

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estado epiléptico refractario en el entorno de la terapia intensiva

José Fidencio Mata-Vicente,* Agustín Omar Rosales-Gutiérrez**

RESUMEN

El Estatus Epilépticus se refiere a la presencia de un ataque incesante único con una duración de más de 5 a 10 minutos o crisis clínicas frecuentes sin un retorno interictal al estado clínico basal. La etiología incluye mal apego al tratamiento, supresión por alcohol o drogas, lesión cerebral aguda o infección, y trastornos metabólicos. El pronóstico depende de la etiología. En el diagnóstico del Estatus Epilépticus es esencial el examen neurológico, y el electroencefalograma. La evaluación inicial y el tratamiento de un paciente en Estatus Epilépticus deben transcurrir simultáneamente. Hay diversos enfoques descritos para el tratamiento del Estatus Epilépticus. Nosotros recomendamos el abordaje descrito y resumido en el protocolo que acompaña (Grado 2C). Los médicos deben emplear los regímenes de medicación con los que ellos y el equipo de atención estén familiarizados con el fin de evitar que se produzcan complicaciones de la terapia.

Palabras clave. Mortalidad. Pronóstico. Predictores. Encefalopatía. Refractario. Estado Epiléptico.

INTRODUCCIÓN

Existen variadas diferencias de Estatus Epilépticus (EE) dependiendo del autor, actualmente se define como la aparición de una crisis única e incesante con una duración mayor a 5 minutos o un grupo de convulsiones clínicas frecuentes sin un retorno de la conciencia.¹⁻⁴

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se presentan 100 a 200,000 episodios de EE cada año.⁴ En nuestro país se estima que hasta 2 millones de personas padecen epilepsia. De éstos hasta 2% cursará con EE refractario. El Estatus Epilépticus

ABSTRACT

The Status Epilepticus refers to the presence of a single relentless attack lasting more than 5 to 10 minutes or frequent clinical seizures without interictal return to baseline clinical status. The etiology include poor adherence to treatment, drug or alcohol withdrawal, acute brain injury or infection, and metabolic disorders. The prognosis depends on the etiology. In the diagnosis of status epilepticus, neurological examination and electroencephalogram, as well as initial evaluation and treatment of a patient in status epilepticus should run concurrently being essential. There are various approaches described for the treatment of status epilepticus. We recommend the approach described and summarized in the accompanying protocol (Grade 2C). Physicians should use medication regimens with them and care team are familiar with in order to prevent complications of therapy occur.

Key words. Mortality. Forecast. Predictors. Encephalopathy. Refractory. Status Epilepticus.

Refractario (EER) es la crisis permanente que no responde a la terapia de primera línea. Con una incidencia de 30 a 40% en pacientes con epilepsia⁵⁻⁹ y representando mayor mortalidad. Existen factores que predisponen a pobres resultados: la falta de apego al tratamiento y encefalitis.

ETIOLOGÍA

El paciente con EE requiere la identificación y corrección del factor predisponente: lesión cerebral aguda o crónica, anomalías tóxico-metabólicas (Tabla 1). La mortalidad en un primer episodio de EE es de 20%.^{4,10} La mortalidad para el EE en los pacientes que sufrieron anoxia oscila en rangos que van desde 69 hasta 81%. La edad

*Unidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

** Medicina Interna y Residencia Subespecialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. José Fidencio Mata-Vicente.

Unidad de Terapia Intensiva. Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Primer piso de Hospitalización.

Puente de Piedra Núm. 150. Col. Toriello Guerra. Deleg. Tlalpan, C.P. 14050. México, D.F.

Correo electrónico: gamma2001mx@yahoo.com.mx

Tabla 1. Factores predisponentes comúnmente asociados a Estatus Epilépticus.

Metabolitos	Relacionados al tratamiento	Lesiones estructurales	Síndromes de abstinencia	Fármacos que incrementan el umbral convulsivo
Hiponatremia	Dosis Inadecuadas	Tumor craneal	Alcohol	Theofilina
Hipoglucemia	Niveles sub óptimo de fármacos	Metástasis	Benzodiacepinas	Imipenem
Encefalopatía Hepática	Omisión de dosis	Síndrome postparto	Barbitúricos	Quinolonas
Uremia	Poco apego	Neurocirugía		Antidepresivos
Hipocalemia		Malformaciones		Flumazenil
Hipomagnesemia				Metronidazol

avanzada o alguna comorbilidad médica y un puntaje alto de la escala de APACHE elevado son factores de riesgo independientes para la mortalidad. En la serie de Shorvon, 89% de las muertes en pacientes con EE se atribuyeron a la etiología subyacente.¹¹

La mortalidad de EE es debida en parte al estrés metabólico y muscular que se observa durante las crisis tónico-clónicas generalizadas (TCG). La rhabdomiólisis, acidosis láctica y complicaciones como neumonía por aspiración, edema pulmonar neurogénico e insuficiencia respiratoria secundaria complican la evolución de estos pacientes.¹⁻³

Koubeissi, et al. reportaron una mortalidad 3:1 en pacientes con ventilación mecánica vs. no-ventilación mecánica. La lesión miocárdica secundaria a liberación de catecolaminas se relaciona con un pronóstico desfavorable. Se produce muerte neuronal en 60 minutos, lo que se documenta como necrosis cortical laminar en T2 en la resonancia magnética nuclear (RMN) o en difusión ponderada de la corteza cerebral.^{10,12-15}

DIAGNÓSTICO

Representa un reto, fundamentalmente radica en examen neurológico y electroencefalograma (EEG). El EEG en pacientes que no responden al manejo puede ser diagnóstico de EE incluyendo los patrones que muestran evolución temporal. El significado de las descargas epileptiformes periódicas (PLED) (Figura 1) es controvertido; el tratamiento farmacológico agresivo en un paciente cuyo EEG muestra sólo PLEDS sin evolución y cuyo examen físico no revela alteración neurológica se deben evitar.

La tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT) muestra áreas con aumento de la perfusión durante el EE. Éstas pueden persistir durante semanas después del control de las crisis. El SPECT es útil en el diagnóstico de EE, principalmente cuando el EEG no es concluyente.

La resonancia magnética (RM) no es una prueba de primera línea para el diagnóstico de EE. Sin embargo, puede revelar áreas de aumento de la intensidad de la

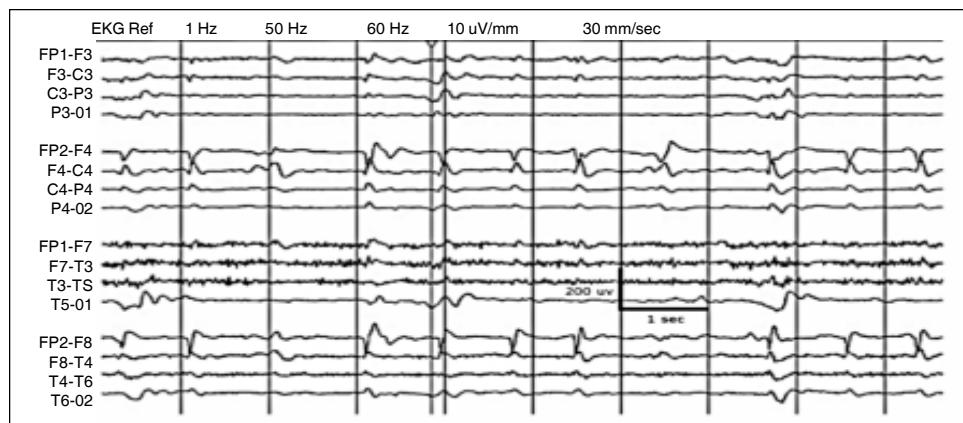


Figura 1. PLEDs hemisferio derecho; Descargas periódicas epileptiformes lateralizadas. Modificado de: Chong DJ, Hirsch, LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 79.

señal en FLAIR T2 o de difusión; que representan zonas de edema cerebral de estructuras corticales y límbicas, que pueden inducir CC.¹⁶ Estas zonas de edema pueden persistir durante días o semanas, luego resolver o evolucionar atrofia y esclerosis focal.^{1,17-21}

CLASIFICACIÓN

Clasificar el tipo de crisis que presenta un paciente es primordial para controlar el cuadro, así como establecer la agresividad del manejo y determinar la morbilidad asociada al mismo (Tabla 2).

Es importante considerar los posibles diagnósticos diferenciales. Por otro lado, los biomarcadores como, por ejemplo, los niveles séricos de prolactina, no han demostrado ser de utilidad para el diagnóstico; probablemente el más prometedor sería la cratininasa.^{5,11,22-24}

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Básicamente disponemos de cuatro grupos farmacológicos para tratar el EE:

- Benzodiacepinas.
- Fenitoína.
- Barbitúricos y
- Propofol.

Si bien agentes inhalados como isoflurano son eficaces temporalmente, se deben utilizar sólo en circunstancias extremas. Otros como el clormetiazol se están usando en Europa (Reino Unido); sin embargo, estos fármacos aún no están disponibles en Estados Unidos de América (EUA) ni en nuestro país.

Las benzodiacepinas controlan rápidamente las convulsiones y constituyen la primera línea de tratamiento. Los más usados son:

- Diacepam.
- Loracepam.
- Midazolam.

Aumentan la conductancia del ion cloruro en el sistema nervioso central (GABA_A) reduciendo excitabilidad neuronal. El diacepam (Valium®) tiene una alta solubilidad en lípidos y, por lo tanto, una capacidad de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, es efectivo para yugular las crisis cuando se administra a dosis de 0.1 a 0.3 mg/kg, IV, en 10 a 20 seg. En el líquido cefalorraquídeo

(LCR) alcanzan concentración máxima en 3 min. Sin embargo, debido a la redistribución posterior del fármaco en el tejido adiposo, la duración del efecto anticonvulsivo puede ser menor a 20 min. El control de las crisis se logra en 50 a 80% de los pacientes; sin embargo, la tasa de recurrencia es alta pudiendo llegar hasta 50% en las próximas 2 h si no se proporciona otra medicación. El loracepam (Lozam®) no es inferior al diazepam para el control de la CC, pero su inicio de acción es largo y tiene como ventaja la duración efectiva del fármaco, que es de 4 a 6 h. El estudio de Treiman, et al.,²⁵ con 570 pacientes diagnosticados como EE, comparó cuatro regímenes de tratamiento inicial: loracepam (0.1 mg/kg), fenitoína (18 mg/kg), diacepam (0.15 mg/kg) más fenitoína (18 mg/kg), o fenobarbital (15 mg/kg). En el subgrupo de 384 pacientes con evidente estado epiléptico convulsivo generalizado, el tratamiento sólo con lorazepam fue más eficaz para controlar las convulsiones a los 20 min y el mantenimiento de un estado libre de crisis en los primeros 60 min posteriores al tratamiento (65% frente a 58% con fenobarbital, diazepam, más fenitoína 56% y 44% con fenitoína sola). Midazolam es eficaz para terminar las crisis de forma aguda (con frecuencia en menos de 1 min), pero tiene una vida media corta en el sistema nervioso central. La ventaja de midazolam sobre las otras dos benzodiacepinas es que se puede utilizar en infusión continua para el control del EER y se asocia con un mínimo de efectos secundarios cardiovasculares.²⁶ En el estudio de Silbergliet, et al. participaron 893 pacientes asignados aleatoriamente para recibir 10 mg de lorazepam IV vs. midazolam 4 mg IM para tratamiento de EE durante el prehospitalario. A la llegada al hospital, los pacientes que recibieron midazolam IM tuvieron una mayor tasa de control de las crisis (73 vs. 63 %) que los que recibieron loracepam IV. En este estudio de manejo pre-hospitalaria se logró observar la superioridad de la administración IM, sugiriendo que la dificultad y el tiempo requerido para insertar un catéter y medicamento IV afecta la respuesta al tratamiento de loracepam IV.²⁷⁻³⁰

La fenitoína es un fármaco comúnmente usado para el tratamiento de las crisis convulsivas, la principal ventaja de la fenitoína, la cual se deriva de su eficacia en la prevención de la recurrencia del estado epiléptico durante largos períodos. Este fármaco se infunde a una velocidad de hasta 50 mg/min para una dosis total de 20 mg/kg, pero es crítico modificar la tasa de infusión en presencia de efectos adversos, hipotensión u otros trastornos cardiovasculares. Los riesgos de hipotensión y arritmias cardíacas aumentan con velocidades de infusión más altas, debido en parte al glicol de propileno usado para

Tabla 2. Clasificación del Estatus Epiléptico.

Generalizado		Focal
	Convulsivo	
EETGC		E.E. motor
Primariamente generalizada		Epilepsia parcial continua
Secundariamente generalizada		
Mioclónico		
Tónico		
Clónico		
Atónico		
Ausencia clásica	No convulsivo	Otras focales sin características motoras:
Otras crisis no convulsivas generalizadas		Afasia; EE sensitivo
		EE parcial complejo
		Crisis prolongadas o repetidas

solubilizar la fenitoína. Además de los riesgos locales del dolor y el daño (incluyendo trombosis venosa) con tasas de incremento más rápido de la infusión. El monitoreo cardiaco durante la perfusión inicial es obligatorio porque pueden aparecer bradi o taquiarritmias.

La fosfenitoína es un profármaco de fenitoína que se hidroliza a fenitoína por fosfatasas en suero, es altamente soluble en agua y, por lo tanto, poco probable que precipite durante la administración intravenosa. Debido a que la fosfenitoína se convierte en una base molar de 1:1 a fenitoína, la dosificación de fosfenitoína es idéntica. Al menos dos estudios han sugerido que la incidencia de efectos adversos hemodinámicos con infusiones de fosfenitoína y fenitoína son similares.³⁰⁻³²

Los barbitúricos actúan de manera similar a las benzodiacepinas en el sentido que también se unen a receptores (GABA)_A, ejerce su efecto antiepileptico principal facilitando la inhibición mediada por ácido γ-amino-butírico. Esta acción está vinculada a la interacción alostérica del fenobarbital con los receptores (GABA)_A de la neurona postsináptica. De esta manera, se promueve la activación de los receptores, incrementando la duración promedio de apertura del canal sin afectar la frecuencia de apertura ni la conductancia. El flujo incrementado de iones de cloro hiperpolariza la membrana neuronal post-sináptica. Este proceso permite un flujo creciente de iones a través de la membrana, causando una hiperpolarización neuronal.

El fenobarbital es un anticonvulsivo excelente. Estudios han mostrado una tasa de control de las convulsiones de aproximadamente 60% cuando es usado como fármaco único, esta tasa es similar a la observada con loracepam, solo o la combinación con fenitoína y diazepam; no se utiliza como un tratamiento de primera línea, ya que la

administración es lenta, provoca sedación prolongada, mayor riesgo de hipoventilación e hipotensión que las benzodiacepinas o fenitoína. Generalmente se utilizan dosis iniciales de 20 mg/kg infundidas a una velocidad de 30 a 50 mg/min, supervisando el estado respiratorio. El riesgo de sedación prolongada es mayor debido a su vida media de 87 a 100 h.^{33,34}

El tiopental se utiliza para el tratamiento del estado epiléptico refractario, por lo general con una dosis de carga de 10 mg/kg infunde a una velocidad de hasta 100 mg/min. Después de la dosis de carga se utiliza infusión continua de tiopental a razón de 1 a 4 mg/kg/h con el fin de mantener al paciente en un estado libre de convulsiones. La velocidad de perfusión final se determina por la cantidad de fármaco necesaria para terminar el estado epiléptico, pero puede ser limitado por hipotensión debida al efecto inotrópico negativo y vasodilatador de la droga. Algunos centros han reportado un gran número de problemas con este fármaco. En la serie estudiada por Parviainen, et al., de adultos con EE, se señaló que las dosis altas de tiopental son efectivas para control clínico y electrofisiológico de las crisis. Dosis altas del fármaco dieron lugar a retraso en la recuperación de la conciencia y en esta serie algunos pacientes desarrollaron neumonía e intubación prolongada.³⁵

El propofol es un compuesto disopropilfenol con propiedades anticonvulsivas. Dependiendo la dosis puede presentarse hipotensión y depresión respiratoria, Stecker, et al. compararon los resultados del tratamiento con barbitúricos y propofol en 16 pacientes con EER. En este estudio el control de las crisis fue significativamente más rápido en el grupo de pacientes tratados con propofol (media de 3 vs. 123 minutos), pero no hubo una tendencia significativa hacia un mayor éxito global que en los pa-

cientes tratados con barbitúricos (82 vs. 63 %). El propofol se asocia con complicaciones raras, pero graves, efectos adversos potencialmente mortales, como el síndrome de acidosis metabólica, rabdomiolisis, insuficiencia renal, y disfunción cardiaca. Esto se puede prevenir evitando utilizar dosis altas del medicamento y monitoreo estrecho de laboratorio.^{36,37}

La FDA aprobó el uso de ácido valproico por vía intravenosa (IV) debiendo administrarse a tasas de infusión lenta (20 mg/min). Sin que se reporten efectos adversos sobre la presión sanguínea o el ritmo cardíaco. Se deben de alcanzar concentraciones séricas > 100 mcg/mL. Los datos disponibles sugieren que el valproato puede ser útil en el tratamiento agudo de EE. El estudio de Misra, *et al.*, en 68 pacientes con EE convulsivo, sugiere que altas dosis de valproato (infusiones de 30 mg/kg durante 15 min) yugulan las crisis más rápidamente que las infusiones de fenitoína (18 mg/kg a 50 mg/min). En otros estudios, el valproato y fenitoína fueron igualmente eficaces; sin embargo, el valproato tiende a ser mejor tolerado. El riesgo de encefalopatía e hiperamonemia debido al valproato puede plantear problemas de diagnóstico en el entorno postictal.^{16,38-43}

LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Aunque los resultados preliminares son prometedores, se necesitan más estudios antes de que los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) tengan un papel definido en el tratamiento del estado epiléptico. El topiramato es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que, administrado por sonda nasogástrica, puede tener algún efecto en EER como sugieren algunas series pequeñas. Sin embargo, su uso no se recomienda en este momento, ya que se necesitan más estudios para definir su papel. Por otro lado, el levetiracetam parece ser un medicamento seguro y eficaz, esto según las series de casos de 18 a 43 pacientes con EER a las benzodiazepinas y/o a otros fármacos antiepilépticos. Sin embargo, la eficacia de levetiracetam, en relación con otros agentes, todavía no tiene el apoyo de estudios controlados prospectivos. En el estudio de Alvarez, *et al.* levetiracetam se asoció con una alta tasa de fracaso para controlar las convulsiones en comparación con valproato (48 vs. 25%) cuando se utiliza como tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico. Más aún, la lacosamida (200 a 400 mg IV) parece ser un fármaco efectivo y prometedor cuando se le usa como tratamiento de primera línea o para tratamiento de EER según la serie que reportan Höfler, *et al.* en 48 pacientes.⁴⁴⁻⁵¹

TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de EE requieren de una rápida evaluación y tratamiento. Existen múltiples enfoques farmacológicos, los cuales se han desarrollado empíricamente, ya que existen pocos estudios controlados que comparan los diferentes regímenes (Tabla 3). Aunque hay diferencias en la eficacia y perfil de efectos secundarios de los agentes, es importante conocer y familiarizarse con un método principal.

Dividimos el manejo inicial en tres fases:

- Evaluación/tratamiento de apoyo.
- Terapia farmacológica inicial.
- Farmacoterapia secundaria (si fuera necesario) para el tratamiento de convulsiones refractarias (Figura 2).

Se debe realizar una rápida exploración neurológica para realizar una clasificación preliminar del tipo de EE y su etiología probable. Durante este tiempo deberá de efectuarse un A, B, C, incluyendo colocación de catéteres intravenosos y obtención de sangre para muestras de laboratorio (electrolitos, glucosa y toxicología), biometría hemática, gases en sangre, monitoreo cardíaco y oximetría de pulso. Estas tareas pueden requerir 1 a 5 min y puede solaparse con la fase de tratamiento que se presenta en este artículo (Figura 2).

La terapia inicial farmacológica para los pacientes en un entorno hospitalario es loracepam 0.02 a 0.03 mg/kg, debe ser administrada por V.I. y valorar su efecto aproximadamente en 1 min. Si no está disponible el loracepam se puede sustituir por diacepam 0.1 mg/kg IV o 0.05 mg/kg de midazolam IV. Si el acceso IV no está disponible en pacientes con un peso corporal > 40 kg, la alternativa será midazolam 10 mg IM. En caso de que las crisis continúen, se administrarán dosis adicionales. Mediante un segundo catéter de forma concomitante se debe administrar fenitoína a dosis de carga. El tratamiento con fenitoína está indicado para prevenir la recurrencia de las convulsiones, incluso si las crisis se controlan posteriormente a la dosis inicial de la benzodiacepina. Una infusión de fenitoína de 20 mg/kg a dosis de 25 a 50 mg/min vigilando la aparición de efectos adversos. Esta fase del tratamiento suele durar unos 30 minutos (Figura 2).

El EER a los anticonvulsivantes de primera línea sugiere un pronóstico grave y requiere manejo dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos. Después de un fallo de la terapia de primera línea, el siguiente paso es considerar infusión de otros 10 mg/kg de fenitoína y

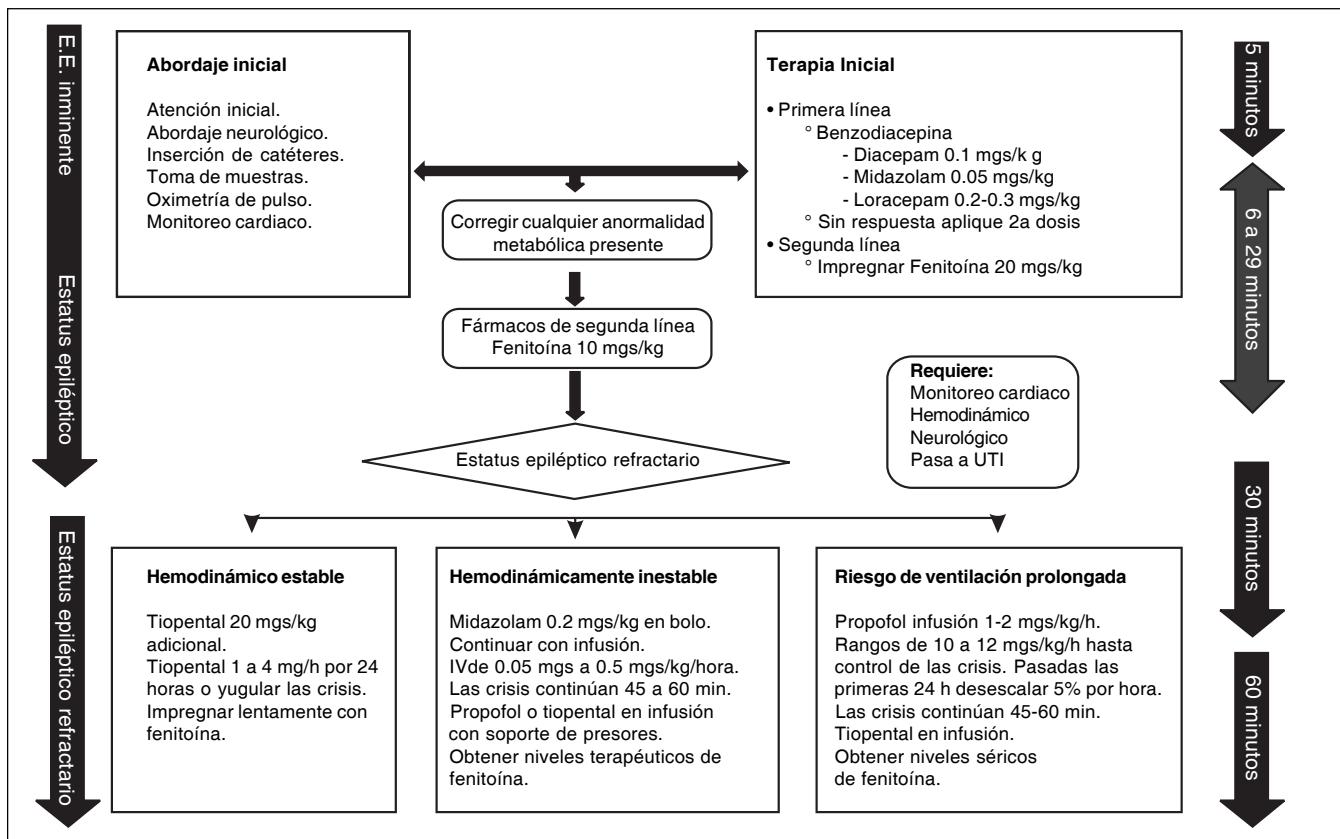


Figura 2. Algoritmo. Estatus epiléptico refractarios, manejo propuesto.

nueva dosis de benzodiacepina. Se deben tratar todas las alteraciones metabólicas que se observen en los estudios iniciales de laboratorio. Si las crisis continúan, es fundamental proporcionar apoyo ventilatorio y hemodinámico. Los pacientes con convulsiones refractarias deben ser monitoreados mediante electroencefalograma. Los principales fármacos utilizados para el EER son midazolam, fenobarbital, tiopental y propofol. La terapia farmacológica en este punto se basa principalmente en la estabilidad hemodinámica del paciente y el riesgo de requerir ventilación mecánica prolongada (Figura 2), el propofol está ganando aceptación, ya que la respuesta a la terapia es muy rápida, permitiendo un cambio a otro régimen, si la infusión de propofol no tiene éxito una alternativa es la infusión con tiopen tal de 1 a 4 mg/kg/h debiendo mantenerse durante 24 h y disminuirla durante las siguientes 24 h para el control del EE.

Cuando la sedación condiciona inestabilidad hemodinámica, la opción a considerar es infusión de midazolam, el cual es mejor tolerado en este contexto.^{1-3,52}

RECOMENDACIONES

La monitorización hemodinámica y respiratoria son fundamentales con el fin de evitar los efectos secundarios de la terapia de sedación (Figura 2). Se recomienda loracepam 0.02 a 0.03 mg/kg IV como tratamiento inicial para el EE (Grado 1A). Esto se repetirá, según sea necesario, hasta 0.1 mg/kg, posteriormente una dosis de carga de fenitoína con el fin de mantener el efecto anticonvulsivo (Grado 1B). Hay diversos enfoques descritos para el tratamiento del EE. Se recomienda el abordaje descrito y resumido en el protocolo que acompaña (Figura 2) (Grado 2C). Los médicos deben emplear los regímenes de medición con los que ellos y el equipo de atención estén familiarizados con el fin de evitar que se produzcan complicaciones de la terapia.

ABREVIATURAS

- **APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

- **EE:** Estatus Epilépticus.
- **EEG:** electroencefalografía.
- **EER:** Estatus Epilépticus Refractorio.
- **FAE:** fármacos antiepilepticos.
- **FDA:** Food Drug Administration.
- **FLAIR:** Fluid Attenuated Inversion Recovery.
- **GABA:** ácido gamma-aminobutírico.
- **IV:** vía intravenosa.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **PLED:** descargas epileptiformes periódicas (lateralizadas).
- **RM:** resonancia magnética.
- **RMN:** resonancia magnética nuclear.
- **SPECT:** tomografía computada con emisión de fotón único.
- **TCG:** tónico-clónicas generalizadas.

REFERENCIAS

1. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980; 69: 657.
2. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854.
3. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970.
4. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 316.
5. Chen J, Wasterlain C. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246-56.
6. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 534.
7. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27.
8. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, et al. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 1997; 38: 1344.
9. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990; 40: 9.
10. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anesthesia* 2001; 56: 648.
11. Chen DK, So YT, Fisher RS. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 668.
12. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004; 11: 800.
13. Koubeissi M, Alshekhhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology* 2007; 69: 886.
14. Canouï-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2011; 52: 1849.
15. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med* 2010; 38: 2295.
16. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007; 48: 478.
17. Reiher J, Rivest J, Grand'Maison F, Leduc CP. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 12.
18. Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med* 1994; 35: 1087.
19. Henry TR, Drury I, Brunberg JA, et al. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 35.
20. Chu K, Kang DW, Kim JY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in nonconvulsive status epilepticus. *Arch Neurol* 2001; 58: 993.
21. Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated abnormalities in epilepsy: evidence from MR imaging. *Epilepsia* 2005; 46: 760.
22. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 1994; 18: 155.
23. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006; 66: 1727.
24. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia* 1995; 50: 130.
25. Treiman DM. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989; 30(Suppl. 2): S4.
26. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483.
27. Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, Schwab RS. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity. *N Engl J Med* 1967; 276: 779.
28. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003723.
29. Wills B, Erickson T. Chemically induced seizures. *Clin Lab Med* 2006; 26: 185.
30. Blake KV, Massey KL, Hendeles L, et al. Relative efficacy of phenytoin and phenobarbital for the prevention of theophylline-induced seizures in mice. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 1024.
31. Coplin WM, Rhoney DH, Rebuck JA, et al. Randomized evaluation of adverse events and length-of-stay with routine emergency department use of phenytoin or fosphenytoin. *Neurol Res* 2002; 24: 842.
32. Swadron SP, Rudis MI, Azimian K, et al. A comparison of phenytoin-loading techniques in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 244.
33. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 1989; 25: 213.
34. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38: 202.
35. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002; 59: 1249.
36. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39: 18.

37. Zarovnaya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 1002.
38. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 722.
39. Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1507.
40. Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1465.
41. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340.
42. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527.
43. Rossetti AO, Bromfield EB. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 65: 500.
44. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60: 332.
45. Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 757.
46. Reuber M, Evans J, Bamford JM. Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur J Neurol* 2002; 9:111.
47. Knake S, Gruener J, Hattemer K, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588.
48. Möddel G, Bunten S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 689.
49. Eue S, Grummt M, Müller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 467.
50. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292.
51. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 2011; 52: e148.
52. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004; 126: 582.