

ORIGINAL

Estudio observacional multicéntrico retrospectivo sobre el manejo clínico y terapéutico de los diferentes tipos de estatus epiléptico en la práctica clínica



M.A. de la Morena Vicente^{a,*}, J.J. Granizo Martínez^a, J. Ojeda Ruiz de Luna^b,
A. Peláez Hidalgo^c, M. Luque Alarcón^d, F.J. Navacerrada Barrero^e,
S. Al Hussayni Hussein^f, E. García Cobos^c, L. Ballesteros Plaza^a,
G. de las Casas Cámara^g e I. Viudez Jiménez^a

^a Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

^b Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^c Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

^d Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

^e Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^f Harrogate District Hospital, Reino Unido

^g Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España

Recibido el 16 de mayo de 2015; aceptado el 30 de noviembre de 2015

Accesible en línea el 11 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Estatus epileptico;
Tratamiento;
Pronóstico;
Tónico-clónico;
Parcial complejo;
Parcial motor

Resumen

Introducción: El estatus epiléptico es una urgencia neurológica asociada a una mortalidad y morbilidad significativa. Analizamos las características en nuestra población.

Métodos: Se recogieron los datos de manera retrospectiva de la historia clínica electrónica de adultos con diagnóstico de estatus epiléptico en 5 centros hospitalarios durante 4 años.

Resultados: Se obtuvieron datos de un total de 84 episodios en 77 pacientes, con edad media de 60,3 años. El 52,4% tenían historia previa de epilepsia. Clasificación según el tipo de estatus: 47,6% tónico-clónico; 21,4% parcial complejo; 17,9% parcial motor; 6% parcial simple; 3,6% mioclónico y 3,6% sutil. Si analizamos el momento que finalizó el estatus según las fases definidas para este estudio obtenemos: 13,1% precoz (hasta 30 min); 20,2% establecido (entre 30-120 min); 41,7% refractario (más de 120 min) y 13,1% superrefractario (continúan o recurren después de más de 24 h de anestesia). Diez casos (11,9%) fallecieron sin haberse controlado el estatus. El porcentaje acumulativo de éxito alcanzado con el primer tratamiento fue de 8,3%; segundo 27,3%; tercero 48,7%; cuarto 58,2%; quinto 70,1%; sexto 80,8%; séptimo 83,2% y octavo 84,4%.

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos que el estatus no se controló en las primeras 2 h en casi la mitad de los casos, y un 11,9% fallecieron sin controlarse, sin haber diferencias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: masuncion.morena@salud.madrid.org (M.A. de la Morena Vicente).

KEYWORDS

Status epilepticus;
Treatment;
Prognosis;
Tonic-clonic;
Complex partial;
Partial motor

significativas entre el tipo de estatus. En casi la mitad se logró el control del estatus con el tercer tratamiento, pero en algún caso se precisó hasta 8. Son necesarios registros amplios que permitan analizar el manejo en los distintos tipos y fases.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Retrospective multicentre observational study on clinical management and treatment of different types of status epilepticus in clinical practice**Abstract**

Introduction: Status epilepticus (SE) is a neurological emergency associated with significant mortality and morbidity. We analyse characteristics of this entity in our population.

Methods: Data from electronic medical records of adults diagnosed with SE were collected retrospectively from 5 hospitals over 4 years.

Results: Data reflected 84 episodes of SE in 77 patients with a mean age of 60.3 years. Of this sample, 52.4% had a previous history of epilepsy. Status classification: 47.6% tonic-clonic, 21.4% complex partial, 17.9% partial motor, 6% partial simple, 3.6% myoclonic, and 3.6% subtle SE. Based on the duration of the episode, SE was defined in this study as early stage (up to 30 min) in 13.1%, established (30-120 min) in 20.2%, refractory (more than 120 min) in 41.7%, and super-refractory (episodes continuing or recurring after more than 24 h of anaesthesia) in 13.1%. Ten patients (11.9%) died when treatment failed to control SE. The cumulative percentage of success achieved was 8.3% with the first treatment, 27.3% for the second, 48.7% for the third, 58.2% for the fourth, 70.1% for the fifth, 80.8% for the sixth, 83.2% for the seventh, and 84.4% for the eighth.

Conclusions: In our study, we found that SE did not respond to treatment within 2 h in approximately half the cases and 11.9% of the patients died without achieving seizure control, regardless of the type of status. Half the patients responded by the third treatment but some patients needed as many as 8 treatments to resolve seizures. Using large registers permitting analysis of the different types and stages of SE is warranted.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El estatus epiléptico es una condición neurológica asociada a unos índices de mortalidad y morbilidad importantes. La incidencia global estimada varía dependiendo de la población estudiada y de la definición utilizada^{2,4,10,20,23}. En Europa, la incidencia del estatus convulsivo es de 3,6 a 6,6 por 100.000 habitantes, y el no convulsivo es de 2,6 a 7,8 por 100.000 habitantes^{3,12,22}. Un estudio publicado recientemente en Estados Unidos encuentra un aumento en la incidencia de 3,5/100.000/año en 1979 a 12,5/100.000/año en 2010⁵. Con respecto al tratamiento farmacológico del estatus, a pesar del importante desarrollo en los últimos años de fármacos antiepilépticos, continúa habiendo pocos ensayos aleatorizados, debido fundamentalmente a las dificultades metodológicas y éticas que plantean dichos estudios. Hay que tener en cuenta que, de acuerdo con las guías terapéuticas, puede haber algunas variaciones en el tratamiento entre los distintos países debido a la diferente disponibilidad de algunos fármacos^{15,21,16}. Realizamos este trabajo para conocer las características y el manejo terapéutico de los diferentes tipos de estatus en nuestra población.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo: se han revisado las historias clínicas electrónicas de pacientes con diagnóstico de estatus epiléptico —código CIE-9 (CIE 345.3, 345.2 y 345.7)— en 5 hospitales de área de segundo nivel que atienden a 860.000 habitantes de la Comunidad de Madrid (España), desde su apertura en 2008 hasta junio de 2012. Se han recogido variables demográficas y clínicas (antecedentes de epilepsia, características del estatus, tratamientos empleados, evolución y secuelas). Definimos para este estudio las fases del estatus como: estatus precoz (menos de 30 min), estatus establecido (30-120 min), estatus refractario (duración mayor de 120 min) y estatus superrefractario (cuando continúa o recurre después de más de 24 h de anestesia). Analizamos el tratamiento del estatus como en otros estudios que consideran los resultados del control farmacológico del estatus de acuerdo a una categoría de éxito definida cuando el estatus está completamente controlado con el tratamiento, sin recurrencia o crisis por retirada, o discontinuación por efectos secundarios o fallecimiento durante el tratamiento. Y se definen 5 categorías de fallo: fallo inicial, recurrencia, crisis por retirada, efectos

secundarios intolerables o fallecimiento durante el curso del tratamiento.

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cualitativas se describirán con su distribución de frecuencias y las cuantitativas con medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según distribución. Para comparar las variables cualitativas se utilizará el test de Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en caso de que más de un 25% de los valores esperados sean menores a 5. Para variables ordinales se contrastará la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Las variables cuantitativas que sigan una distribución normal se compararán mediante la prueba T de Student o el equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. En los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con un error de tipo I o error alfa menor a 0,05. Se utilizará la aplicación estadística SPSS versión 18 (Chicago, Illinois).

Resultados

Características de los pacientes

Se recogieron datos de un total de 84 episodios de estatus en 77 pacientes. Un paciente aportó 4 episodios; 4 pacientes 2 episodios y 72 pacientes un único episodio. La edad media de los 77 pacientes fue 60,3 años (rango 17-97) y la distribución por sexos era: masculino 30 (39%) y femenino 47 (61%).

Cuarenta casos (47,6%) no tenían historia de epilepsia previa al ingreso por estatus. De los 44 casos (52,4%) que tenían historia de epilepsia previa, 32 (72,7%) presentaban epilepsia sintomática, 9 (20,5%) criptogénica y 3 (6,8%) idiopática. De aquellos que tenían epilepsia previa al ingreso por estatus, 43 (51,2%), es decir, todos menos uno, estaban con tratamiento antiepiléptico. De estos, estaban en monoterapia 18 (41,9%) y en politerapia 25 (57,8%); así, 11 (25,6%) tomaban 2 antiepilépticos, 9 (20,6%) 3 antiepilépticos y 5 (11,6%) 4 antiepilépticos.

Características del estatus

Con respecto al tipo de estatus presentaron: 40 (47,6%) estatus tónico-clónico, 18 (21,4%) estatus parcial complejo, 15 (17,9%) estatus focal o parcial motor, 5(6%) estatus no convulsivo parcial simple (estatus parcial simple sin manifestaciones motoras), 3 (3,6%) estatus mioclónico y 3 (3,6%) estatus sutil. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de estatus y tener historia de epilepsia previa o no.

La etiología del estatus se recogió para este estudio en diferentes categorías etiológicas según se muestra en la [tabla 1](#), encontrando que la más frecuente fue reducción, retirada, cambio o mal cumplimiento del tratamiento anti-epiléptico en un 20,2% de los casos, seguida de patología cerebrovascular remota en un 11,9%, patología cerebrovascular aguda en un 10,7% y en un 14,3% la etiología fue idiopática o criptogénica (etiología estatus indeterminada). Se había realizado en 59 (70,2%) episodios un electroencefalograma, aunque no se especifica en la recogida de datos en qué momento.

Tabla 1 Etiología del estatus

	Casos	%
Reducción, retirada, bajos niveles de AED o mal cumplimiento	17	20,2
Etiología indeterminada	12	14,3
Patología cerebrovascular remota sintomática	10	11,9
Patología cerebrovascular aguda	9	10,7
Enfermedad degenerativa del SNC	7	8,3
Abuso alcohol (intoxicación o privación)	5	6,0
Enfermedad febril	5	6,0
Tumor SNC	4	4,8
Traumatismo craneoencefálico crónico	3	3,6
Trastorno metabólico	3	3,6
Inflamatoria autoinmune	2	2,4
Infección aguda SNC	2	2,4
Otras	5	6,0
Total	84	100,0

Características del tratamiento del estatus

Los fármacos utilizados en algún momento a la largo del tratamiento de los pacientes durante los estatus fueron: ácido valproico en 50 casos (59,52%); fenitoína en 49 (58,33%); diazepam intravenoso (i.v.) en 45 (53,57%); levetiracetam en 40 (47,62%); midazolam en 33 (39,8%); propofol en 24 (28,57%); clonazepam en 18 (21,4%); carbamazepina en 5 (5,9%); pentotal en 3 (3,57%); fenobarbital en 3 (3,57%); gabapentina en 2 (2,3%); diazepam rectal en uno (1,2%); lamotrigina en uno (1,2%); sulfato de magnesio en uno (1,2%), y lacosamida en uno (1,2%) ([tabla 2](#)).

El porcentaje acumulativo de éxito alcanzado con el primer tratamiento fue 8,3%, segundo fármaco 27,3%, tercer fármaco 48,7%, cuarto fármaco 58,2%, quinto fármaco 70,1%, sexto fármaco 80,8%, séptimo fármaco 83,2% y octavo fármaco 84,4% ([fig. 1](#)). (Datos perdidos en el 3,7%).

Los fármacos que controlaron el estatus fueron: 20 (23,8%) casos con ácido valproico, 15 (17,9%) con propo-

Tabla 2 Fármacos utilizados durante el tratamiento

Fármaco	Número de casos usado (%)
Ácido valproico	50 (59,5)
Fenitoína	49 (58,3)
Diazepam (i.v.)	45 (53,6)
Levetiracetam	40 (47,6)
Midazolam	33 (39,2)
Propofol	24 (28,6)
Clonazepam	18 (21,4)
Carbamazepina	5 (5,9)
Pentotal	3 (3,6)
Fenobarbital	3 (3,6)
Gabapentina	2 (2,4)
Diazepam (rectal)	1 (1,2)
Lacosamida	1 (1,2)
Lamotrigina	1 (1,2)
Sulfato magnesio	1 (1,2)

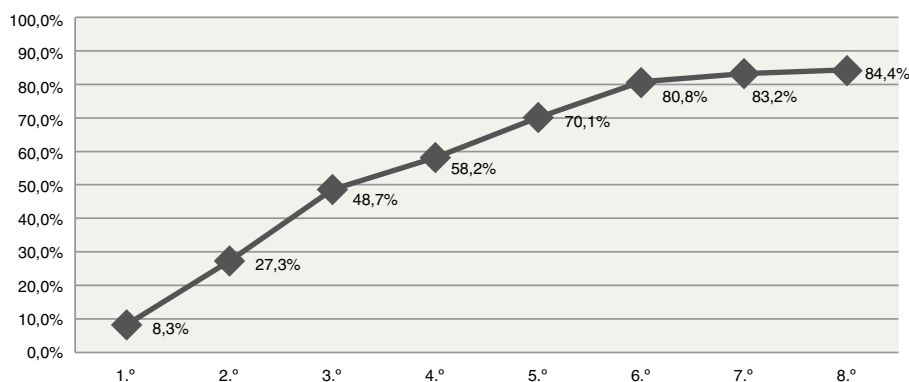


Figura 1 Porcentaje acumulativo de éxito alcanzado con cada tratamiento.

fol, 11(13,1%) con levetiracetam, 9 (10,7%) con fenitoína, 7 (8,3%) con midazolam, 4 (4,8%) con clonazepam, 4 (4,8%) con diazepam, 2 (2,4%) con pentotal, 1 (1,2%) con carbamazepina, 1 (1,2%) con lacosamida. Diez casos (11,9%) fallecieron sin controlar el estatus con el tratamiento (tabla 3). No se encontraron diferencias significativas en el fármaco de control según el tipo de estatus.

Si analizamos el momento o fase en la que cedió el estatus, encontramos 11 casos (13,1%) en fase precoz (hasta 30 min de duración), 17 (20,2%) en fase establecida (entre 30-120 min), 35 (41,7%) en refractario (definido como más de 120 min de duración), 11 (13,1%) en superrefractario (continúan o recurren después de más de 24 h de anestesia) y 10 (11,9%) fallecieron sin haber controlado el estatus. No se encontraron diferencias significativas en la fase de cese para los diferentes tipos de estatus. Veintiún casos (25,0%) presentaron efectos adversos de la medicación: en 16 (19,0%) tuvieron solo uno, en 4 (4,8%) hubo 2 y en un caso (1,2%) hasta 3 efectos adversos.

Evolución y pronóstico

Ingresaron en la UCI 40 casos (47,6%), con una duración media de 8,73 días (mediana 5, rango 1-55). De los estatus tónico-clónico, un 62,5% precisaron ingreso en UCI, frente a un 38,9% de estatus parcial complejo ($p=0,004$) y un 26,7% de estatus parcial motor ($p=0,039$).

Tabla 3 Número de casos controlados con cada fármaco

Fármaco	Número de casos controlados (%)
Ácido valproico	20 (23,8)
Propofol	15 (17,9)
Levetiracetam	11 (13,1)
Fenitoína	9 (10,7)
Midazolam	7 (8,3)
Clonazepam	4 (4,8)
Diazepam	4 (4,8)
Pentotal	2 (2,4)
Carbamazepina	1 (1,2)
Lacosamida	1 (1,2)

Necesitaron intubación 32 (38,1%), durante una media de 7,75 días (mediana 4,5, rango 1-55). Un 55% de los de estatus tónico-clónico fueron intubados, frente a solo un 13,3% en estatus parcial motor ($p=0,013$); también fue menos frecuente en estatus parcial complejo, con un 27,8%, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Tuvieron complicaciones sistémicas 46 (54,8%), presentándose en más casos en el estatus tónico-clónico (65,5%) que en el parcial complejo (35,3%) ($p=0,038$).

Fallecieron durante el ingreso un total de 15 (17,9%) de los casos. Con respecto a la evolución neurológica al alta, se recuperaron a su situación basal 55 (65,5%), déficit neurológico leve 4 (4,8%), moderado uno (1,2%), severo 5 (6%) y no definido en 3 (3,6%). No se encontraron diferencias en fallecimiento o secuelas en los diferentes tipos de estatus.

Con respecto a la mortalidad, encontramos diferencias significativas en la edad media superior en los fallecidos (75,8 años versus 55,4 años); la mayoría de los fallecidos no habían ingresado en UCI (86,7%) y un 80% habían presentado complicaciones sistémicas, frente a un 49,3% en los que no fallecieron ($p=0,038$). La etiología del estatus en los fallecidos fue: uno con relación a proceso infeccioso, uno de origen metabólico, 3 de patología vascular aguda, 5 de patología vascular remota, 2 de tumores del sistema nervioso central y uno de etiología indeterminada.

Si tenemos en cuenta la etiología y comparamos la evolución de los casos debidos a reducción, retirada, cambio o mal cumplimiento del tratamiento antiepiléptico frente al resto de las etiologías, obtenemos: con respecto a ingreso en UCI (64,7% vs. 43,3%), intubación (47,5% vs. 35,8%) y complicaciones sistémicas (58,8% vs. 53,7%); las diferencias no son estadísticamente significativas, sin embargo, con respecto a la evolución en los casos debidos a modificaciones farmacológicas, ningún paciente falleció o presentó secuelas neurológicas.

Si analizamos los pacientes con historia previa de epilepsia y los que no tenían, encontramos: con respecto a ingreso en UCI (56,8% vs. 37,5%), intubación (43,2% vs. 32,1%), complicaciones sistémicas (59,1% vs. 50%), complicaciones severas como secuelas graves (muerte o severas) (15,9% vs. 22,5%) o fallecimiento (11,4% vs. 25%); las diferencias no son estadísticamente significativas.

Discusión

Presentamos un estudio retrospectivo recogiendo datos de la práctica clínica habitual en 5 hospitales de área, en el que analizamos el manejo terapéutico y la evolución de los diferentes tipos de estatus. Encontramos que cede el estatus en fase precoz (en menos de 30 min) en el 13,1%, en establecido (entre 30-120 min) en el 20,2%, en refractario (más de 120 min) en el 41,7% y en superrefractario en el 13,1%, falleciendo 10 (11,9%) sin haber controlado el estatus. Es decir, el estatus no se controló en las primeras 2 h en casi la mitad de los casos. Hay que tener en cuenta que las definiciones utilizadas en los distintos estudios de estatus varían de unos a otros^{9,13}. Se define estatus como una crisis que persiste durante el suficiente tiempo o se repite frecuentemente sin recuperar la función neurológica basal entre los ataques. En nuestro trabajo, al ser retrospectivo, incluimos los casos de acuerdo al diagnóstico médico al alta de estatus, sin especificar la duración como criterio de inclusión, aunque si se analiza, encontramos que solo un 13,1% ceden en fase precoz (menos de 30 min).

La definición de estatus refractario es variable en la literatura^{7,8,11}. Según trabajos previos, el estatus refractario supone un 30-40% de todos los casos^{11,14}. Un estudio prospectivo más reciente encuentra un 22,6% definido como aquellos en que falla la primera y segunda línea de tratamiento¹⁸.

Nosotros encontramos que 35 casos (41,7%) ceden en estatus refractario, que para nuestro trabajo son aquellos de una duración mayor de 120 min; en otros se define como en los que se requiere inducción de anestesia, pero en nuestro estudio incluimos todo tipo de estatus, y la inducción anestesia quizás no se requiere siempre o no se administra tan temprano en algunos tipos de estatus como los estatus no convulsivos. Si tenemos en cuenta los intubados durante estatus refractario fueron 25 (el 71,4% de los casos refractarios), es decir, el 29,76% del total de casos.

Otros autores estiman que un 10-15% de todos los estatus que se presentan en un hospital desarrollan estatus superrefractario¹⁹; nosotros encontramos que ceden en fase superrefractario un 13,1%, si bien esta cifra tal vez podría ser algo mayor, pues no analizamos las fases de duración del estatus en las que se encontraban los que fallecieron sin haber controlado el estatus, aunque estos en su mayoría no habían ingresado en UCI.

Con respecto al tratamiento, analizamos los distintos fármacos administrados, tanto anticomiciales como anestésicos; tal y como se muestra en la [figura 1](#) encontramos que aproximadamente la mitad de los casos alcanzaron el control con el tercer fármaco, pero algunos necesitaron hasta 8 tratamientos. En el tratamiento del estatus epiléptico, de acuerdo con las guías terapéuticas y documentos de consenso, puede haber algunas variaciones entre los distintos países debido a la diferente disponibilidad de algunos fármacos^{15,16,21}; así, en el nuestro no está disponible un fármaco muy eficaz de primera línea o fase inicial como es el lorazepam (i.v.), pero sí disponemos de otras benzodiacepinas como diazepam, clonazepam y midazolam; tampoco está comercializado algún antiepileptico como la fosfenitoína (con mejor perfil de seguridad que fenitoína).

Hemos analizado únicamente el número de tratamientos que se administran, sean antiepilepticos o anestésicos, no especificando las dosis alcanzadas ni en qué línea de

tratamiento ceden, y probablemente habría que analizarlo de modo separado para cada tipo de estatus. Pero lo que sí parece es que una vez que fallan los primeros fármacos, el porcentaje de éxito que se va alcanzando para cada tratamiento es cada vez menor, tal y como se ilustra en la [figura 1](#).

El estudio realizado en 5 hospitales de área tiene varias limitaciones, entre ellas que es retrospectivo, y que por el tamaño de la muestra puede que no permita encontrar diferencias significativas en algunos tipos de estatus o de acuerdo a las diferentes etiologías. Del mismo modo, aunque encontramos que ninguno de los casos debidos a reducción, retirada, cambio o mal cumplimiento de tratamiento antiepileptico presentaron secuelas neurológicas, hay que tener en cuenta las limitaciones que suponen recoger este tipo de datos de manera retrospectiva.

Encontramos que el estatus no se controló en las 2 primeras h en casi la mitad de los casos, sin diferencias según el tipo de estatus. En aproximadamente la mitad de los casos se alcanzó el control con el tercer fármaco, pero en algunos necesitaron hasta 8 tratamientos. En este estudio retrospectivo no se comparan ni las dosis ni el momento de administración de cada fármaco, ni el número de fármacos concomitantes. Además, el estudio incluye diferentes tipos de estatus y etiologías —entre ellas, patologías neurológicas progresivas—, por lo que no podemos establecer comparaciones sobre la eficacia de las distintas líneas de tratamiento con respecto a otros estudios.

Con relación a la evolución, el ingreso en la UCI y las complicaciones sistémicas fueron más frecuentes en estatus tónico-clónico que en parcial complejo, pero no encontramos diferencias en secuelas o fallecimiento según el tipo de estatus.

A pesar de los importantes avances desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico en la epilepsia, incluyendo el desarrollo de fármacos con formulaciones intravenosas, continúan existiendo grandes dificultades metodológicas a la hora de poder diseñar estudios sobre el estatus epiléptico^{6,17}. Son necesarios nuevos registros amplios que incluyan los diferentes tipos y etiologías, de manera que se pueda evaluar la eficacia de las distintas líneas de tratamientos y el pronóstico para cada tipo de estatus, teniendo en cuenta la etiología y si se trata de un estatus de *novo* o de un paciente con historia previa de epilepsia.

Financiación

No hubo financiación para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.

2. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222–9.
3. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55:693–7.
4. 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.
5. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20:476–83.
6. Ferlisi M, Hocker S. What can we learn from status epilepticus registries? *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 6):72–3.
7. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain J Neurol*. 2012;135:2314–28.
8. Fountain NB, Fugate JE. Refractory status epilepticus: What to put down: The anesthetics or the patient? *Neurology*. 2014;82:650–1.
9. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592–6.
10. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology*. 1998;50:735–41.
11. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol*. 2013;70:72–7.
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. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120–2.
14. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus: Frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205–10.
15. Meierkord H, Boon P, Engelsen 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.
16. Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Madrid: Luzán; 2012.
17. Neville BGR, Chin RF, Scott RC. Clinical trial design in status epilepticus: Problems and solutions. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):56–8.
18. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: A prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51:251–6.
19. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia*. 2010;51:2207–10.
20. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):82–4.
21. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M, TaskForce on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2008;49:1277–85.
22. Vignatelli L, Tonon C, d'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44:964–8.
23. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002;58:1070–6.