor a 5 minutos en adulto.

Etapa en la Unidad de Cuidados Intensivos (más de 30 minutos de iniciada la crisis)/SE refractario<sup>29</sup>: midazolam IV (grado de recomendación B), tiopental (o su metabolito

**Tabla 3 – Resumen de niveles de evidencia y grados de recomendaciones de las distintas etapas del estatus epiléptico**

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Referencias
<i>Recomendaciones: tratamiento del SE en etapa prehospitalaria</i>			
Lorazepam IV	1++	A	26-28,82-86
Diazepam IV	1++	A	26-28,32,83-88
Midazolam IM	1+	A	89-91
<i>Recomendaciones: tratamiento del SE en etapa hospitalaria</i>			
Lorazepam IV	1++	A	26-28
Diazepam más fenitoína IV	1++	A	26,32-36,86,92
Fenobarbital IV	1++	B	26,32,86
Valproato IV	1+/2++	B	33-36,93-95
Levetiracetam IV	1+/2-	C	36,75,96-98
Levetiracetam VO	2-/3	D	38,39,99
<i>Recomendaciones: tratamiento del SE en Unidad de Cuidados Intensivos/estatus epiléptico refractario</i>			
Midazolam IV	1++/1+	B	52,54,100-102
Propofol IV	1+	B	50-54,101,103
Tiopental IV	1+	B	42-48,52,54
Valproato IV	1+	C	93,94,104
Levetiracetam, lidocaína, ketamina, anestésicos inhalatorios (isoflurano-desflurano), lacosamida, topiramato, clobazam, infusión de magnesio y bloqueantes cálcicos	2-/3	D	99,104-122

pentobarbital) IV (grado de recomendación B), propofol IV (grado de recomendación B).

Otras opciones terapéuticas: valproato (grado de recomendación C), lidocaína (grado de recomendación D), ketamina (grado de recomendación D), anestésicos inhalatorios (isoflurano-desflurano) (grado de recomendación D), levetiracetam (grado de recomendación D), lacosamida (grado de recomendación D), otros FAE: carbamazepina, topiramato, clobazam (grado de recomendación D), infusión de magnesio (grado de recomendación D), bloqueantes cálcicos (grado de recomendación D).

Alternativas no farmacológicas para el tratamiento del SE refractario (grado D): dieta cetogénica, tratamientos inmunológicos (corticoides, inmunoterapia), hipotermia, terapias de estimulación eléctrica y magnética (estimulación vagal, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneana [TMS], estimulación cerebral profunda [DBS]), cirugías resecivas.

### **Estatus epiléptico refractario**

El SE refractario tiene una mortalidad 3 veces mayor que el SENR. Existe poca evidencia respecto a la elección del fármaco anestésico para su tratamiento. Los 3 fármacos más usados son el tiopental sódico, el midazolam y el propofol. No existen estudios aleatorizados que comparen distintos agentes terapéuticos, así como tampoco la duración del tratamiento. La anestesia debería mantenerse por el mínimo período necesario para lograr el control del SE más allá del fármaco elegido<sup>30</sup>.

El VPA y el levetiracetam son alternativas potencialmente tanto efectivas como seguras, pero hay limitados datos comparativos. En varios trabajos realizados fueron de utilidad sobre todo en pacientes añosos con múltiples patologías concomitantes en estatus no convulsivos y refractarios. En casos de pacientes que poseían alguna contraindicación, o riesgo elevado de recibir la terapia convencional, fueron administrados de forma temprana con buenos resultados.

Si bien no existen hasta la fecha estudios aleatorizados que comparen diferentes estrategias terapéuticas para el tratamiento de SE refractario, hay resultados promisorios con fármacos no anestésicos utilizados de forma temprana, como es el caso del VPA, levetiracetam y posiblemente la lacosamida.

En casos de estatus de ausencia pueden considerarse el VPA y posiblemente el levetiracetam como de primera línea.

Con respecto al pronóstico del SE refractario y SESR, a pesar de que el SE de larga duración implica generalmente un mal pronóstico, existen algunas excepciones, y pacientes con SE refractario de varios días, semanas e incluso meses de duración pueden en ocasiones alcanzar una buena recuperación funcional. De este modo, el tratamiento de soporte (incluyendo repetidos ciclos de anestésicos de ser necesario) no debería ser interrumpido simplemente por la duración prolongada del cuadro, de no existir causa subyacente que augure de cualquier manera un pronóstico catastrófico o evidencia de daño cerebral irreversible. Esta conducta se aplica especialmente a pacientes jóvenes, quienes presentan una

mejor tolerancia a los efectos secundarios cardiovasculares de la anestesia prolongada<sup>31</sup>.

### **Complicaciones asociadas con el tratamiento de crisis que duran más de 5 minutos**

La depresión respiratoria es más frecuente en pacientes con crisis persistentes que en pacientes que recibieron benzodiazepinas por dichas crisis<sup>26</sup>. Por lo tanto, el no tratar acarrearía mayor riesgo de compromiso respiratorio. No hay diferencias entre lorazepam, diazepam, fenitoína o fenobarbital en la incidencia de reacciones adversas respiratorias o cardíacas<sup>26</sup>.

### **Diferencias en eficacia y tolerabilidad**

#### **Diazepam vs. lorazepam**

Leppik et al.<sup>28</sup> compararon lorazepam (4 mg) vs. diazepam (10 mg) IV como fármacos de primera línea para el tratamiento del SE en un trabajo aleatorizado doble ciego.

No hubo diferencias significativas en la eficacia. Las crisis fueron controladas en el 76% de los episodios en pacientes que recibieron diazepam, y en el 89% de los episodios de pacientes que recibieron lorazepam. No hubo diferencias significativas en la latencia para el comienzo de acción.

En otro estudio prehospitalario el SE fue controlado a la llegada a la sala de emergencias en más pacientes tratados con lorazepam (59,1%) que con diazepam (42,6%) y menos con placebo (21,1%)<sup>26</sup>.

Se concluye que ambos fármacos son aceptados como de primera línea para el tratamiento del SE prefiriéndose el lorazepam (grado A)<sup>17</sup>.

El estudio cooperativo de veteranos comparó la respuesta a 4 tratamientos diferentes en 384 pacientes con SE evidente y 134 pacientes con SE sutil<sup>26</sup>. Las 4 ramas de tratamiento fueron: diazepam 0,15 mg/kg más fenitoína 18 mg/kg, lorazepam 0,1 mg/kg, fenobarbital 15 mg/kg o fenitoína 18 mg/kg.

Para el SE evidente la mayor respuesta fue para el lorazepam (64,9%), seguida de fenobarbital (58,2%), diazepam más fenitoína (55,8%) y luego monoterapia con fenitoína (43,6%)<sup>27</sup>. El SE sutil o no convulsivo tuvo una respuesta menor en todas las líneas de tratamiento: fenobarbital 24,2%, lorazepam 17,9%, diazepam más fenitoína 8,3% y monoterapia con fenitoína 7,7%.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos, tanto para el SE evidente como sutil. Tampoco hubo diferencias con respecto a la recurrencia o a la incidencia de eventos adversos.

Diferencias entre lorazepam y diazepam en adultos con crisis de duración mayor a 5 minutos: en adultos no hay diferencias entre lorazepam y diazepam en eficacia y tolerabilidad (grado A); lorazepam tiene mayor duración de acción (grado D)<sup>26-28</sup>, en adultos la fenitoína intravenosa está más frecuentemente asociada con irritación venosa y flebitis<sup>26,28,32</sup>.

#### **Fenitoína vs. ácido valproico**

Misra et al. realizaron un estudio aleatorizado controlado para comparar la eficacia de ácido valproico (VPA) y de fenitoína (PHT) como fármacos de primera y de segunda línea en el tratamiento del SE convulsivo<sup>33</sup>. Con un total de 68 pacientes, 35 recibieron VPA y 33 PHT. Los resultados fueron control de

las crisis en el 66% de los pacientes tratados con VPA y en el 42% de los pacientes tratados con PHT, cuando recibieron VPA o PHT como tratamiento inicial. En aquellos pacientes que fallaron al primer esquema recibido, en el 79% se logró posteriormente el control del SE usando VPA como segunda opción (pacientes que habían fallado al tratamiento inicial con PHT), mientras que el porcentaje de pacientes que fallaron al VPA como fármaco de inicio, pero respondieron a PHT como segunda opción, fue solo del 25%. La eficacia y tolerabilidad de VPA y PHT en el SE se evaluó también de forma comparativa en los estudios de Agarwal et al.<sup>34</sup> y de Gilad et al.<sup>35</sup>. El primero de ellos compara VPA y PHT en SE refractario al tratamiento inicial con benzodiazepinas (diazepam IV), y el segundo trabajo los compara como fármacos de inicio. El trabajo de Agarwal, un estudio aleatorizado con 50 pacientes en cada rama, obtuvo control del SE en el 88% de los pacientes tratados con VPA y en el 84% de los pacientes tratados con PHT. La tolerabilidad al fármaco fue similar en ambos grupos.

El trabajo de Gilad fue un estudio retrospectivo en el cual se analizaron 49 pacientes que recibieron VPA y 25 pacientes que recibieron PHT como fármaco de inicio, por SE o por crisis agudas repetitivas. Los resultados mostraron una eficacia similar de ambos fármacos para el control de la crisis (87,8% para VPA y 88% para PHT), con tolerabilidad similar. Se concluye que VPA y PHT tienen una eficacia y tolerabilidad similar en el tratamiento del SE (grado B).

#### *Fenitoína vs. levetiracetam*

El trabajo de Alvarez et al.<sup>36</sup> fue el primero en comparar la eficacia de levetiracetam (LEV) en SE con respecto a otro fármaco. Se analizaron de forma retrospectiva datos que se obtuvieron en un registro prospectivo, para comparar la eficacia de VPA, PHT y LEV en SE como fármacos de segunda línea en pacientes que habían fallado al tratamiento inicial con benzodiazepinas. Evaluaron 198 episodios de SE en 167 pacientes que habían requerido fármacos de segunda línea para el control del SE, tras haber fallado al tratamiento inicial con clonazepam IV o lorazepam IV. Setenta episodios de SE (37%) fueron tratados con PHT, 59 episodios (32%) con VPA y 58 episodios (31%) con LEV. Los resultados (tras un análisis ajustado a la severidad y a la etiología del SE) mostraron que un 16,8% de los casos que fallaron al tratamiento de segunda línea con LEV hubieran podido controlarse utilizando VPA; la eficacia de la PHT como tratamiento de segunda línea fue mayor a la de LEV, pero menor que la de VPA. Pese a las limitaciones metodológicas del estudio, es el primero en comparar la eficacia de LEV en SE con respecto a otro fármaco, y sus resultados sugieren precaución con el uso de LEV en el SE, al tiempo que señala la necesidad de un estudio comparativo bien diseñado. Se concluye que como fármaco de segunda línea tras el fracaso del tratamiento del SE con benzodiazepinas, LEV tiene menor eficacia que PHT (grado C).

### **Protocolo de tratamiento sugerido de estatus epiléptico**

A través de varios estudios controlados se ha investigado y establecido la primera línea de tratamiento por niveles de evidencia; sin embargo, las etapas de tratamiento posteriores

siguen siendo controvertidas, ya que hasta la fecha no hay registro de ningún estudio clase I que avale estas terapéuticas.

**Etapas prehospitalarias.** Lorazepam: 2 mg IV o diazepam: 5 mg IV o midazolam: 5-10 mg IM.

Si las crisis persisten por más de 4 minutos se pueden repetir las dosis.

**Etapas hospitalarias.** Mantenimiento de la circulación y oxigenoterapia; acceso venoso; determinar la etiología; laboratorio; importancia de contar con registro electroencefalográfico (ECG); inicio de tratamiento.

**Minuto 0.** Mantenimiento de la vía aérea: respiración (oxígeno nasal, tubo de mayo, ARM), soporte hemodinámico (monitorización ECG, control de presión arterial y temperatura); obtener historia; examen neurológico; acceso venoso: solución salina isotónica; administrar 100 mg de tiamina más suero glucosado hipertónico: deberán realizarse controles de glucemia periódicos mientras persistan las crisis, ya que hay una tendencia a la hiperglucemia en esta fase inicial del estatus, pero posteriormente, puede haber una tendencia a la hipoglucemia que debe ser corregida; extracción sanguínea y orina: hemograma, urea, glucemia, electrolitos, creatinina, hepatograma, calcio, fósforo, magnesio, gases arteriales, tóxicos; toma de muestra para dosificación de niveles séricos de FAE en pacientes que vienen medicados con dichos fármacos, cuando se sospechan interacciones farmacodinámicas o cinéticas relevantes, pacientes embarazadas o con patología concomitante que interfiera con los FAE (por ejemplo insuficiencia hepática, insuficiencia renal); el EEG permite confirmar la naturaleza epiléptica de las crisis (diagnóstico de estatus convulsivos y no convulsivos) y evaluación de la respuesta al tratamiento antiepiléptico; estudios por imágenes (TC y/o resonancia magnética): su indicación quedará supeeditada a las potenciales causas que llevaron al paciente al estatus.

Si al cabo de 5 minutos la crisis persiste iniciar tratamiento con: a) lorazepam: 0,1-0,15 mg/kg IV, con una velocidad de infusión de 1-2 mg/minuto; ob) diazepam: 0,2-0,3 mg/kg IV con una velocidad de infusión de 2-5 mg/minuto + PHT: dosis de carga 20 mg/kg IV con una velocidad de infusión de 50 mg/minuto.

Se recomienda realizar la infusión con monitorización ECG continuo y control de presión arterial (por la posibilidad de desarrollo de arritmias y/o hipotensión o hipertensión).

Otras opciones previo al inicio del tratamiento anestésico: a) fenobarbital 10-20 mg/kg diluido en suero fisiológico o dextrosa 5% a pasar 100 mg/min (1.000 mg en 15 min); b) o ácido valproico: 25-30 mg/kg IV: velocidad de infusión aprobado hasta 3 mg/kg/min. Probablemente seguro hasta 5-6 mg/kg/min. Esta opción puede considerarse en especial en casos de estatus no convulsivos; o c) LEV: 20-60 mg/kg IV: velocidad de infusión 15 a 60 min (2-5 mg/kg/min). Se han realizado estudios con infusiones más rápidas, de hasta 5 minutos con buena tolerabilidad. Una opción con bioequivalencia similar a la formulación IV es la preparación oral (VO), siendo esta última mejor tolerada a mayores dosis y velocidad de infusión<sup>37</sup>. Los datos muestran similar eficacia<sup>38,39</sup>; d) lacosamida: 50-200 mg IV cada 15 minutos o velocidad de infusión 40-80 mg/min. Mantenimiento 400-600 mg/día<sup>40,41</sup>.

**Etapas en Unidad de Cuidados Intensivos/SE refractario**<sup>42-54</sup>: tubo endotraqueal; sondaje vesical; control de presión arterial

y temperatura, si transcurridos 30 minutos desde el inicio de la actividad epiléptica no se ha conseguido controlar las crisis se debe considerar el ingreso en terapia intensiva; es recomendable que la infusión de fenobarbital ya se realice en terapia intensiva.

Cuarenta-60 minutos: midazolam (dosis de carga: 0,2 mg/kg IV). Mantenimiento: 0,2-0,6 mg/kg/hora o propofol (dosis de carga 1-2 mg/kg IV). Mantenimiento: 2-4 mg/kg/hora (hasta 15 mg/kg/hora) o coma barbitúrico: pentobarbital (dosis de carga 5-20 mg/kg IV). Mantenimiento: 1-3 mg/kg/hora, precaución: depresión miocárdica y edema pulmonar o tiopental: 100-250 mg en 2 min IV, añadiendo bolos de 50 mg cada 2-3 min hasta el control de las crisis o patrón brote supresión. Mantenimiento: 3-5 mg/kg/hora.

### Monitorización electroencefalográfica continua

El control electroencefalográfico es imprescindible para evaluar el nivel de inducción del coma, como para descartar la presencia de crisis no convulsivas o status no convulsivos en pacientes en coma<sup>55-60</sup>. El grado óptimo de supresión electroencefalográfica de la actividad cerebral (supresión de crisis, patrón de paroxismo-supresión, o registro plano) no ha sido evaluado en estudios prospectivos, y los estudios retrospectivos no favorecen claramente ninguna de estas opciones. La misma incertidumbre se aplica a la duración del tratamiento anestésico y al esquema de suspensión del fármaco<sup>31</sup>. Dependiendo del anestésico utilizado, se recomienda la titulación hasta un patrón EEG de paroxismo-supresión con propofol y barbitúricos. Si se administra midazolam la supresión de las crisis eléctricas es el objetivo recomendado<sup>44,52,61,62</sup>.

La referencia básica es el trazado llamado paroxismo supresión, que se define por la presencia de períodos entre 2 a 10 segundos de actividad de fondo plana o casi plana, menor a 5  $\mu$ V, interrumpidos por una actividad irregular de ondas lentas y punta onda de gran voltaje, de pocos segundos de duración<sup>44,52,62</sup>. La supresión dura aproximadamente 5 seg y los brotes incluyen una irregular y amplia variedad de formas de espigas, ondas agudas y ondas lentas. La infusión se continúa durante 4 horas, luego se desciende la velocidad y se monitoriza con el EEG. Si la actividad epileptiforme aún persiste se repite el procedimiento durante otras 4 h. Si no, se suspende el fármaco en 12-24 h gradualmente<sup>52,63,64</sup>. La duración óptima del control electroencefalográfico de las crisis en pacientes con SE refractario es desconocida, debido a la poca información respecto a cuál sería la duración del tratamiento necesaria para mantener dicho control. Habitualmente, el control de las crisis se mantiene por 24-48 h, seguido de un descenso gradual de la infusión continua de antiepileptícos. Los pacientes pueden presentar recurrencia del SE refractario con el descenso de la infusión continua, requiriendo retornar a igual o mayor dosis del antiepileptico en infusión continua por un período de tiempo adicional, con o sin el agregado de otro agente terapéutico<sup>15</sup>.

### Estatus epiléptico no convulsivo

El SENC se define como cambios conductuales y/o compromiso de conciencia respecto al estado basal, asociado a

actividad epiléptica continua en el EEG de 30 min o más de duración, generalizada o focal<sup>65</sup>. Para definir actividad epiléptica continua en el EEG se usaron los criterios de Young modificados<sup>66</sup>. Está claro que aún no existe una definición universal del SENC, si bien lo descrito anteriormente beneficia al diagnóstico, una respuesta electroclínica positiva al tratamiento agudo con FAE puede ayudar al proceso diagnóstico, aunque la falta de respuesta no lo excluye.

En relación con el SE sutil, se trata de una forma del SENC que involucra desde el estado de mal convulsivo generalizado que ha sido tratado de forma insuficiente o no ha sido tratado y la principal característica es «estado de coma y ausencia de signos motores»; sin embargo, puede haber alguna sacudida, con descargas del EEG periódicas generalizadas o lateralizadas y regionales. Es así que algunos autores prefieren definir al SE sutil como aquel que presenta cambios en el EEG pero con evidencia de crisis epilépticas previas o estado de mal previo<sup>67</sup>.

### Tratamiento del estatus epiléptico no convulsivo

En la actualidad no existe ninguna guía o consenso de tratamiento para el SENC, debido a la falta de estudios y datos de eficacia. En la actualidad la mayor parte de la información disponible proviene de estudios retrospectivos y series de casos. Tampoco se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados, diseñados específicamente que evalúen este tipo de situación, por lo que se utilizan las mismas recomendaciones indicadas para el SE convulsivo en relación con el protocolo de tratamiento, pero con un nivel de evidencia bajo (grado de recomendación D)<sup>68-72</sup>.

### Consideraciones en el adulto mayor y otras poblaciones especiales

En el anciano el diagnóstico puede ser difícil por sus varias formas de aparición clínica<sup>73</sup>. El SE parcial complejo es la forma más común de presentación, con confusión, alteración del estado de conciencia o síntomas psiquiátricos. Los factores de riesgo son: accidentes cerebrovasculares, epilepsia, demencia, neoplasias del SNC y alteraciones metabólicas sistémicas. Las múltiples comorbilidades de este grupo etario pueden complicar el tratamiento y empeorar el pronóstico. El uso de PHT, fenobarbital y anestésicos en el anciano está asociado a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, respiratorias y las interacciones con otros fármacos es elevada. En esta población la utilización de valproato y LEV puede ser una alternativa terapéutica<sup>74-76</sup>.

### Estatus epiléptico en insuficiencia hepática

La incidencia de crisis en pacientes con hepatopatías es del 2 al 33%<sup>77</sup>. Sin embargo, los reportes de SENC son aislados<sup>78</sup>. El SENC podría ser una manifestación común dentro del cuadro de encefalopatía hepática. No hay estudios que definan el tratamiento y pronóstico del SE en esta población.

El manejo farmacológico es complejo. Puede haber niveles elevados de FAE por la alteración de la metabolización (reducción de la enzima citocromo P450, alteración de la glucuronización) y por hipoalbuminemia. Se sugiere utilizar



FAE sin metabolismo hepático y escasa unión a proteínas plasmáticas, como el LEV.

### **Estatus epiléptico en insuficiencia renal**

Las crisis son frecuentes en pacientes con fallo renal agudo y encefalopatía urémica, que suele asociarse a otras alteraciones metabólicas. La incidencia de crisis en pacientes en hemodiálisis por fallo renal es del 2 al 10%<sup>79</sup>. Los fármacos con alta unión a proteínas (PHT, VPA) no son afectados por la diálisis. El LEV sufre una reducción del 50% posdiálisis, por lo que se debe ajustar la dosis<sup>80,81</sup>.

### **Recomendaciones generales**

1. Considerar diagnósticos diferenciales con eventos no epilépticos de origen psiquiátrico, migraña, amnesia global transitoria, encefalopatía metabólica o tóxica.
2. Utilizar dosis adecuadas según kg de peso y garantizar un correcto acceso intravenoso.
3. Estar preparado para asistencia respiratoria inminente.
4. Determinar y tratar la etiología del SE.
5. Tratar las complicaciones del SE a la mayor brevedad.
6. Recordar que cuanto más se prolongue el SE mayor es la posibilidad de evolucionar hacia la refractariedad.
7. Considerar la evolución hacia un SE no convulsivo en: pacientes con deterioro de sensorio y/o alteración de la conciencia prolongada, automatismos, mioclonías sutiles, trastorno del lenguaje persistente, movimientos oculares involuntarios.
8. Individualizar casos que requieran terapia crónica con FAE.

### **Conclusiones**

El SE es una emergencia neurológica frecuente cuyo diagnóstico temprano y rápido inicio del tratamiento son tan importantes como la elección del fármaco a utilizar.

Continuamos recomendando la terapéutica agresiva, al menos en las primeras instancias terapéuticas, e iniciar el tratamiento según el protocolo sugerido en toda crisis que se extienda más allá de los 5 minutos.

La evidencia clínica en los últimos años nos brindó información acerca del tratamiento inicial del SE convulsivo a través de la comparación de las líneas terapéuticas aquí expuestas.

Los fármacos antiepilépticos y anestésicos han demostrado históricamente su eficacia, sin embargo un 30% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento convencional.

En las 2 últimas décadas se han hecho grandes esfuerzos por mejorar los esquemas de manejo en estadios refractarios del SE. Asimismo, se incorporó el concepto previamente descrito de súper refractario. Se introdujeron nuevos fármacos de uso intravenoso como el ácido valproico, el LEV y más recientemente la lacosamida.

Si bien no contamos con grados altos de evidencias brindados por estudios aleatorizados, comparativos, la indicación de estos medicamentos no-anestésicos cada vez gana más aceptación en los diagramas de flujo de tratamiento del SE.

Aún se requiere de estudios que también determinen y recomienden los tiempos de la supresión electroclínica en estas instancias.

Se establece cada vez con mayor firmeza el rol fundamental de los registros vídeo-electroencefalográficos prolongados o continuos para detectar actividad epiléptica subclínica o sutil, y monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con sedación farmacológica.

Seguimos haciendo hincapié en que la mayor información y divulgación acerca de la prevalencia y características del SENC es de suma importancia para evitar demoras diagnósticas que deriven en una mayor morbimortalidad.

Se deberá seguir trabajando en objetivos concretos para favorecer la aproximación y el diagnóstico precoz, mejorar la disponibilidad y lectura de la electroencefalografía, mejorar diseños de estudios que evalúen el tratamiento prehospitalario, en la sala de emergencias y la terapia intensiva y líneas de investigación que incluyan comparación de fármacos en períodos refractarios y súper refractario.

Se espera que la actualización de las guías y las nuevas recomendaciones sean consideradas en todos aquellos niveles que de alguna u otra manera estén involucrados en el manejo de pacientes con SE.

### **Conflicto de intereses**

Ricardo Bernater ha recibido apoyo de las siguientes industrias farmacéuticas para asistir a jornadas y congresos: Laboratorio Abbott, Laboratorio Glaxo SmithKline Argentina, Laboratorio Janssen Argentina.

Analia Calle ha recibido apoyo de las siguientes industrias farmacéuticas para asistir a jornadas y congresos: Laboratorio Glaxo SmithKline Argentina, Laboratorio Bagó Argentina, Laboratorio Abbott Argentina, Laboratorio Raffo Argentina, Laboratorio Novartis Argentina.

Verónica Campanille declara no tener conflictos de intereses.

Oscar Martinez declara no tener conflictos de intereses.

Natalia Paoli ha recibido apoyo del laboratorio Novartis para la realización de una beca en epilepsia.

Mónica Perassolo ha recibido apoyo de las siguientes industrias farmacéuticas para asistir a jornadas y congresos internacionales: Laboratorio Glaxo SmithKline Argentina.

Lucas Romano ha recibido apoyo de las siguientes industrias farmacéuticas para asistir a jornadas y congresos: Laboratorio Bagó Argentina, Laboratorio Glaxo SmithKline Argentina, Laboratorio Novartis Argentina y Laboratorio Raffo Argentina.

María Belén Viaggio ha recibido apoyo de las siguientes industrias farmacéuticas para asistir a jornadas y congresos: Laboratorio Glaxo SmithKline Argentina, Laboratorio Janssen Argentina, Laboratorio Astra Zéneca Argentina.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1995;12:316-25.

2. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11:800-10.
3. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48:82-4.
4. Towne AR. Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:111-27.
5. Romano LM, Spadaro E, Sousa L, Castellino LG, Zorrilla JP, Latini F, et al. Incidence of status epilepticus in adult in Argentina: A prospective, epidemiological study based in captive population. *Neurol Arg*. 2011;03:18-25.
6. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67:931-40.
7. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. *Epilepsy Res*. 2011;93:1-10.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2001 (updated May 2004).
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE; 2004 (updated March 2005).
10. Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9.
11. Commission on Classification, Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
12. Commission on Classification, Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
13. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia*. 1997;38:614-8.
14. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It is time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2.
15. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
16. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205-10.
17. Viaggio MB, Bernater RD, Campanille D, Fontela ME, Grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina. Status epiléptico: consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Revista Neurológica Argentina*. 2007;32:56-62.
18. Schmutzhard E, Pfausler B. Complications of the management of status epilepticus in the intensive care unit. *Epilepsia*. 2011;52:39-41.
19. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus. A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802-18.
20. Gastaut H. Classification of status epilepticus. En: Status epilepticus. En: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, editors. *Advances in neurology*, Vol. 34. New York: Raven Press; 1983. p. 15-36.
21. Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12:343-62.
22. Drislane FW, Schomer DL. Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1994;19:111-21.
23. Cascino GD. Nonconvulsive status epilepticus in adults and children. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:S21-8.
24. Mehierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006;13:445-50.
25. Chen J. Wasterlain Claude status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5:246-56.
26. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *NEJM*. 1998;339:792-8.
27. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out of hospital status epilepticus. *NEJM*. 2001;345:631-7.
28. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249:1452-4.
29. Wasterlain CG, Chen JWY. Mechanistic and pharmacologic aspects of status epilepticus and its treatment with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:63-73.
30. Smith M. Anesthetic agents and status epilepticus. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 8:42-4.
31. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-30.
32. Shaner DM, Mc Curdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988;38:202-7.
33. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006;67:340-2.
34. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007;16:527-32.
35. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:296-300.
36. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*. 2011;52:1292-6.
37. Ramael S, de Smedt F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen J, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther*. 2006;28:734-44.
38. Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2006;8:651-4.
39. Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:79-91.
40. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:137-41.
41. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia*. 2011;8:35-8.
42. Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturates in refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci*. 1980;7:291-2.
43. Rashkin MC, Youngs C, Penovich P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology*. 1987;37:500.

44. Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high dose phenytoin. *Epilepsia*. 1989;30:464-71.
45. Van Ness PC. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia*. 1990;31:61-7.
46. Yaffe K, Lowenstein DH. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology*. 1993;43:895.
47. Mirski MA, Williams MA, Hanley DF. Prolonged pentobarbital and phenobarbital coma for refractory generalized status epilepticus. *Crit Care Med*. 1995;23:400-4.
48. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1996;37:863-7.
49. Sagduyu A, Tarlaci S, Sirin H. Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. *J Neurol*. 1998;245:640-6.
50. Brown L. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1053-9.
51. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998;39:18-26.
52. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43:146-53.
53. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med*. 2006;32:1075-9.
54. Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 8:52-5.
55. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res*. 1994;18:155-66.
56. Jordan KG. Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. *Neurol Clin*. 1995;13:579-626.
57. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith Jr JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54:340-5.
58. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62:1743-8.
59. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol*. 2004;61:1090-4.
60. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: to detect and to protect. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22:99-106.
61. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17:348-55.
62. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.
63. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:759-62.
64. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001;57:1036-42.
65. Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord*. 2005;7:253-96.
66. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22:79-91.
67. Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia*. 1993;34:S2-11.
68. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2000;1:301-14.
69. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6:329-39.
70. Walker MC. Treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:287-97.
71. Chang AK, Shinnar S. Nonconvulsive status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:65-72.
72. Pang T, Drislane FW. Treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14:307-21.
73. Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16:341-52.
74. Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol*. 2009;256:1634-42.
75. Fattouch J, di Bonaventura C, Casciato S, Bonini F, Petrucci S, Lapenta L, et al. Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:418-21.
76. Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4:169-81.
77. Plum F. *Diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: Davis; 1984.
78. Eleftheriadis N, Furla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:142-4.
79. Scorza FA, Albuquerque M, Arida RM, Cysneiros RM, Henriques TM, Scorza CA, et al. Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:757-60.
80. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Semin Dial*. 2006;19:408-16.
81. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ, Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010;19:375-82.
82. Walker JE, Homan RW, Vasko MR, Crawford IL, Bell RD, Tasker WG. Lorazepam in status epilepticus. *Ann Neurol*. 1979;6:207-13.
83. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:682-8.
84. Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM*. 2002;95:225-31.
85. Kapur J. Prehospital treatment of status epilepticus with benzodiazepines is effective and safe. *Epilepsy Curr*. 2002;2:121-4.

86. Treiman DM, Walker MC. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2006;68:S77-82.
87. Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology.* 1969;19:332-43.
88. Lombroso CT. Treatment of status epilepticus with diazepam. *Neurology.* 1966;16:629-34.
89. Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med.* 1999;17:323-8.
90. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2010;17:575-82.
91. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *New Engl J Med.* 2012;366:591-600.
92. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003723.
93. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology.* 2005;64:353-5.
94. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus: experience in 102 adult patients. *Seizure.* 2005;14:164-9.
95. Olsen KB, Tauboll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;187:51-4.
96. Rupprecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2007;73:238-44.
97. Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs.* 2009;23:983-7.
98. Eue S, Grumbt M, Muller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2009;15:467-9.
99. Latini FM, Catellino LG, Romano LM. Oral loading levetiracetam in the treatment of initial and refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurol Arg.* 2012;4:11-7.
100. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med.* 1992;20:483-8.
101. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2001;42:380-6.
102. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci.* 2002;23:177-82.
103. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45:757-63.
104. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MV, Bhatia R, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure.* 2010;19:109-11.
105. Knake S, Gruener J, Hattmer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:588-9.
106. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure.* 2006;15:137-41.
107. De Giorgio CM, Altman K, Hamilton-Byrd E, Rabinowicz A. Lidocaine in refractory status epilepticus: confirmation of efficacy with continuous EEG monitoring. *Epilepsia.* 1992;33:913-6.
108. Walker IA, Slovis CM. Lidocaine in the treatment of status epilepticus. *Acad Emerg Med.* 1997;4:918-22.
109. Thulasimani M, Ramaswamy S. The role of paraldehyde and lidocaine in the management of status epilepticus. *Anaesthesia.* 2002;57:99-100.
110. Nathan BR, Smith TL, Bleck TP. The use of ketamine in the treatment of refractory status epilepticus. *Neurology.* 2002; Suppl 3:A197.
111. Ropper A, Kofke W, Bromfield E, Kennedy S. Comparison of isoflurane, halothane, nitrous oxide in status epilepticus. *Ann Neurol.* 1986;19:98-9.
112. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, et al. Isoflurane for status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology.* 1989;71:553-9.
113. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, et al. Intravenous lacosamide: an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure.* 2011;20:428-30.
114. Goodwin H, Hinson HE, Shermock KM, Karanjia N, Lewin JJ. The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2011;14:348-53.
115. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology.* 2003;60:332-4.
116. Corman C, Guberman A, Benavente O. Clobazam in partial status epilepticus. *Seizure.* 1998;7:243-7.
117. Tinuper P, Aguglia U, Gastaut H. Use of clobazam in certain forms of status epilepticus and in startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia.* 1986;27:1:518-26.
118. Gastaut H, Tinuper P, Aguglia U, Lugaresi E. Treatment of certain forms of status epilepticus by means of a single oral dose of clobazam. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1984;14:203-6.
119. Pandey M, Gupta A, Baduni N, Vijfadar H, Sinha S, Jain A. Refractory status epilepticus magnesium as rescue therapy. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38:962.
120. Iannetti P, Spalice A, Parisi P. Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2005;46:967-9.
121. Schmitt FC, Dehnicke C, Merschhemke M, Meencke HJ. Verapamil attenuates the malignant treatment course in recurrent status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2010;17: 565-8.
122. Pirker S, Baumgartner C. Termination of refractory focal status epilepticus by the P-glycoprotein inhibitor verapamil. *Eur J Neurol.* 2011;18:e151.