

## Estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE): caso clínico

### New-onset refractory status epilepticus (NORSE): case report

Carlos Rosero-Arellano<sup>1</sup>

**Resumen.** El estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE) es una emergencia neurológica que conlleva una elevada morbimortalidad, y como tal, genera altos costos debido a su complejo plan terapéutico y al requerimiento de una evaluación rápida y secuencial. Es una entidad clínica de mal pronóstico y su principal etiología es la encefalitis autoinmune, sin embargo, es de difícil diagnóstico y en ocasiones no se logra establecer una causa clara. Se describe el caso de una paciente joven sin antecedentes clínicos de importancia, quien presentó múltiples episodios convulsivos refractarios a anticonvulsivantes y sedación profunda, sin tolerar retiro de la sedoanalgesia por reaparición de crisis en el electroencefalograma. Presentó estudios de líquido cefalorraquídeo, infecciosos, neuroimágenes y de autoinmunidad sin alteraciones. Cursó con neumonía asociada al cuidado de la salud, que evolucionó a disfunción orgánica múltiple y fallecimiento. No se encontraron alteraciones anatomopatológicas post mortem que explicaran la causa del estado epiléptico. El estado epiléptico refractario de inicio reciente es una condición que representa un reto tanto diagnóstico como terapéutico. Se describe su abordaje diagnóstico y las opciones de tratamiento, además, se realiza una revisión corta de la literatura disponible hasta el momento.

**Palabras clave:** estado epiléptico, epilepsia, anticonvulsivantes, enfermedades autoinmunes.

**Abstract.** New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is a neurological emergency with high morbidity and mortality, that results in elevated costs due to its complex therapeutic management and the requirement for a rapid and sequential evaluation. It is a condition with a poor prognosis and its main etiology is autoimmune encephalitis. However, it is difficult to diagnose and sometimes a clear cause cannot be established. The case of a young female with no relevant medical

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna. Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá D.C., Colombia. E-mail: chra31@gmail.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:187-197. <https://doi.org/10.36384/01232576.576>.

Recibido el 15 de enero de 2022; aceptado el 5 de febrero de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.

history is described. She presented multiple seizure episodes refractory to anticonvulsants and deep sedation, without tolerating withdrawal of sedoanalgesia due to reappearance of seizures in the electroencephalogram. She presented studies of cerebrospinal fluid, infections, neuroimaging and autoimmunity without alterations. She had healthcare-associated pneumonia, which progressed to multiple organ dysfunction and death. No post-mortem anatomopathological alterations were found to explain the cause of the status epilepticus. New-onset refractory status epilepticus is a condition that represents both a diagnostic and therapeutic challenge. Its diagnostic approach and treatment options are described, as well as a brief review of the available literature.

**Keywords:** status epilepticus, epilepsy, anticonvulsants, autoimmune diseases.

## Introducción

El estado epiléptico (EE) es una de las emergencias neurológicas potencialmente mortales y de difícil de manejo si es refractario o no tiene una causa clara. Hasta el 20% de los casos suelen tener estudios iniciales negativos, los cuales constituyen aproximadamente el 60% de los síndromes convulsivos que se presentan *de novo*. Estos casos se agrupan en lo que se denomina estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE, del inglés, *New-Onset Refractory Status Epilepticus*), presentándose principalmente en niños o adultos jóvenes previamente sanos [1,2]. Es muy importante llevar a cabo un reconocimiento temprano de esta entidad, dado que el manejo es un reto y requiere de una atención multidisciplinaria en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con estancias que suelen ser prolongadas, implicando riesgos inherentes que contribuyen a peores desenlaces clínicos como mortalidad y altos costos sanitarios. Se ha informado que los costos por admisión en pacientes con EE refractario pueden ser de USD\$ 5.200 y con EE súper refractario de USD\$ 37.000 [3].

A continuación, se presenta el caso de una paciente joven que cursó con un

NORSE, una condición rara y devastadora de difícil manejo. Se expone la presentación clínica, su evolución, el plan diagnóstico y terapéutico definido, así como su desenlace. Finalmente, se realiza una breve revisión de la literatura sobre esta patología poco común y potencialmente fatal.

## Caso clínico

Paciente femenina de 20 años, natural y procedente de Bogotá D.C., Colombia, auxiliar de enfermería, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de cinco días de evolución de cefalea global asociada a mialgias, por lo cual se automedicó con ibuprofeno sin lograr mejoría de dolor. Al sexto día presentó episodio de postura tónica y movimientos clónicos en las cuatro extremidades, asociado a alteración del estado de conciencia de cuatro minutos de duración. Es trasladada a otra institución en periodo postictal, con recuperación inicial de la conciencia, pero con múltiples episodios convulsivos de similares características que no permitían la recuperación de la conciencia entre episodios. Al ingreso no se mencionaron antecedentes de importancia. Recibió manejo anticonvulsivante

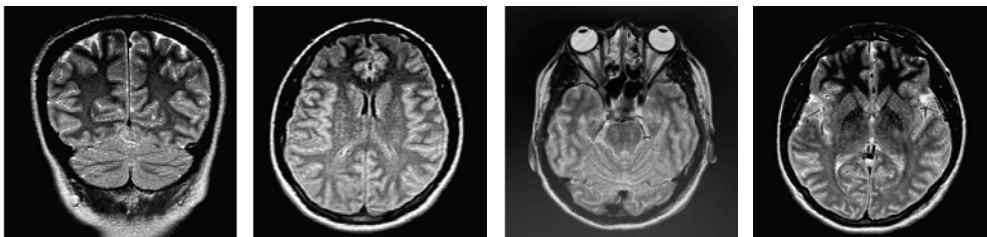
de manera secuencial con midazolam, fenitoína, levetiracetam y tiopental. Se llevó a intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica invasiva con sedación profunda y traslado a UCI. Se registró una temperatura de 38 °C y ante sospecha de neuroinfección, se inició manejo antibiótico con vancomicina, ceftriaxona y aciclovir. Por persistencia de las crisis convulsivas dos días después, se adicionó ácido valproico y lacosamida. Para este momento, ya se habían realizado dos punciones lumbares (**tabla 1**), tomografía axial (TAC) de cráneo simple y resonancia magnética

(RM) simple de cerebro, sin documentarse alteraciones (**figura 1**), por lo que se retiró el antibiótico y se dio continuidad al aciclovir ante la presunción de una meningitis viral. Por persistencia de las crisis convulsivas, se administró desflurano a una concentración de 4% a 6%. En la **tabla 2** se observan otros estudios adicionales.

El electroencefalograma demostró un estado epiléptico focal originado en región parietooccipital izquierda, registrándose en ese estudio inicial hasta 23 crisis que iniciaban con clonías faciales

**Tabla 1.** Estudios de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado 1	Resultado 2	Resultado 3
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Aspecto	Ligeramente turbio	Límpido	Límpido
pH	-	8	-
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	2	2,5	4
Glucosa (mg/100 mL)	53	58	76,09
Proteínas totales (g/L)	28	24,2	19,05
Hematíes (células/mm <sup>3</sup> )	720	63	34
Hematíes frescos (%)	60	-	30
Hematíes crenados (%)	40	-	70
Polimorfonucleares (PMN)	No se observan	No se observan	-



**Figura 1.** Resonancia magnética simple de cerebro sin alteraciones.

**Tabla 2.** Estudios adicionales

Parámetro	Resultado
FilmArray, tinción de KOH, tinta china y cultivo para gérmenes comunes	Negativo
VDRL, RPR y VIH	Negativo
Antígenos bacterianos y antígeno para criptococos	Negativo
Bandas oligoclonales y monoclonales en LCR	No detectadas (patrón tipo 1)
Anticuerpos GAD	0,5 U/mL (negativo)
Anti-Sm	3,98 U/mL (negativo)
Anti-Ro/SSA	2,15 U/mL (negativo)
Anti-RNP	4,93 U/mL (negativo)
Anti-La	3,11 U/mL (negativo)
ANA	Negativo
Panel viral	Negativo
PCR para SARS-CoV-2	Negativo

KOH: hidróxido de potasio; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*; RPR: *Rapid Plasma Reagin*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LCR: líquido cefalorraquídeo; GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; anti-Sm: anticuerpos anti-Smith; anti-Ro/SSA: anticuerpos *anti-Sjögren's syndrome related antigen A*; anti-RNP: anticuerpos anti-ribonucleoproteína nuclear U1; anti-La: anticuerpos contra la proteína La; ANA: anticuerpos antinucleares; PCR: reacción en cadena de polimerasa.

progresando a fase tónica-clónica generalizada, que se originaban en promedio cada 15 minutos, con duración de alrededor de 4 a 6 minutos, seguidas por electrodecremento generalizado que iniciaba con la siguiente crisis (**figura 2**). Considerándose que ya se habían descartado razonablemente causas infecciosas y estructurales, se consideró que se podría tratar de una encefalitis autoinmune y se inició esteroide a dosis altas (metilprednisolona) por cinco días, sin embargo, no se logró mejoría clínica. Ante la consideración de un NORSE, se indicó manejo con inmunoglobulina a dosis de 0,4 mg/kg endovenosa por cinco días, se inició dieta cetogénica, se ampliaron los estudios inmunológicos y se planteó realizar tomografías con el fin de

descartar causas neoplásicas. Dadas las múltiples complicaciones durante su estancia en la UCI con inestabilidad para su traslado, no fue posible realizar todos los estudios. Permaneció todo el tiempo bajo coma profundo y se realizó segunda videotelemedicina de 22 canales 10 días después del inicio de la sintomatología, con registro de 28 horas, en donde se documentó atenuación difusa del trazado por efecto farmacológico (bajo sedoanalgesia), pero al suspender la infusión de propofol durante el estudio, se registró actividad ictal (actividad rítmica delta-theta polimorfa de mediana a gran amplitud de duración hasta de 30 segundos) en regiones centrales y posteriores bilaterales de predominio derecho y sin signos clínicos, configurando un EE no convul-



**Figura 2.** Electroencefalograma consistente con un estado epiléptico focal originado en región parietooccipital izquierda.

sivo con coma, focal, súper refractario, con retorno a la actividad de atenuación difusa con el reinicio del propofol. Posteriormente desarrolló efectos adversos a la infusión de propofol, requiriendo su suspensión y ameritando ajuste del resto de sedantes para conseguir control ictal (**tabla 3**).

La paciente cursó con neumonía asociada al cuidado de la salud y episodio de parada cardiorrespiratoria de 7 minutos de duración, retornando a circulación espontánea. Sin embargo, presentó una posterior instauración de falla multiorgánica irreversible y muerte 12 días luego de su ingreso. Fue llevada a estudios anatomopatológicos *post mortem*, en donde se documentó neumonía aguda necrotizante multi-

lobar bilateral como causa directa del deceso. En el sistema nervioso central no se encontraron hallazgos de encefalitis, neoplasias, ni otra condición patológica que pudiese explicar su curso clínico neurológico. Dado que la paciente estuvo en otra institución previo a ingresar a la nuestra, no se dispone de cierta información como neuroimágenes, no obstante, los reportes sí fueron informados como normales.

## Discusión

El NORSE se describió por primera vez hace aproximadamente quince años, como un estado epiléptico súper refractario en pacientes sin antecedentes de epilepsia o causas primarias identi-

**Tabla 3.** Manejo con anticonvulsivantes

Tratamiento	Dosis máxima recibida
Midazolam	Infusión continua 0,3 mg/kg/h
Fentanilo	Infusión continua 4 µg/kg/h
Propofol	Infusión continua 10 a 12 mg/kg/h
Ketamina	Infusión continua 1,5 mg/kg/h
Levetiracetam	3 g/día
Ácido valproico	2.000 mg/día
Lacosamida	400 mg/día
Desflurano	Concentración 4% a 6% espirado
Fenitoína	250 mg dosis única

Los medicamentos en infusión continua tuvieron dosis variable. No todos los medicamentos se administraron de forma simultánea.

cables [2]. Otros nombres que se le han dado a esta entidad son encefalopatía epiléptica catastrófica idiopática o síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRES, del inglés, *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*), este último utilizado más en niños [1]. Sólo hasta 2017, un panel de expertos en epilepsia de adultos y niños a nivel mundial, estableció durante un consenso que NORSE era una presentación clínica, más no un diagnóstico específico en un paciente que anteriormente no presentaba epilepsia activa o alguna otra patología neurológica preexistente, requiriendo en estos casos descartar causas estructurales, tóxicas o metabólicas agudas [4]. Además, se definió que FIRES era una subcategoría de NORSE, aplicable para todas las edades, donde se presenta una infección febril entre dos semanas y 24 horas previa al inicio del estado epiléptico [5-7]. Se han reportado en la literatura

alrededor de 200 casos de NORSE en adultos [2,8-10], y aunque no hay datos de la incidencia de NORSE, se puede inferir, teniendo en cuenta que la incidencia del EE refractario es de 3,4 a 7,2 por 100.000 al año, y el NORSE corresponde al 20% de estos casos [1].

## Epidemiología

El NORSE es una entidad poco frecuente que no tiene en cuenta ni la etnia, ni la raza. Se presenta la mayoría de veces en la población joven sin historia previa de convulsión, y con predominio en mujeres, como sucedió con el caso clínico expuesto. Por su parte FIRES, que antes se pensaba que solamente se asociaba a niños en edad escolar, hoy en día se cree que puede presentarse en cualquier edad, inclusive se han reportado casos en pacientes mayores de 60 años. No existen datos exactos en cuanto a la incidencia de esta condición clínica, sin embargo, se estima que el NORSE representa aproximadamente el 20% de todos los casos de estado epiléptico refractario, aunque muchas de las encefalitis virales que no configuran todos los criterios diagnósticos, podrían corresponder a este tipo de pacientes [6,11].

## Presentación clínica

Las crisis convulsivas son generalmente motoras de inicio focal, que progresan a tónico clónicas generalizadas, pero también se pueden presentar con crisis mioclónicas o convulsiones focales asociadas a alteración del estado de conciencia. Pueden ser de corta duración inicialmente, aunque con tendencia a prolongarse en horas o días hasta instaurarse un EE (una crisis continua ≥5 minutos o una a dos crisis o más entre las que hay recuperación incompleta de la conciencia), el cual se hace re-



fractario cuando han fallado dos líneas de tratamiento (incluyendo benzodiazepinas), o incluso súper refractario cuando persiste a pesar del tratamiento y anestésicos en dosis completas, o si reaparece en las primeras 24 horas luego de haber retirado los anestésicos, tal como se presentó en este caso. Alrededor del 60% de los pacientes con NORSE pueden tener síntomas prodrómicos en los 14 días previos a la convulsión, entre ellos se han mencionado episodios de confusión, cefalea, fatiga, fiebre leve, alteraciones inespecíficas del comportamiento, gastroenteritis, infecciones respiratorias altas y trastornos de la memoria. Cuando la fiebre está presente, puede desaparecer hasta en el 50% de los casos antes del primer episodio convulsivo [7,12]. Aunque no se documentó fiebre en el caso de esta paciente, sí venía cursando con cefalea y mialgias, lo cual es bastante frecuente e inespecífico en la presentación clínica de esta condición.

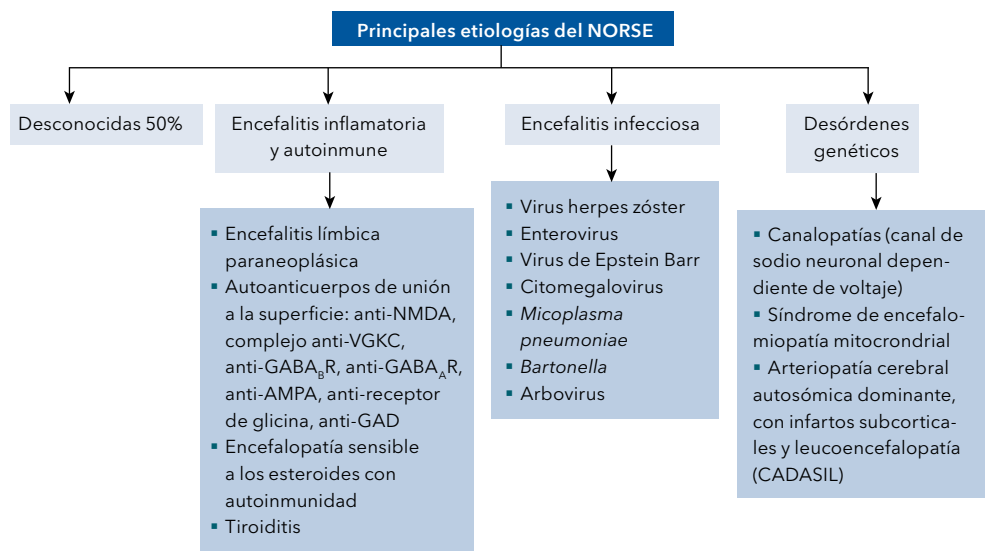
### Fisiopatología y etiología

Hasta el momento se desconoce un mecanismo fisiopatológico exacto para el NORSE, sin embargo, se cree que pueda ser desencadenado por fenómenos inflamatorios o autoinmunes, explicados por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas documentadas en el líquido cefalorraquídeo en los pacientes. También se han encontrado cambios inflamatorios leves, en ausencia de una infección documentada o una condición autoinmune específica, es por eso que se podría conferir un papel inmunológico en la patogénesis de esta afección [12,13]. En una revisión sistemática llevada a cabo por Latanzzi y colaboradores en 2022, donde se incluyeron 197 estudios a nivel mundial, no se pudo establecer la etiología en la mayoría de los casos [5]. La causa más

común identificada en los adultos es la encefalitis autoinmune, esporádica o paraneoplásica [4] (**figura 3**). En algunos casos se han identificado anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y contra el complejo de canales de potasio dependientes de voltaje, sobre todo en pacientes con alteraciones en el comportamiento y cambios psiquiátricos, así como en presencia de trastornos del movimiento [1], por lo tanto, es muy importante realizar de manera detallada un estudio autoinmune [14].

Recientemente se han reportado casos de NORSE en pacientes infectados con el coronavirus SARS-CoV-2, tanto en sintomáticos como en asintomáticos, y se sugiere que pueda ser causado por la respuesta inmune con compromiso del SNC [5]. En el caso presentado se realizaron pruebas séricas de autoinmunidad y anticuerpos descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), pero no fue posible realizar los otros anticuerpos mencionados por falta de disponibilidad en nuestro laboratorio.

La causa se logra establecer solo hasta en el 50% de los casos. Las etiologías más comúnmente encontradas incluyen la encefalitis autoinmune (19%), la paraneoplásica (18%) y la relacionada con infecciones (8%). En los casos restantes no se consigue documentar una explicación clara, esto es lo que se cataloga como NORSE criptogénico o de etiología desconocida, que puede tener una presentación de mayor duración y con peor pronóstico por la limitación de dar un tratamiento orientado a la causa de base [3]. Existe una escala llamada C-NORSE basada en la clínica, la cual con una puntuación  $\geq 5$  tiene una sensibilidad de 93,9% (IC95% 0,87-0,94) y una especificidad de 100% (IC95% 0,95-1,00), para predecir NORSE criptogénico en la etapa temprana del estado epiléptico [15] (**tabla 3**).



**Figura 3.** Enfoque etiológico del estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE). Anti-NMDA: anticuerpos contra N-metil-D-aspartato; VGKC: complejo de canales de potasio dependientes de voltaje; anti-GABA(A,B)R: anticuerpos contra el receptor del ácido gamma-aminobutírico A o B); AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propionato; anti-GAD: anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico.

Esta evaluación en el caso presentado habría obtenido 4 puntos, lo que disminuía la probabilidad de determinar un NORSE criptogénico.

## Tratamiento

El manejo del NORSE es desafiante dada su naturaleza de refractariedad y la necesidad de vigilancia en la UCI. Los tratamientos existentes aún son inadecuados o insuficientes, además se describen muchos problemas asociados a estos, por lo que se requiere un plan terapéutico que incluya diferentes mecanismos farmacológicos. El tratamiento de primera línea considera anti-convulsivantes, sin embargo, ante la falta de respuesta, se utilizan barbitúricos o benzodiazepinas (**figura 4**). También se han utilizado anestésicos inhalados, los cuales han emergido como terapia de salvamento en casos de EE refrac-

tario, dada la facilidad que tiene el gas de transportarse a través del sistema nervioso central (SNC), además de que proveen protección cerebral vía inhibición del N-metil-D-aspartato, mediado por glutamato y receptores GABA como generadores de excitotoxicidad. Sin embargo, no todos son equivalentes; de hecho, el sevoflurano ha demostrado ser proepileptogénico, y las propiedades antiepilepticas del isoflurano y desflurano pueden ser superiores. Aunque las limitaciones del uso de estos medicamentos son claras, su uso prolongado puede aumentar el flúor sérico, generar hipotensión y deterioro de la función renal, entre otros [16]. La supresión cardiorrespiratoria conduce a la administración de ventilación artificial, soporte vasopresor y nutrición enteral.

Como consecuencia de la dosificación y el tiempo de tratamiento prolongado con agentes barbitúricos, se han repor-



**Tabla 3.** Escala C-NORSE

Puntaje	Característica clínica
1	NORSE resistente al tratamiento con fármacos anticonvulsivos convencionales
1	Sin historia previa de convulsión o alteraciones neurológicas
1	Fiebre de origen desconocido como pródromos del EE
1	Ausencia de manifestaciones psicoconductuales o de memoria previo al inicio del EE
1	Sin discinesias sostenidas a nivel orofacial o en extremidades, pese a una disminución profunda del nivel de conciencia
1	Anomalías simétricas (hiperintensidades) en resonancia magnética cerebral en secuencias DWI o T2/FLAIR

Nota: Esta escala tiene un rango que da una puntuación entre 0 y 6. Cada una de las características tiene el valor de 1 punto. Una puntuación  $\geq 5$ , donde las dos primeras características son obligatorias, puede predecir NORSE criptogénico. NORSE: estado epiléptico refractario de inicio reciente; EE: estado epiléptico; DWI: *Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging*; FLAIR: *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*.

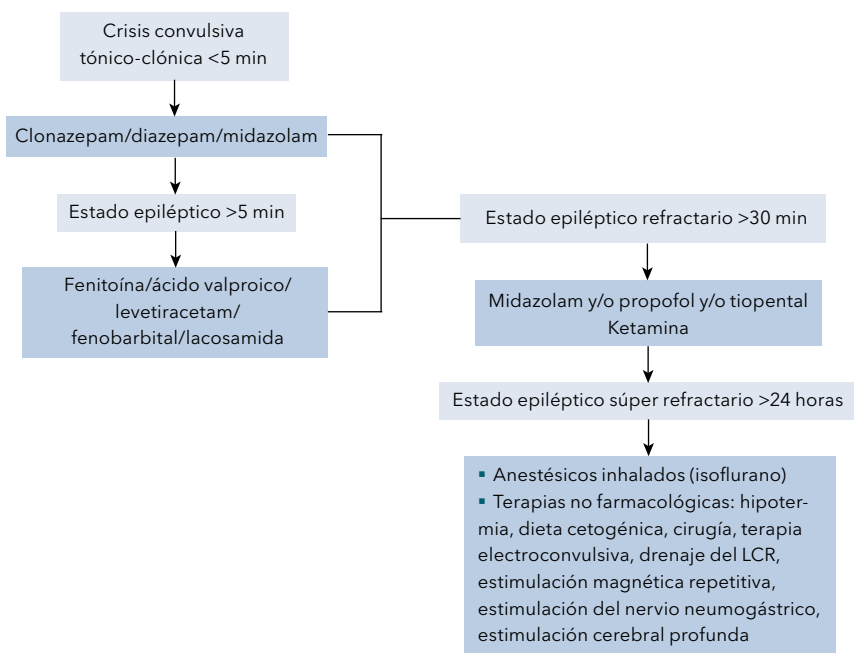
tado efectos nocivos que confieren un mal pronóstico, es por eso que medicamentos como el tiopental deben ser dados por periodos limitados, debido al riesgo significativo de hipotensión, acidosis, cambios en la concentración sérica de potasio, infecciones e íleo [1]. Otros tratamientos emergentes que se han planteado y que tal vez muestran algunas respuestas alentadoras, son la dieta cetogénica, la inmunomodulación con pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa, con el fin de reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, antagonistas del receptor de interleuquina-1 $\beta$  humano como la anakinra, y un anticuerpo monoclonal antirreceptor de interleuquina-6 humanizado (tocilizumab) [17].

## Pronóstico

El pronóstico de un EE súper refractario es muy malo en general, la estancia en UCI puede llegar a ser hasta de 15 días, con una mortalidad descrita para NORSE que va entre 16% a 27%

[1]. Para el EE refractario la mortalidad puede variar si se logra determinar la etiología; puede ser del 26% al 30% en infecciones del SNC, traumatismos craneales, trastornos metabólicos sistémicos y/o etiologías sintomáticas progresivas, hasta del 40% en enfermedad vascular aguda y del 50% en mayores de 80 años. El tiempo del EE también se relaciona con mayor mortalidad, sobre todo si es  $>60$  min [7].

Aunque el pronóstico puede variar por múltiples factores, lo más importante es definir la etiología rápidamente, así mismo, influye el grupo etario, la duración del EE, y la menor o mayor alteración del estado de conciencia. Además, es importante considerar que si bien la mortalidad es elevada, las secuelas neurológicas pueden ser incluso mayores en este tipo de pacientes. Cuando las convulsiones superan los 30 min y 60 min en crisis generalizadas y focales, respectivamente, se puede esperar muerte neuronal, lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, con diferentes niveles de severidad depen-



**Figura 4.** Estrategias terapéuticas sugeridas en la literatura. LCR: líquido cefalorraquídeo.

diendo del tipo y duración de las crisis, representando alteraciones cognitivas, discapacidad funcional o desarrollo de epilepsia en quienes previamente no eran epilépticos [7]. En nuestra paciente, el desenlace desafortunadamente fue mortal y su etiología finalmente no fue clara, incluso pese a tener un análisis anatomopatológico *post mortem*.

## Conclusiones

NORSE es un síndrome raro y devastador. Es importante un reconocimiento temprano para avanzar con todo el abordaje diagnóstico y poder establecer la condición etiológica subyacente e iniciar tratamiento lo más pronto posible. Sin embargo, casi en la mitad de las veces no se encuentra la causa, lo que le confiere una elevada mortalidad y un peor pronóstico neurológico. La información disponible al momento no es

suficiente y se necesitan más investigaciones para poder conocer y estandarizar un correcto abordaje diagnóstico y terapéutico de esta condición clínica.

## Referencias

1. **Mantoan-Ritter L, Nashef L.** New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Pract Neurol* 2021;21:119-1271. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002534>.
2. **Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, et al.** The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap* 2005;34:417-420.
3. **Gofton TE, Gaspard N, Hocker SE, Loddenkemper T, Hirsch LJ.** New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon? *Neurology* 2019;92:802-810. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007322>.
4. **Périn B, Szurhaj W.** New onset refractory status epilepticus: State of the art. *Rev Neurol (Paris)*

- 2022;Jan 11:S0035-3787(0021)00791-00798. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.12.005>.
5. **Lattanzi S, Leitinger M, Rocchi C, Salvemini S, Matricardi S, Brigo F, et al.** Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 2022;29:626-647. <https://doi.org/10.1111/ene.15149>.
  6. **Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al.** New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018;59:745-752. <https://doi.org/10.1111/ept.14022>.
  7. **Santamarina E, Abraira L, Toledo M.** Actualización en el estado de mal epiléptico (status epilepticus). *Med Clin* 2019;153:70-77. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.013>.
  8. **Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ.** Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci* 2009;277:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.10.007>.
  9. **Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al.** New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604-1613. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001940>.
  10. **Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, Toran L, Monti G, Guha R, et al.** New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: Definition of the clinical and neuroimaging features. *Front Neurol* 2017;8:111. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00111>.
  11. **Sculier C, Gaspard N.** New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure* 2019;68:72-78. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>.
  12. **Bhatia K, De Jesus O.** New onset refractory status epilepticus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Acceso 08 de agosto de 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567765/>.
  13. **Hon KL, Leung AKC, Torres AR.** Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): An overview of treatment and recent patients. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2018;12:128-135. <https://doi.org/10.2174/1872213x12666180508122450>.
  14. **Suchdev K, Kupsky WJ, Mittal S, Shah AK.** Histopathology of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults. *Seizure* 2021;93:95-101. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.018>.
  15. **Yanagida A, Kanazawa N, Kaneko J, Kaneko A, Iwase R, Suga H, et al.** Clinically based score predicting cryptogenic NORSE at the early stage of status epilepticus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e849. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000849>.
  16. **Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M.** Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2015;42:106-115. <https://doi.org/10.1017/cjn.2014.121>.
  17. **Sakuma H, Horino A, Kuki I.** Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomed J* 2020;43:205-210. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.03.009>.