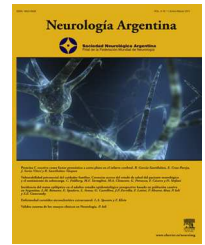


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Estado epiléptico no convulsivo del adulto: diferencias entre las formas comatosa-crítica y la no crítica



María Eugenia Sottano Larzábal*, Lucas Martín Romano, Miguel Ayala, Marina Sánchez Abraham, Alberto Alemán, Ignacio Marcelo Etchepareborda, María Inés García y Claudia Colla Machado

Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2013

Aceptado el 7 de octubre de 2013

On-line el 19 de febrero de 2014

Palabras clave:

Estado epiléptico no convulsivo

Coma

Crítico

Refractariedad

Letalidad

Pronóstico

R E S U M E N

Introducción: El estado epiléptico no convulsivo (SENC) es un trastorno reconocido cada vez más asiduamente en pacientes ambulatorios como críticos. Es una condición heterogénea que combina: alteración del estado mental, del comportamiento y ausencia de movimientos tónico-clónicos, como consecuencia de actividad epiléptica. La frecuencia del SENC es diferente entre los pacientes no críticos (SENC-NC) y los pacientes con afección crítica o en coma (SENC-CC).

Objetivos: Describir las características demográficas y clínicas, comparar las tasas de refractariedad y letalidad al día 30, los días de internación y el retraso en el diagnóstico, entre pacientes con SENC-CC y SENC-NC.

Materiales y métodos: Se registraron prospectivamente todos los casos de SENC consecutivos entre abril del 2007 y marzo del 2012, en pacientes ≥ 21 años.

Resultados: Se registró a 156 pacientes con SENC, 75% (n = 117) fueron SENC-NC y 25% (n = 39) SENC-CC. Los pacientes con SENC-CC tenían menos antecedentes de epilepsia y mayor porcentaje de etiología sintomática aguda (97,5%). La alteración de la consciencia fue la forma de presentación más frecuente en ambos. Se observó una diferencia significativa entre las tasas de refractariedad (72% vs. 40%, $p = 0,0007$) y letalidad (64% vs. 28%, $p < 0,0001$) en el grupo SENC-CC, así como mayor retraso en el diagnóstico (64 vs. 38 h, $p = 0,03$) y días de internación (21 vs. 7, $p < 0,0001$).

Conclusión: Los datos del presente trabajo muestran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con SENC-CC y SENC-NC, en cuanto a mayores tasas de refractariedad y letalidad principalmente, siendo a nuestro saber el primer estudio realizado en Argentina y América Latina. Estos hallazgos deberían ser confirmados en futuros estudios prospectivos.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eugesottano@hotmail.com (M.E. Sottano Larzábal).

1853-0028/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.10.001>

Nonconvulsive status epilepticus in the adult: Differences between the forms comatose-critical and non critical

A B S T R A C T

Keywords:

Non convulsive status epileptic
Coma
Critical
Refractoriness
Mortality
Prognosis

Introduction: The non-convulsive status epilepticus (NCSE) is a disorder increasingly recognized in outpatients as in critical ones. It is a heterogeneous condition that combines altered mental status, behavior and absence of tonic-clonic movements, as a result of epileptic activity. The frequency of NCSE is different among patients referred to as non critical (NCSE-NC) and patients with critical disease or in coma (NCSE-CC).

Objectives: Describe the demographic and clinical characteristics, compare rates of refractoriness and mortality at day 30, days of hospitalization and delay in diagnosis, between patients with NCSE-CC and NCSE-NC.

Materials and methods: All the consecutive cases of NCSE between April-2007 and March-2012 among patients ≥ 21 years old, were prospectively recorded.

Results: The following results were recorded in 156 patients with NCSE: 75% ($n = 117$) were proper and 25% ($n = 39$) were critical-comatose. The patients with NCSE-CC presented fewer antecedents of epilepsy and a higher percentage of acute symptomatic etiology (97,5%). The impairment of consciousness was the most common manifestation in both cohorts. A significant difference was observed in the NCSE-CC group between refractoriness rate (72% vs. 40%, $P = .0007$) and mortality rate (64% vs. 28%, $P < .0001$), as well as delay in diagnosis (64 vs. 38 hours, $P = .03$) and days of hospitalization (21 vs. 7, $P < .0001$).

Conclusions: The results of this study show significant statistic differences between patients with NCSE-CC and NCSE-NC mainly in terms of higher rates of refractoriness and mortality. For this reason it is important to study and analyse the two groups separately. These findings should be confirmed in future prospective studies

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El estado epiléptico no convulsivo (SENC) es un trastorno que está siendo reconocido cada vez más asiduamente tanto en pacientes ambulatorios con cambios en el estado mental, como también, y más frecuentemente, en pacientes críticos. Es una condición heterogénea que resulta en síntomas y signos clínicos que pueden simbolizarse mediante la relación de 3 ejes fundamentales: alteración del estado mental y/o consciencia, alteración del comportamiento y ausencia de movimientos tónicos, clónicos o tónico-clónicos, como consecuencia de la existencia de actividad epiléptica continua o recurrente en el cerebro.

La frecuencia del SENC es diferente entre los pacientes con SENC denominados ambulatorios o «propios» y los pacientes con afección neurológica crítica o en coma. Datos recientes indican que la tasa de SENC ambulatorio es del 0,2%¹, mientras que alrededor de un 10% de pacientes comatosos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cumplen criterios de SENC²⁻⁵. La frecuencia de SENC con afección neurológica o neuroquirúrgica crítica varía, siendo del 7-9% en las hemorragias intracerebrales^{6,7}, del 8-13% en la hemorragia subaracnoidea^{6,8}, del 6-8% en el traumatismo craneal^{6,9}, del 17-19% en las infecciones del SNC^{6,10} y del 14% posterior a un SE convulsivo¹¹.

La mortalidad posterior al SENC también varía del 18-52% según el grupo al que pertenece el paciente, siendo mayor en los críticos-comatosos y menor en los pacientes con SENC

ambulatorio, dado la presencia de factores pronósticos desfavorables en el primer grupo (edad, etiología y deterioro de consciencia)¹²⁻¹⁵. Esta diferenciación pronóstica es la que ha llevado en la actualidad a dividir al grupo de pacientes con SENC¹⁶⁻¹⁸, con el objetivo de reconocer aquellos que se beneficien con estrategias terapéuticas particulares.

El propósito del presente estudio es describir y diferenciar a los pacientes con SENC-NC de críticos-comatosos, en nuestra población.

Objetivos

1. Describir las características demográficas y clínicas en la cohorte de pacientes con SENC crítico-comatoso (SENC-CC) y SENC-NC o ambulatorio.
2. Comparar las tasas de refractariedad y letalidad al día 30, los días de internación y el retraso en el diagnóstico, entre ambos grupos.

Materiales y métodos

Investigación de los casos

Los pacientes con SENC fueron identificados mediante observación prospectiva y evaluación retrospectiva de los registros al alta hospitalaria.

Observación prospectiva

Se registraron prospectivamente todos los casos de SENC consecutivos entre el 1 de abril del 2007 y el 31 de marzo del 2012 inclusive, en pacientes ≥ 21 años. El hospital cuenta con 240 camas, 19 camas de terapia intensiva, 9 camas propias de internación neurológica y 22 boxes para la atención en sala de urgencia. Los potenciales casos de SENC fueron identificados por neurólogos en la sala de urgencia, sala de internación, sala neurológica, consulta neurológica y registros de electroencefalograma (EEG) en el consultorio. El hospital brinda atención neurológica y cuenta con la posibilidad de realizar EEG, durante las 24 h del día, los 7 días de la semana, es decir, ofrece vigilancia completa para la identificación de los posibles casos. La información respecto al tipo, la duración, la semiología, el tratamiento y la etiología del SENC, así como de las enfermedades asociadas, las complicaciones, el desenlace al día 30, los resultados de estudios (laboratorio, EEG, tomografía computarizada o resonancia magnética), los datos demográficos y la historia médica del paciente, fue recabada en una base de datos electrónica.

Definición del estado epiléptico

Estado epiléptico no convulsivo (SENC): actividad epiléptica continua en el EEG de 30 min o más de duración, generalizada o focal, en pacientes sin presencia de síntomas ictales evidentes (p. ej., clonus epiléptico)^{2,19}. Para definir actividad epiléptica continua en el EEG se usaron los criterios de Young modificados²⁰.

Clasificación del estado epiléptico

El tipo de SE fue clasificado en parcial o generalizado, basada en la Clasificación Internacional de las epilepsias y los síndromes epilépticos (ILAE) de las crisis epilépticas²¹⁻²³.

SENC de paciente crítico-comatoso: paciente con criterios de SENC diagnosticados en la UCI, con o sin severo o profundo deterioro de consciencia¹⁶⁻¹⁸.

SENC no críticos: pacientes ambulatorios que llegaron a urgencias con familiares y el traslado inmediato a la UCI no fue necesario (los que fueron llevados por ser refractarios siguieron considerándose SENC-NC)¹⁶⁻¹⁸.

Etiología

Las etiologías del SENC se clasificaron en sintomática aguda, sintomática remota e idiopática-desconocida, usando la definición propuesta por Hauser²⁴ y utilizadas en estudios previos. Las condiciones médicas previas de causa no aguda del SENC no fueron incluidas dentro de las etiologías sintomáticas agudas y sí fueron incluidas como sintomáticas remotas. La etiología sintomática remota incluyó a pacientes con SENC sin una causa aguda precipitante, pero con historia de lesión del SNC temporalmente alejada del primer episodio no provocado de SENC. Las etiologías sintomáticas agudas del SENC fueron definidas en asociación temporal (7 días) con una causa subyacente. Los SENC sin etiología aguda o causa remota sintomática se clasificaron como de etiología desconocida. Para el análisis de refractariedad y

de letalidad los SENC de etiología sintomática aguda por suspensión o niveles bajos de fármacos antiepilépticos y de causa tóxica, se los incluyó en el grupo de etiología no sintomática aguda (suma de los pacientes con SENC sintomático remoto y de etiología desconocida). Se excluyó a todos los pacientes con SENC de etiología anóxico-hipóxica.

Retraso diagnóstico y/o tratamiento

Demora en horas desde el inicio de los síntomas y/o signos sutiles por los cuales se realiza el EEG hasta posterior diagnóstico del SENC.

Tratamiento

En todos los pacientes se administró tratamiento farmacológico de primera, segunda y tercera línea, de acuerdo con las recomendaciones de guías nacionales e internacionales^{18,19,25,26}.

Otras definiciones

- *Edad*. Se incluyó en este estudio a todos los pacientes con edad igual o mayor a 21 años.
- *Letalidad al día 30*. Fue definida como muerte asociada con el SENC, ocurrida desde el inicio del SENC hasta el día 30.
- *Historia previa de epilepsia*. Fue definida como la presencia de 2 o más episodios de crisis, en su vida.
- *SE refractario*. Sin respuesta completa al uso apropiado de 2 fármacos antiepilépticos (fármaco de primera línea: benzodiacepina + fármaco de segunda línea: fenitoína, ácido valproico o fenobarbital)^{25,27,28}.

Estadística

Comprende estadística descriptiva de los pacientes con SENC, medianas, cuartiles y límites inferior y superior, para variables interválicas sin distribución normal y variables ordinales; chi al cuadrado y prueba exacta de Fisher para comparar frecuencias de variables categoriales entre ambos grupos. Mann-Whitney para comparar diferencias en la distribución entre ambos grupos en mediciones de variables ordinales y variables interválicas sin distribución normal. Se estimaron las razones de productos cruzados (odds ratio), con su intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Durante el período de estudio se registró a 156 pacientes con SENC, entre los cuales el 75% (n = 117) tuvo SENC-NC y el 25% restante (n = 39) SENC-CC.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

La mediana de edad fue de 76 años en el grupo SENC-NC y de 74 años en el grupo SENC-CC. Se halló un 69% de pacientes de sexo femenino en el grupo SENC-NC, siendo una diferencia significativa con respecto al grupo SENC-CC (p = 0,048). Los pacientes con SENC-CC tenían menos antecedentes de epilepsia y mayor porcentaje de etiología sintomática aguda (97,5%). Las causas correspondientes a esta última etiología fueron similares en ambos grupos, como también las

Tabla 1 – Características basales de la población de estudio

Variables	SENC no crítico (n = 117)	SENC crítico/coma (n = 39)	p
Edad			
Mediana, años	76	74	0,09 ^a
CI-CS/LI-LS	67-83/22-94	59-82/22-85	
Sexo			
Femenino	69% (81)	51% (20)	0,048 ^b
Antecedentes epilepsia	22% (26)	8% (3)	0,039 ^b
Etiología			
Desconocida	12% (14)	0% (0)	0,014 ^c
Sintomática remota	14% (16)	2,5% (1)	0,046 ^c
Sintomática aguda	74% (87)	97,5% (38)	0,0007 ^c
	91 causas totales ^d	41 causas totales ^d	
ECV	27,5% (25)	25% (10)	0,72 ^b
BDAE	12% (11)	2% (1)	0,07 ^c
Infección SNC	15,5% (14)	27% (11)	0,13 ^b
Tumor	10% (9)	17% (7)	0,26 ^c
Metabólica	11% (10)	2% (1)	0,1 ^c
TEC	12% (11)	25% (10)	
Tóxica	12% (11)	–	–
Otras	–	2% (1)	–
Tipo de SENC			
Parcial/generalizado	59% (69)/41% (48)	64% (25)/36% (14)	0,58 ^b
Manifestaciones no motoras			
Coma	–	36% (14)	–
Alteración consciencia	61% (71)	46% (18)	0,11 ^b
Síndrome confusional	29% (34)	5% (2)	0,001 ^b
Trastorno de la conducta	3% (4)	5% (2)	0,63 ^c
Afasia	7% (8)	8% (3)	0,83 ^c
Retraso diagnóstico			
Mediana, h	38	64	0,03 ^a
CI-CS/LI-LS	24-72/6-720	30-96/2-240	
Refractario	40% (47)	72% (28)	0,0007 ^b
Letalidad día 30	28% (33)	64% (25)	< 0,0001 ^b
Internación			
Mediana, días	7	21	< 0,0001 ^a
CI-CS/LI-LS	4-13/1-122	2-150/9-33	

BDAE: suspensión o niveles bajos de fármacos antiepilépticos; CI: cuartil inferior; CS: cuartil superior; ECV: enfermedad cerebrovascular; LI: límite inferior; LS: límite superior; SENC: estado epiléptico no convulsivo; TEC: traumatismo encefalocraneal.

^a Mann-Whitney.

^b Chi al cuadrado.

^c Prueba de Fisher.

^d El porcentaje corresponde al total de causas y no de pacientes, ya que algunos presentaban más de una causa.

formas de presentación, siendo la más frecuente la alteración de la consciencia. Se halló una mayor frecuencia de síndrome confusional en la cohorte de pacientes SENC-NC, con una diferencia significativa. Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar las tasas de refractariedad (72% vs. 40%, $p = 0,0007$) y letalidad (64% vs. 28%, $p < 0,0001$), siendo mayor en el grupo SENC-CC, así como un mayor retraso en el diagnóstico (64 vs. 38 h, $p = 0,03$) y días de internación (21 vs. 7 días, $p < 0,0001$) (fig. 1).

Discusión

Nuestro trabajo ofrece la posibilidad de caracterizar y comparar a pacientes muy distintos que conforman en conjunto un trastorno complejo, con diversas presentaciones clínicas

y pronósticas, como lo es el SENC. En él, encontramos que la diferenciación entre las formas ambulatoria y comatosa o crítica brinda datos importantes en cuanto al pronóstico de estos pacientes; diferenciación solo descrita en un reciente estudio¹⁷.

El SENC en pacientes comatosos requiere un alto nivel de sospecha y búsqueda activa. En nuestros pacientes, la causa más común del mismo fue sintomática aguda (97,5%), siendo la más frecuente la infección del sistema nervioso central. Distinto es lo que ocurre en el SENC-NC, en que la etiología sintomática remota y desconocida se abrió espacio entre la aguda, presentando la causa vascular como la más usual.

La media de edad en nuestro grupo SENC-CC fue similar a los datos publicados (media $\pm$ desviación estándar: $68,4 \pm 17,5$ vs. $69,4 \pm 12,1$)¹⁷.

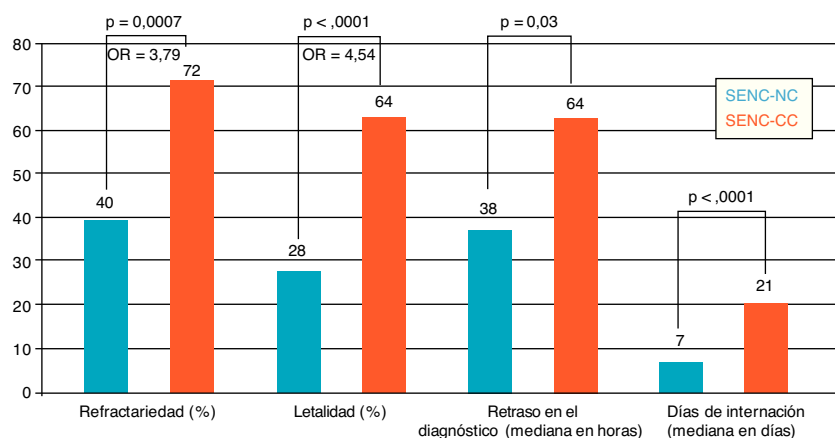


Figura 1 – Variables significativas entre ambas cohortes.

OR: razón de producto cruzado (odds ratio); **SENC-CC:** estado epiléptico no convulsivo crítico-comatoso; **SENC-NC:** estado epiléptico no convulsivo no crítico.

En cuanto al antecedente de epilepsia, resultó ser un dato importante entre ambos grupos, con predominancia en los pacientes ambulatorios (22%). Estuvo presente en un 8% entre los pacientes críticos; dato muy similar al descrito de un 5,6%¹⁷. Esto podría explicar una menor sospecha en dicho grupo, mayor retraso en el diagnóstico y consecuente mayor refractoriedad.

El retraso diagnóstico arrojó resultados igualmente significativos, siendo de 64 h en pacientes críticos vs. 38 h en los ambulatorios.

Se halló una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mayor refractoriedad al tratamiento y cantidad de días de internación en los pacientes comatosos o críticos.

La tasa de letalidad al día 30 en el grupo SENC-CC duplicó a la del grupo SENC-NC, del 64% como era de esperar, ante la gravedad de la etiología de dichos pacientes, similar al 61% reportado por Fernández-Torre et al.¹⁷.

Según lo expresado, la mayor tasa de refractoriedad y letalidad en el grupo SENC-CC es dependiente de la etiología del mismo, sintomática aguda en el 97,5%, definiendo el mal pronóstico.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a etiología, antecedente de epilepsia, tasa de letalidad, retraso en el diagnóstico y días de internación entre los grupos SENC-CC y SENC-NC, por las cuales recomendamos adoptar esta división pronóstica. Asimismo constituye, a nuestro saber, el primer estudio realizado en Argentina y América Latina. Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta en el desarrollo y planificación de futuras clasificaciones, como en estudios pronósticos y guías de tratamiento del SENC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Seidel S, Aull-Watschinger S, Pataria E. The yield of routine electroencephalography in the detection of incidental nonconvulsive status epilepticus —A prospective study. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:459–62.
- Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000;54:340–5.
- Narayanan JT, Murthy JMK. Nonconvulsive status epilepticus in a neurological intensive care unit: Profile in a developing country. *Epilepsia.* 2007;48:900–6.
- Mirski MA, Varelas PN. Seizures and status epilepticus in the critically. *Crit Care Clin.* 2008;24:115–47.
- Alroughani R, Javidan M, Qasem A, Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus; the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure.* 2009;18:38–42.
- 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.
- Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;69:1356–65.
- Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51:1136–44.
- Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91:750–60.
- Carrera E, Claassen J, Oddo M, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections. *Arch Neurol.* 2008;65:1612–8.
- De Lorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, De Lorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1998;39:833–40.
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996;47:83–9.
- Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia.* 1998;39:1194–202.
- Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1999;16:314–22.

15. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48:82-4.
16. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010;51:177-90.
17. Fernández-Torre JL, Rebollo M, Gutiérrez A, López-Espadas F, Hernández-Hernández MA. Nonconvulsive status epilepticus in adults: Electroclinical differences between proper and comatose forms. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:244-51.
18. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al., Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
19. 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.
20. 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.
21. Gastaut H. Classification of status epilepticus. En: Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, Porter R, editores. *Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment*. New York: Raven Press; 1983. p. 15-35.
22. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. A revised proposal for the classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;24:502-14.
23. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-6.
24. Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology*. 1990;40:9-13.
25. 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. *Neurol Arg*. 2007;32:56-62.
26. Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, Perassolo M, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurol Arg*. 2013;5:117-28.
27. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: Effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1698-702.
28. Ruegg SJ, Dichter MA. Diagnosis Treatment of nonconvulsive status epilepticus in an intensive care unit setting. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:93-110.