

ESTADO EPILÉPTICO DEL ADULTO

STATUS EPILEPTICUS IN ADULTS

DR. JAIME GODOY F. (1), DR. REINALDO URIBE S. (1).

Programa de Epilepsia. Departamento de Neurología. División de Neurociencias. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: jgodoy@med.puc.cl

RESUMEN

El estado epiléptico (EE) es una grave condición que implica mortalidad y deterioro neurológico funcional, por lo que su pronto reconocimiento y tratamiento es indispensable. El cuadro puede presentarse tanto en pacientes con antecedentes de epilepsia como sin ella; en este último caso, generalmente se trata de la manifestación de una enfermedad aguda del sistema nervioso central. Fisiopatológicamente corresponde a una condición distinta a la mera repetición de crisis aisladas ya que en el EE se producen cambios moleculares que explican la perpetuación de las crisis y la resistencia a fármacos. El EE puede dividirse en formas convulsivas y no convulsivas y cada una de ellas a su vez en generalizadas y focales. El EE epiléptico no convulsivo sólo puede diagnosticarse si se lo sospecha y se hace uso de la electroencefalografía para confirmarlo. Existen esquemas terapéuticos convencionales como terapia inicial del cuadro, que incluyen uso de benzodiacepinas y anticonvulsivantes. No infrecuentemente esta terapia fracasa y se habla entonces de un EE refractario, que habitualmente se trata con altas dosis de barbitúricos, benzodiacepinas o propofol. Una condición aún más crítica es el EE superrefractario, definido como la persistencia del EE después de 24 horas de sedación anestésica. El pronóstico final de cualesquier EE dependerá de su duración y de la causa subyacente que lo provoca.

Palabras clave: Estado epiléptico, epilepsia, refractario, anti-convulsivantes.

SUMMARY

The status epilepticus (SE) is a serious condition that causes mortality and functional neurological impairment. Therefore its early recognition and treatment is crucial. It may occur both in patients with a history of epilepsy and without it in which the latter is usually the manifestation of an acute central nervous system illness. Pathophysiologically is different to just repeated isolated seizures since significant molecular changes develop during it, which explain the perpetuation of the seizures. The SE can be divided into convulsive and non-convulsive forms and each in turn in generalized and focal. The non-convulsive SE can only be diagnosed if it is suspected in patients who have impairment of consciousness and an electroencephalogram is performed to confirm it. Conventional treatment as initial therapy box includes benzodiazepines and anticonvulsants. Not infrequently this therapy fails and this condition is called refractory SE, which is usually treated with high doses of barbiturates, benzodiazepines or propofol. An even more critical condition is superrefractory SE, defined as the persistence of EE after 24 hours of anesthetic sedation. The ultimate outcome of any SE depends on its duration and the underlying cause.

Key words: Status epilepticus, epilepsy, refractory, anticonvulsants.

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es la complicación más grave que puede presentar un paciente con epilepsia, ya que se asocia a mortalidad o a secuelas neurológicas significativas, dependiendo del tipo y duración del cuadro. Puede sin embargo también aparecer en pacientes sin antecedentes de la enfermedad. Esta condición puede presentarse en todas las edades, desde el recién nacido hasta el anciano. El EE es conocido desde la antigüedad y se encuentra descrito ya en el texto de medicina asirio-babilónica denominado Sakkiku, escrito 10 siglos antes de Cristo (1).

DEFINICIÓN

Para comprender el concepto de EE y sus definiciones se debe tener presente que las crisis epilépticas son habitual y característicamente autolimitadas y breves (2). Esto se debe a que, en relación a una crisis, se activan de modo compensatorio mecanismos inhibitorios que intentan evitar no sólo la propagación del ictus sino también su mantención o reiteración.

En el tiempo han existido varias definiciones de EE. La más antigua y clásica lo caracteriza como la persistencia de crisis por más de 30 minutos, ya sea de modo continuo o como repetición subintrante, sin recuperación del estado neurológico basal entre ellas (3); este límite de tiempo se basa en hallazgos experimentales que muestran que pasado este punto se puede producir daño neuronal, que la condición tiende desde entonces a automantenerse y que se hace resistente al tratamiento farmacológico (4). Sin embargo, dado las graves repercusiones que puede tener el EE, se estima que, para efectos prácticos, no es conveniente esperar este tiempo para iniciar un tratamiento agresivo y por ello los plazos se han ido acortando. Se prefiere hoy entonces definir el EE como la mantención de crisis clínicas o electroencefalográficas por 5 minutos o más (5), ya que en esta situación es evidente que los mencionados mecanismos inhibitorios han fallado y se requiere de una aproximación terapéutica urgente, entendiéndose no obstante que una proporción de estos pacientes podría haber detenido espontáneamente su evolución. Basándose en el concepto fisiopatológico de autolimitación de las crisis, la Liga Internacional contra la Epilepsia en su glosario no incluye en la definición de EE un límite de tiempo determinado (6), y lo caracteriza ya sea como la presencia de crisis que no muestran evidencias de detención, en el tiempo que lo hace la gran mayoría de estos pacientes, o bien como la presencia de crisis recurrentes sin vuelta al estado neurológico interictal basal.

CLASIFICACIÓN

El estado epiléptico puede dividirse en:

A) Convulsivo

A1.- Estado epiléptico convulsivo generalizado

Es el cuadro más grave e incluye tanto las formas de inicio generalizado como aquellas con inicio focal y generalización secundaria. Se trata de una emergencia médica absoluta, que requiere tratamiento inmediato.

Tiene muy importantes repercusiones sistémicas, que incluyen anoxia, hipertensión sistémica y pulmonar, acidosis metabólica, hiperkalemia, hipertermia, etc, todo lo cual explica la mortalidad que el cuadro puede presentar (4).

A2.- Estado epiléptico convulsivo focal

Si está limitado a una extremidad o segmento corporal, sin eventos secundariamente generalizados, este cuadro no tiene repercusiones sistémicas y por tanto la aproximación terapéutica debe ser menos agresiva, en especial porque algunos casos pueden ser muy refractarios ("epilepsia parcial continua"). En pacientes sin antecedentes de epilepsia previa, especialmente en la tercera edad, debe siempre considerarse la posibilidad de un estado hiperosmolar no cetoacidótico, incluso si no hay historia previa de diabetes mellitus (7).

B) Estado epiléptico no convulsivo

Se lo puede definir como un cambio del estado mental, asociado a descargas epileptiformes ictales en el electroencefalograma (EEG) (8). Sólo puede diagnosticárselo si se lo sospecha, ya que la confirmación se hace mediante un registro electroencefalográfico. Esta variedad de EE es planteable en todo paciente epiléptico que presenta una alteración de conciencia persistente, ya sea después de un evento convulsivo o no. Debe también sospecharse en todo otro paciente con compromiso de conciencia de etiología ya sea no clara o desproporcionadamente mayor a lo esperado para eventuales causas establecidas (5).

B1.- Generalizado ("de ausencia")

Es el menos frecuente. Corresponde a la aparición de crisis de ausencia, subintrantes o continuas, que se manifiestan ya sea con la semiología típica de estos eventos, como episodios discretos, repetitivos o bien de un modo menos específico, como un cuadro simplemente confusional (9). La sospecha es fácil cuando el paciente tiene antecedentes de epilepsia generalizada, con o sin ausencia, pero habitualmente son menos reconocible cuando se presentan por primera vez, en pacientes sin antecedentes de epilepsia, en cuyo caso el diagnóstico habitualmente es tardío. El EE de ausencia debe ser distinguido del estado epiléptico focal con crisis parciales complejas y de cuadros confusionales no epilépticos. La confirmación diagnóstica se hace mediante el registro electroencefalográfico concomitante. El diagnóstico y terapia oportunas son de gran relevancia, no sólo por los riesgos asociados a esta condición, sino también porque una proporción significativa de ellos puede terminar como crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas. El cuadro puede ser desencadenado por la suspensión brusca de antiepilépticos, el uso concomitante de medicamentos proconvulsivantes o aparecer de novo, como ya se indicó. En pacientes adultos mayores puede aparecer por primera vez en relación a la suspensión brusca de benzodiazepinas (9).

B2.- Focal ("parcial complejo")

Se manifiesta como una alteración de conciencia, prolongada, de inicio brusco, antecedentes que sin embargo no siempre son evidentes.

En pacientes con antecedentes de epilepsia es lo primero a sospechar ante ese cambio clínico, pero también en postictales que se mantienen por periodos muy prolongados (8,9). No obstante, el EE no convulsivo focal puede aparecer también de novo, en pacientes que presentan lesiones estructurales de cualesquier tipo, en cuyo caso pueden aparentar un cuadro psiquiátrico. Otro grupo en el que se lo debe tener presente es en pacientes críticos, sobre todo cuando se mantiene comprometido de conciencia sin suficiente explicación o que presente manifestaciones motoras sutiles.

B3.- EE sutil

Esta variedad se presenta en pacientes graves, generalmente con compromiso sistémico importante. Hay en ellos, además de la alteración de conciencia, ligeras mioclonías de párpados, labios o cara, como única manifestación que produce un cerebro dañado estructural o metabólicamente. Es probable que pase inadvertido, sino se le da relevancia a esas ligeras manifestaciones clínicas (5, 8, 9).

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente la mitad de los EE se dan en pacientes con antecedentes de epilepsia y al igual que esa enfermedad, el EE tiene una distribución bimodal, coincidencia que es mayor en el periodo neonatal y en la tercera edad (10). Los valores reportados en la literatura varían bastante, oscilando entre 6.8 y 41 por 100.000 habitantes/año (10). Estas diferencias están determinadas por variaciones metodológicas, tales como tipo de población analizada, tamaño muestral, exclusión de algunos tipos de EE, etc. Probablemente la incidencia se sitúe en torno a 20 por 100.000 habitantes/año, de acuerdo a revisiones sistemáticas (10, 11). En todos los estudios, la incidencia de EE es mayor en la tercera edad respecto a la población general: 86 vs 46 por 100.000 personas/año en Richmond EE.UU. (11), 55 *versus* 15.8 en Alemania (12) o 15 *versus* 9.9 en Suiza (13).

Una mención especial merece el EE no convulsivo, ya que se estima todavía subdiagnosticado. En los últimos años, probablemente por el mayor uso del monitoreo EEG continuo en unidades de cuidados intensivos, los datos de incidencia del EE se han incrementado. Su incidencia global se estima entre 2-20 casos por 100.000 habitantes/año (8, 14) y corresponde al 5-49% del total de los EE (8, 12). Su prevalencia también aumenta con la edad (12) y no hay diferencias entre géneros (15). Se estima que entre el 16 y 43% de los EE son del tipo parcial complejo y 1-6% de ausencia (8, 12).

En pacientes en coma, la prevalencia del EE no convulsivo es entre un 8-37% (15). Por ejemplo, en el grupo de pacientes en tratamiento con hipotermia luego de un paro cardíaco, presenta una frecuencia aproximada de un 20% (excluyendo el *mioclonus*), siendo la mayoría de las veces subclínico y sólo pesquizable por electroencefalografía. Por otra parte, la incidencia aumenta en unidades neurológicas, donde hay una mayor vigilancia, su reporte puede superar el 30-40% (16).

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Su uso en el contexto de un EE es mandatorio e idealmente debe ser continuo y prolongado por al menos 24 horas después del completo control del cuadro. En el caso del EE convulsivo generalizado su principal aporte es descartar la persistencia de un EE no convulsivo después de conseguido el control clínico de las crisis (17). En los EE no convulsivos, en cambio, el diagnóstico solo puede fundamentarse en este examen (18). Pueden encontrarse ya sea crisis subintrantes o descargas continuas, cuasiperiódicas, o patrones periódicos lateralizados (18-21). En ocasiones pueden presentarse dudas de interpretación, principalmente por la aproximación práctica a seguir y la necesidad o no, de una conducta terapéutica agresiva. Así por ejemplo, después de una encefalopatía anóxica grave, la aparición de un patrón periódico con descargas generalizadas, que formalmente pueden denominarse EE no convulsivo, representa un pronóstico muy ominoso (22). En casos de encefalopatías metabólicas que generan patrones específicamente relacionados con esas afecciones (de ondas trifásicas), la correlación con la clínica resulta indispensable ya que no es posible diferenciarlo de un EE no convulsivo; en este caso, la ausencia de una encefalopatía metabólica y la presencia de un cambio de conciencia claro, especialmente si fue de brusca instalación, orientará a un EE (21).

FISIOPATOLOGÍA

El EE no puede comprenderse como la simple reiteración de crisis, sino como un estado fisiopatológicamente distinto en el que ocurren cambios muy importantes que explican la evolución del cuadro (4). Es evidente que en el EE han fallado los mecanismos inhibitorios que limitan las crisis, principalmente gabaérgicos. En modelos experimentales el punto de quiebre en el que se transforma un evento episódico en una condición permanente, se ubica hacia los 30 min., hallazgo que dio fundamento a las primeras definiciones de EE, ya mencionadas. Hay desde entonces también progresivamente daño neuronal y reducción de la respuesta a fármacos (4). Uno de los mecanismos que explican este cambio, demostrado experimentalmente, es la reducción de la cantidad de receptores GABA postsinápticos, mediadores de inhibición, debido a que se produce internalización de ellos, mecanismo inducido por la actividad neuronal excesiva; una reducción de esta actividad excitatoria anormal enlentece el proceso de reducción de los receptores inhibitorios (23). Por otra parte se producen cambios en el sentido contrario, es decir potenciación de la excitación, mediada por ejemplo, por aumento de las corrientes excitatorias postsinápticas dependientes de receptores NMDA, con aumento funcional de sus receptores, lo que incrementan su número a nivel de la sinapsis, según se ha demostrado con técnicas de inmunohistoquímica (24). El incremento glutamatérgico lleva a entrada de calcio a la célula, daño y finalmente muerte neuronal. Los cambios descritos a nivel de receptores se producen en minutos, incluso antes que se modifique su expresión génica (4). La mayor hiperexcitabilidad lleva además a cambios en neuropéptidos moduladores, con aumento de los excitatorios y reducción de los inhibitorios (4). La respuesta a fármacos, especialmente los gabaérgicos, se verá afectada por estos cambios a nivel sináptico. Simultáneamente hay aumento de la expresión de proteínas transportadoras de drogas, que incrementan la excreción de estos fármacos a nivel de barrera hematoencefálica (25).

CAUSAS

En el adulto, la mayoría de los pacientes que tiene un EE presenta una causa aguda sintomática (52 a 72%) y en un 3 y 15% no será posible determinar la causa (10). La enfermedad cerebrovascular da cuenta de cerca de un cuarto de los casos, especialmente en grupos de mayor edad, mientras que entre un 25 y 33% presenta por retiro de fármacos antiepilépticos y en hasta un 15% está relacionado con etilismo (11). Causas relevantes a descartar en casos agudos sintomáticos son el traumatismo encéfalo-craneano, infecciones del sistema nervioso central, lesiones neoplásicas primarias o secundarias, etc. En casos refractarios de presentación inaugural (llamados NORSE, del acrónimo en inglés new-onset refractory status epilepticus) conviene descartar encefalopatías autoinmunes (26, 27).

TRATAMIENTO

EE convulsivo primaria o secundariamente generalizado inicial

Medidas generales: corresponde inicialmente mantener vía aérea permeable, obtener vía venosa, tomar exámenes generales, incluyendo hemoglucotest o glicemia y niveles plasmáticos de anticonvulsivantes si corresponde, además de administrar suero glucosado y tiamina. Estudios complementarios más exhaustivos, como neuroimágenes o punción lumbar deben considerarse pero posponerse hasta después de haber intentado controlar el EE (5, 28, 29, 30).

Fármacos: este paso incluyen el uso de una benzodiacepina intravenosa y otro anticonvulsivante. Se puede usar lorazepam o diazepam, prefiriéndose el primero ya que en estudios randomizados ha probado mayor eficacia en el control inicial del EE. La dosis en adultos es de 4 mg. para el lorazepam y 10 mg. para el diazepam. Puesto que las benzodiacepinas usadas inicialmente controlarán hasta un 60% de los casos (31) y su efecto es limitado en el tiempo, debe considerarse además la administración simultánea de otro anticonvulsivante, cuya dosis completa tardará en administrarse. Aunque la fenitoína sódica es el más clásico de estos fármacos, puede hoy también usarse por vía intravenosa tanto ácido valproico como levetiracetam. Un metanálisis reciente muestra que el ácido valproico intravenoso tiene eficacia comparable con la fenitoína, pero con menos efectos colaterales (32); la evidencia existe también para el levetiracetam intravenoso, si bien es más limitada (33). La existencia de estas alternativas permite personalizar la terapia a implementar, prefiriendo una u otra según el perfil del paciente y la disponibilidad del medicamento. Así en epilepsias generalizadas idiopáticas la droga de elección debería ser el ácido valproico, lo mismo en cardiopatas o pacientes con alergia conocida a la fenitoína. El levetiracetam es una alternativa útil para pacientes con falla hepática o en terapia con múltiples fármacos (anticoagulantes, antineoplásicos, etc.). Las dosis son de 20 mg/kg para la fenitoína (con velocidad de infusión de hasta 50 mg/min), 30-60 mg/kg para el ácido valproico (a pasar en 10 a 20 min.) y 1500 mg para el levetiracetam (5, 28, 29, 30, 33, 34). Aunque aparece entre las recomendaciones clásicas también el fenobarbital, su uso se ha limitado debido a sus efectos colaterales y el único caso en que se recomendaría usarlo de elección es en el EE inducido por suspensión barbitúrica.

Estado epiléptico refractario

Se denomina así a la persistencia del EE después de uso de una benzodiacepina y otro antiepiléptico convencional usado en dosis adecuadas (fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, etc.) (35). En esta situación la práctica más convencional incluye el uso de un segundo antiepiléptico o la inducción anestesia barbitúrica, con benzodiacepinas o con propofol. Aunque el coma barbitúrico produciría mayor control del EE, se asocia también a más complicaciones, especialmente hemodinámicas y finalmente la mortalidad del EE no varía según el agente que se use. Por todo esto el agente a usar deberá determinarse personalmente, evaluando la condición general del paciente, edad, comorbilidades, etc., tomando en cuenta incluso variables tales como el costo y disponibilidad de los distintos fármacos (36). Una reciente encuesta a expertos mostró que ellos en la práctica prefieren en adultos el uso de midazolam o propofol, a pesar de sus posibles complicaciones, como la mayor tasa de recaída en el caso del primero o el síndrome por infusión de propofol (falla cardíaca, rabdomiolisis, acidosis metabólica, etc) y posponer el uso de barbitúricos (29).

Estado epiléptico superrefractario

Shorvon et al. (37) introdujeron la denominación EE superrefractario para aquellos en los que persisten después de 24 horas de uso de agentes anestésicos o recaen al intentar retirar este tratamiento. Aunque su frecuencia no se encuentra enteramente establecida, el mismo autor estima que aproximadamente un sexto de los pacientes que ingresan a cuidados intensivos con un EE evolucionará como superrefractario. No existen protocolos terapéuticos validados para enfrentar esta condición y en la literatura se sugiere una gama extraordinariamente amplia de alternativas, todas ellas sustentadas por pocos casos clínicos, y que incluyen uso de ketamina, sulfato de magnesio, piridoxina, hipotermia, estimulador vagal, dieta cetogénica, cirugía, etc. (38). Probablemente más importante es el tratamiento etiológico, cuando sea posible establecer una causa del EE, especialmente en los casos en los que el EE es una condición de novo. Entre las alternativas que se presentan acá, que siempre deben tenerse en cuenta es la de encefalopatías autoinmunes que pueden tratarse con esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis o inmunosupresores (26, 27, 39); en los casos que estas se relacionen con una neoplasia, el tratamiento de ésta está indicado pero también para el control del EE.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que presenta un EE depende principalmente de dos factores, la causa que lo provoca y de su duración; de modo global es pobre en los casos refractarios y superrefractarios y favorable en los de ausencia (40).

Aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan EE, evolucionan hacia la refractariedad. En una revisión de 260 pacientes con EE, 111 desarrollaron EE refractario, incluyendo causas como enfermedad cerebrovascular, epilepsias previamente conocidas, tumores y post anóxicos, siendo este último claramente asociado a mayor mortalidad; en

este estudio, tanto la duración del EE refractario y del coma en el EE no convulsivo se asociaron a mayor mortalidad. El riesgo relativo aumenta un punto por cada hora en estas condiciones (41).

Tres cuartos de los pacientes que sufre un EE refractario, incluso excluyendo los EE post anóxicos, egresa con malas escalas de funcionalidad (mRS: 4-6). Factores asociados a peor pronóstico fueron la duración de drogas anestésicas, intervenciones en caso de arritmias y neumonía. El uso de ventilación mecánica prolongada se asocia a mayor mortalidad mientras que el control de las crisis antes de alcanzar patrones de paroxismo-supresión o registro isoelectrico del EEG predicen una mejor recuperación funcional (42).

EE no convulsivo

Por otra parte, el EE no convulsivo, presenta un mejor pronóstico respecto de la variedad convulsiva, con excepción del tipo sutil -propio de pacientes en coma-, en el que se han observado mortalidades cercanas al 40%, dependiendo claramente de la edad y causa subyacente (43). Estudios iniciales con pacientes en coma, sin y con descargas epileptiformes muestran cifras de mortalidad similares, que alcanza entre el 47 y 66% (44). La presencia de ciertos patrones electroencefalográficos,

aunque a veces difíciles de discernir por la heterogeneidad y ausencia de una secuencia estereotipada, tienen significación pronóstica. Así por ejemplo, las descargas generalizadas periódicas y las descargas periódicas lateralizadas (PLEDS en la sigla inglesa) están estrechamente asociadas con la aparición de crisis subclínicas y EE no convulsivo, ambos asociados a peor morbimortalidad en adultos (45, 46).

Finalmente, variados esquemas de tratamiento se han creado para mejorar el pronóstico de estos pacientes (38). Así se ha observado a grandes rasgos, que el tratamiento de primera línea es suficiente para el control electro-clínico en pacientes con EE lesional o previamente epilepticos; mientras que la necesidad de unidades de intensivo, terapias más agresivas o uso de monitoreo EEG continuo es recomendado en caso EE refractarios (50).

No se cuenta sin embargo en la actualidad con información suficiente respecto del resultado con distintos esquemas de tratamiento, en especial de aproximaciones terapéuticas más agresivas desde el inicio en el EE refractario, así como tampoco de mejores resultados basados en adherencia a las recomendaciones actuales (51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan PW. History of Status Epilepticus. En: Status epilepticus", Drilsane F. editor. Humana Press, 2005, pp3-10
2. Engel P. Terminology and classifications. En: "Seizures and Epilepsy", Engel J., editor. Editorial F.A: Davis, Filadelfia, 1989, pp 3-21.
3. Dodson WE, De Lorenzo RJ, Pedley TA, et al. For the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA. 1993; 270: 854-9.
4. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):246-56.
5. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012; 17(1):3-23.
6. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001 Sep;42:1212-8.
7. Scherer C. Seizures and non-ketotic hyperglycemia. Presse Med. 2005;34:1084-6.
8. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2008 May;12:572-86.
9. Koutoumanidis M. Absence Status Epilepticus. En: Nonconvulsive status epilepticus . Kaplan P., Drislane F, editores. Demso Medical, New York, 2009, pp. 153-173.
10. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of the status epilepticus. Eur J Neurol. 2004;11:800-10.
11. 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.
12. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia. 2001;42:714-8.
13. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). Neurology. 2000;55:693-7.
14. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation Workshop Reports. Epileptic Disord 2005;7:253-296.
15. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 2000;54:340-349.
16. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg 2009;109:506-523.
17. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia. 1998;39:833-40.
18. Todd Ch., Fisher R. Convulsive seizures and status epilepticus. En:

epilepsy and Intensive care Monitoring. Principles and Practice. Fisch B., Editor, DemosMedical, New York, 2010, pp. 259-285.

19. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2000;1:301-14.

20. Bearden S, Eisenschenk S, Uthman B. Diagnosis of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) in adults with altered mental status: clinico-electroencephalographic considerations. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2008;48:11-37.

21. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 8:39-41.

22. Drislane FW, Schomer DL. Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1994;19:111-21.

23. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA A receptors. *J Neurosci.* 2005;25:5511-20.

24. Wasterlain CG, Liu H, Naylor DE, Thompson KW, Suchomelova L, Niquet J. et al. Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: The receptor trafficking hypothesis revisited. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:16-8.

25. Löscher W. Molecular mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:19-21.

26. Dericioglu N, Vural A, Acar P, Agayeva N, Ismailova V, Kurne A. et al. Antiepileptic treatment for anti-NMDA receptor encephalitis: the need for video-EEG monitoring. *Epileptic Disord.* 2013;15:166-70.

27. Soler B, Godoy J, Mellado P. Limbic encephalitis associated to voltage dependent potassium channel antibodies: report of one case. *Rev Med Chil.* 2009; 137:675-9.

28. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis).* 2013;19:767-94.

29. Riviello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP. et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care.* 2013;18:193-200.

30. 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.

31. 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. *The New England journal of medicine.* 2001;345:631-7.

32. Brigo F, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni LG. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1180-91.

33. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure.* 2012 May;21:233-6.

34. Shin HW, Davis R. Review of Levetiracetam as a First Line Treatment in Status Epilepticus in the Adult Patients - What Do We Know so Far? *Front Neurol.* 2013;4:111. doi: 10.3389/fneur.2013.00111.

35. Hocker S, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome. *Neurol Res.* 2013;35:163-8.

36. Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 1:35-40.

37. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 8:53-6.

38. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-

refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012; 135:2314-28.

39. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord.* 2009;11(3):261-5.

40. Fernandez A, Claassen J. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(2):127-31.

41. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia.* 2013;54(3):502-11

42. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol.* 2013;70:72-7.

43. Drislane FW, Lopez MR, Blum AS, Schomer DL. Survivors and nonsurvivors of very prolonged status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2011;22:342-5.

44. Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992; 42: 100-4.

45. Liberalesso PB, Garzon E, Yacubian EM, Sakamoto AC. Refractory nonconvulsive status epilepticus in coma: analysis of the evolution of ictal patterns. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:501-5.

46. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J. et al. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology.* 2012;79:1951-60

47. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases.

48. Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, Berg RA, Friess SH, Dlugos DJ. et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med.* 2013;41:215-23.

49. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics.* 2012;130:e501-6.

50. Pro S, Vicenzini E, Rocco M, Spadetta G, Randi F, Pulitano P, Mecarelli O. An observational electro-clinical study of status epilepticus: from management to outcome. *Seizure.* 2012; 21:98-103.

51. Rossetti AO, Alvarez V, Januel JM, Burnand B. Treatment deviating from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol.* 2013;260:421-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.