

# Análisis Clínico y Evolutivo de Pacientes Con Estado Epiléptico Refractario Acorde el Esquema de Tratamiento de Tercera Línea Utilizado

## *Clinical And Outcome Analysis Of Patients With Refractory Status Epilepticus According To The Third-Line Treatment Scheme Used*

Dr. Dannys Rivero-Rodríguez<sup>1</sup>, Dra. Yanelis Pernas-Sanchez<sup>2</sup>, Dr. Manuel Jibaja- Vega<sup>3</sup>, Dra. Daniela DiCapua-Sacoto<sup>4</sup>,  
Dr. Nelson Maldonado<sup>4</sup>, Dr. Moisés Héctor-Martínez<sup>5</sup>, Dr. Claudio Scherle-Matamoros<sup>6</sup>

### Resumen

**Introducción:** La evidencia disponible en el tratamiento del estatus epiléptico refractario (EER) es limitada.

**Objetivo:** Evaluar los factores clínicos y evolutivos en pacientes con EER acorde el tratamiento de tercera línea utilizado (midazolam-MDL y/o propofol-PRO).

**Métodos:** Cohorte retrospectiva que incluyó 34 pacientes con EER atendidos durante noviembre de 2015 a junio de 2018. Variables de interés: Edad, severidad y etiología del EER, nivel de conciencia pretratamiento, fármacos anestésicos (MDL-PRO), evolución acorde escala de Rankin al alta hospitalaria y a los 3 meses.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 51,21±22,3 años y el 32,4% (11) tenían antecedentes de epilepsia. El 35,3%(12) de los enfermos presentó EE súper-refractario (EESR). La mortalidad hospitalaria alcanzó el 50% de los pacientes y a los 3 meses se extendió hasta el 55,9%. Los pacientes que utilizaron MDL tuvieron una frecuencia superior de uso de vasopresores (71,4% vs 50,0%) y los que necesitaron esquema combinado de MDL-PRO, incluyeron al mayor grupo de EESR ( $p \leq 0,01$ ), con una frecuencia superior de traqueostomía ( $p=0,03$ ), uso de vasopresores ( $p=0,01$ ) y mayor necesidad de disminución de la dosis de fármacos anestésicos ( $p=0,05$ ). El análisis mediante la curva de Kaplan Meier no demostró diferencias de supervivencia significativas a los 3 meses entre los diferentes estratos. MDL vs PRO (Log Rank=0, 17), MDL vs MDL-PRO (Log Rank=0, 49) y PRO vs MDL-PRO (Log Rank=0, 48).

**Conclusiones:** Los pacientes con EER mostraron una elevada mortalidad, sin evidenciarse un incremento de la misma acorde los diferentes fármacos y esquemas de tratamiento anestésico utilizados.

**Palabras claves:** Estatus epiléptico, Estatus epiléptico refractario, Midazolam, Propofol, Coma terapéutico inducido.

### Abstract

**Introduction:** The evidence available in the treatment of refractory status epilepticus (RSE) is limited.

**Objective:** Evaluate the clinical and outcome factors in patients with refractory status epilepticus (RSE) according the third line treatment used (midazolam-MDL and/or propofol-PRO).

**Methods:** Retrospective cohort study included 34 patients treated by RSE during November 2015 to June 2018. Variables: Age, severity and etiology of RSE, pretreatment level of consciousness, anesthetic drugs (MDL-PRO), outcome at hospital discharge and 3 months according Rankin score.

**Results:** Mean of age of the patients was 51.21±22.3 years and 32.4% (11) had previous history of epilepsy. Super RSE (SSRE) was diagnosed in 35.3% (12) of sample. Mortality reached up 50% of patients and extended to 55.9% at 3 months. Patients treated with MDL had higher rate of vasopressor needs (71.4% vs 50.0%) and the group who received a scheme of combined treatment MDL-PRO included mainly a SSRE patients ( $p \leq 0.01$ ), higher rate of tracheostomy ( $p=0.03$ ), vasopressor drugs ( $p=0.01$ ) and diminished dosage of anesthetic drugs ( $p=0.05$ ). Surveillance analysis according Kaplan Meier curve did not found significant differences at 3 months in survival rate between groups. MDL vs PRO (Log Rank=0. 17), MDL vs MDL-PRO (Log Rank=0. 49) y PRO vs MDL-PRO (Log Rank=0. 48).

**Conclusion:** Patients with RSE had a high mortality, without evidence of increase of mortality in groups according anesthetic drugs used and schemed of treatment applied.

**Keywords:** Status epilepticus, Refractory status epilepticus, Midazolam, Propofol, Induced therapeutic comar

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 2, 2023

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Servicio de Neurología. Toledo. Castilla La Mancha. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Servicio de Oncología. Madrid. España.

<sup>3</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Unidad de Cuidados Intensivos. Quito, Ecuador.

<sup>4</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Servicio de Neurología. Quito, Ecuador.

<sup>5</sup>Hospital Universitario Faustino Pérez. Servicio de Neurología. Matanzas, Cuba.

<sup>6</sup>Centro médico Picassent. Hospital General de Valencia. Valencia. España.

Correspondencia:

Dannys Rivero Rodríguez

ORCID: 0000-0001-5612-932X.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Servicio de Neurología. Av. del Río Guadiana, 45007 Toledo. Castilla La Mancha.

Teléfono: +34 900 252 525.

E-mail: dannyriverorodriguez@gmail.com

## Introducción

El estado epiléptico (EE) es una frecuente emergencia neurológica con elevada morbimortalidad.<sup>1</sup> Pese a los múltiples avances terapéuticos alcanzados en los últimos años, un grupo no despreciable de pacientes persisten en EE luego de recibir la primera y segunda línea de tratamiento antiepiléptico recomendado; considerándose estos casos como EE refractario (EER).<sup>2</sup>

Acorde diferentes estudios, el EER ocurre entre el 9 y 40% de los pacientes con EE,<sup>2,3</sup> siendo los fármacos anestésicos una recomendación establecida en las diferentes guías de tratamiento.<sup>4,5</sup> Sin embargo, la mejor evidencia disponible se origina de revisiones sistemáticas de series de casos,<sup>2,6-8</sup> consecuente con la ausencia de estudios clínicos aleatorizados. Los trabajos que han explorado la eficacia y dosis óptimas de los anestésicos, así como, las complicaciones o la duración óptima de su indicación acorde la evolución final de los pacientes son limitados. Los múltiples contextos clínicos encontrados en los pacientes con EER, y la heterogeneidad de los protocolos de tratamiento son algunos de los factores que condicionan los resultados de las diferentes series publicadas. Razones por la que ha sido imposible realizar recomendaciones de preferencia entre los diferentes medicamentos utilizados como tercera línea de tratamiento en el EE.<sup>3,7</sup>

En concordancia con los argumentos previamente mencionados, nos propusimos evaluar los factores clínicos y evolutivos asociados a la evolución final de pacientes con EER acorde los fármacos anestésicos utilizados en su tratamiento (midazolam-MDL y/o propofol-PRO). La hipótesis del presente estudio es que la evolución final de los pacientes con EER no está en relación con el fármaco anestésico utilizado, sino con los factores de severidad y/o gravedad del paciente con EER.

## Pacientes y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, de las variables recogidas prospectivamente, en nuestra base de datos de pacientes diagnosticados y tratados consecutivamente por EE en el hospital Eugenio Espejo de Quito, desde noviembre de 2015 a junio de 2018. Los criterios de inclusión considerados fueron: Pacientes mayores de 18 años; diagnóstico de EE acorde los criterios propuestos por la ILAE, 2015;<sup>9</sup> diagnóstico de EE no convulsivo (EENC) acorde los criterios del consenso de Salzburgo, 2015;<sup>10</sup> EER definido como la falla de control del EE con las dos primeras líneas de tratamiento indicados.<sup>2</sup> Mientras que los criterios exclusión: Pacientes en los que no se completó el seguimiento al egreso hospitalario; y en los que se limitó el esfuerzo terapéutico.

## Definición de variables

Se consideró falla de control del EE a aquellos pacientes que posterior a la administración de las dosis de

benzodiacepina y de fenitoína o ácido valproico (intravenoso) continuaron con: Crisis epilépticas; o mantuvieron deterioro del nivel de conciencia y actividad electroencefalográfica característica de EENC, acorde los criterios del consenso de Salzburgo.<sup>10</sup>

Se registraron variables como: edad; sexo; antecedentes personales de salud; nivel de conciencia al inicio del tratamiento acorde la escala de coma de Glasgow (ECG);<sup>11</sup> severidad del EE según la escala STESS;<sup>12</sup> tipo de crisis epiléptica; fecha inicio del EE; estadía hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos. La etiología fue evaluada por grupos, epilepsia descompensada, enfermedades cerebrovasculares (hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea e infarto cerebral), trauma craneoencefálico, sistémicas (metabólicas), autoinmunes, infecciones del sistema nervioso central, degenerativas y anóxicas.

Además se incluyó la mortalidad hospitalaria y se utilizó la escala de Rankin para la evaluación evolutiva.<sup>13</sup> Se consideró como evolución desfavorable los pacientes con Rankin 4-6 a los 3 meses de iniciado el EE. Todos los enfermos tuvieron seguimiento en el área de Neurología con un mínimo de 2 evaluaciones en los 3 meses subsiguientes a su egreso hospitalario. Durante estas atenciones se realizó la valoración evolutiva y se registró el tiempo de sobrevida.

## Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes fueron tratados acorde al protocolo institucional.<sup>14</sup> En términos generales se aplicaron las dosis de medicamentos y recomendaciones sugeridas por la Sociedad de Cuidados Neurocríticos en el tratamiento de EE.<sup>4</sup>

## Análisis estadístico

Los datos fueron resumidos en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas continuas se utilizó la media y su desviación estándar. Se realizó un análisis para las variables clínicas y evolutivas acorde los diferentes esquemas de tratamiento en la inducción del coma terapéutico. Se utilizó la curva de Kaplan Meier para evaluar la frecuencia de supervivencia de los pacientes acorde el tipo de tratamiento recibido. Se consideró estadísticamente significativo la  $p \leq 0,05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el programa, SPSS Statistics for Windows Versión 20.0.

## Consideraciones éticas

Se aplicaron los principios de la declaración de Helsinki de 1964. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de sus tutores legales en los casos con deterioro del nivel de conciencia, y la aprobación del comité de ética de la institución para la realización y publicación de la investigación.

## Resultados

En total se evaluaron 34 pacientes con el mismo número de episodios de EER. En el 35,3%(12) de los enfermos fue imposible controlar el EE posterior a 24hs de tratamiento de tercera línea, considerándose como EE super-refractario (EESR). La estadía hospitalaria y en la UCI fue de 30,2±22,1 y 13,3±10,4 respectivamente. La mortalidad hospitalaria alcanzó el 50% de los pacientes y a los 3 meses se extendió hasta el 55,9%. (Tabla 1)

En la figura 1 se muestran las etiologías acordes al tratamiento recibido, evidenciándose como las Enfermedades Cerebrovasculares y los Traumatismos Craneoencefálicos fueron las más frecuentes, agrupando 18(53,0%) pacientes.

Se utilizó MDL o PRO de forma similar como primera línea de tratamiento en la inducción del coma terapéu-

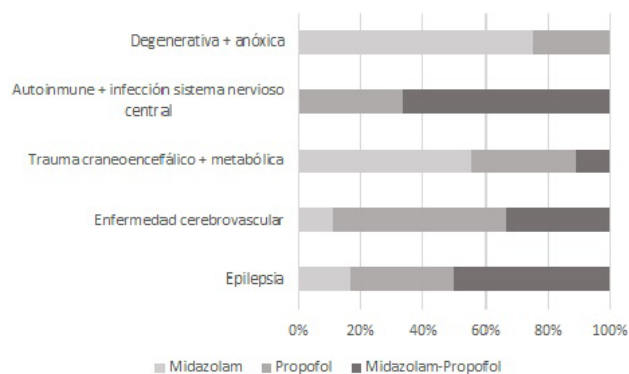
tico (17/50%). Sin embargo, el PRO fue utilizado más frecuentemente como fármaco de asociado o de 2da línea con 7(20,6%) vs 4(11,8%) MDL pacientes. Mientras que los pacientes que utilizaron MDL tuvieron una frecuencia superior de uso de vasopresores (71,4% vs 50,0%). (Tabla 2)

En la tabla 3 se realizó un análisis de las variables clínicas y evolutivas de los 3 grupos sometidos a diferentes esquemas de tratamiento.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes.

Variables	N=34 (%)(media±DS)
Edad	51,21±22,3
Sexo masculino	25(73,5)
ECG pretratamiento	9,3±3,5
Antecedentes Epilepsia	11(32,4)
STESS	2,9±1,3
Tipo de crisis epiléptica	
Focal, Mioclónica, Ausencia	7(20,6)
Tónico Clónica generalizada	21(61,8)
EE no convulsivo	6(17,6)
EE súper-refractario	12(35,3)
Estadía hospitalaria	30,2±22,1
Estadía UCI	13,3±10,4
Traqueostomía	17(50,0)
Uso vasopresores	18(52,9)
Mortalidad hospitalaria	17(50,0)
Evolución desfavorable 3 meses (Rankin 4-6)	22(64,7)
Mortalidad 3 meses	19(55,9)

ECG-escala de coma de Glasgow, STESS-escala de severidad del estado epiléptico, EE-estado epiléptico, UCI-unidad de cuidados intensivos, DS-desviación estándar.



**Figura 1.** Distribución de etiologías del estatus epiléptico refractario acorde al tratamiento de tercera línea utilizado

**Tabla 2.** Factores asociados al tratamiento con midazolam y propofol en pacientes con estado epiléptico refractario.

	Midazolam n=21 (%) (media±DS)	Propofol n=24 (%) (media±DS)
Inicio (1ra línea)	17(50,0)	17(50,0)
Asociado (2da línea)	4(11,8)	7(20,6)
Dosis (mg/kg/h) (mcg/kg/min)	0,54±0,92	40,8±41,1
Duración	2,8±3,3	2,5±2,0
Control EE	13(61,9)	12(50,0)
Vasopresores	15(71,4)	12(50,0)
Hipotensión que requirió disminución de dosis de sedación	6(28,6)	6(25,0)

%-porcentaje, DS-desviación estándar, mg-miligramos, kg-kilogramos, h-hora, mcg-microgramo, min-minuto, EE- estado epiléptico.

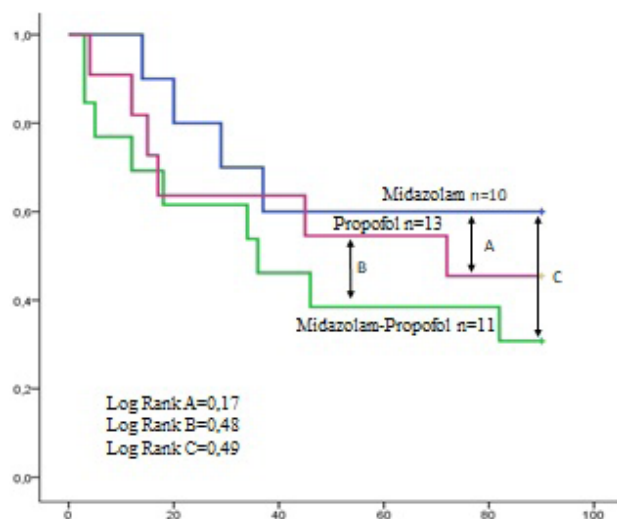
**Tabla 3.** Análisis de variables clínicas y evolutivas acorde los fármacos (midazolam-propofol) utilizados en el tratamiento del estado epiléptico refractario.

Variables	Midazolam n=10 (media±DS)	Propofol n=13 (media±DS)	Midazolam-Propofol n=11 (media±DS)	p
Edad	52,6±24,0	59±17,2	40,6±22,3	0,12®
ECG pretratamiento	10,7±3,1	7,9±3,2	9,7±3,8	0,13®
STESS	2,2±0,9	3,4±1,5	2,8±1,1	0,09®
EESR	0	2	10	0,000*Ω
Traqueostomía	3	5	9	0,03*Ω
Vasopresores	6	3	9	0,01*Ω
Hipotensión severa	1	1	5	0,05*Ω
Control EE	10	9	3	0,002*Ω
Estadía hospitalaria	25,5±17,1	26,5±21,0	39,0±22,1	0,28®
Estadía UCI	10,2±9,3	11,1±8,5	18,7±12,1	0,10®
Mortalidad hospitalaria	3	8	6	0,30 Ω
Evolución desfavorable 3 meses	6	10	6	0,49 Ω
Mortalidad 3 meses	4	9	6	0,37 Ω

ECG-escala de coma de Glasgow, STESS-escala de severidad del estatus epiléptico, EESR-estado epiléptico super-refractario, Hipotensión severa- requirió disminución de dosis de fármacos anestésicos utilizados, UCI-unidad de cuidados intensivos, DS-desviación estándar. ICT-inducción del coma terapéutico. ® Test anova, Ω test Chi cuadrado, \* p≤0,05.

Apreciándose que los pacientes que necesitaron esquema combinado de MDL y PRO incluyeron al mayor grupo de EESR ( $p \leq 0,01$ ), así como una frecuencia superior de traqueostomía ( $p=0,03$ ), vasopresores ( $p=0,01$ ).

El resto de las variables como estadía hospitalaria ( $p=0,28$ ), en UCI ( $p=0,10$ ), mortalidad hospitalaria ( $p=0,30$ ) y mortalidad a los 3 meses ( $p=0,37$ ) no se evidenciaron diferencias significativas. Similares resultados fueron demostrados en el análisis de supervivencia realizado en la curva de Kaplan Meier. (Figura. 2)



**Figura 2.** Análisis de supervivencia acorde esquema de tratamiento con fármacos anestésicos (midazolam - propofol) en pacientes con estatus epiléptico refractario. Eje Y: tasa de supervivencia. Eje X: días.

## Discusión

El tratamiento del EER resulta todo un reto clínico. La necesidad de mantener un equilibrio entre el control del EE, y la exposición de los riesgos inducidos por el CT, suele ser un panorama complicado para la toma de decisiones clínicas. Asociado a esto, la evidencia disponible del uso fármacos anestésicos (FAs) como MDL, PRO, pentobarbital, tiopental o ketamina es predominantemente basado en series de casos.<sup>2</sup> Específicamente en el área de Latinoamérica, la evidencia es aún más limitada. En reciente encuesta internacional en la región, solo se describen 8 pacientes de México, 10 de Argentina, 15 de Brasil, 1 de Chile y 1 de Colombia.<sup>15</sup> La limitada evidencia disponible, demuestra la necesidad de desarrollar estudios que nos permitan evaluar las características clínicas y evolutivas asociadas al tratamiento de pacientes con EER.

En esta serie la mortalidad hospitalaria alcanzó el 50% y se extendió al 55% de los pacientes a los 3 meses de evolución. Resultados similares a los encontrados en investigaciones previas.<sup>2,3,16</sup> Sin embargo, una extensa cohorte de pacientes tratados en las UCI de Finlandia encontró una mortalidad al año del 22% (17%–27%) para pacientes con EER, mientras para enfermos con EESR

fue de 36% (26%–46%).<sup>17</sup> Resultados inferiores a los previamente descritos y al encontrado en este trabajo. De forma similar, Ferlisi M. y cols encontraron una mortalidad del 24% en un estudio que incluyó pacientes con EER de 50 países durante 4 años.<sup>15</sup>

Las deficiencias encontradas en países en vías de desarrollo como: el retraso en la atención inicial de los pacientes, la no disponibilidad de los nuevos fármacos IV de segunda línea de tratamiento, la falta de monitoreo electroencefalográfico continuo en las UCI, son algunos factores que hacen sospechar que podrían explicar un peor pronóstico para los pacientes con EE en estas regiones.<sup>18</sup> Sin embargo, la evidencia disponible es bastante limitada para poder determinar si existe una mayor mortalidad en centros con limitados recursos.

Al analizar la mortalidad acorde los diferentes esquemas de tratamiento anestésicos utilizados (MDL vs PRO vs MDL y PRO) no apreciamos diferencias significativas. Trabajos previos no han identificado relación entre el fármaco anestésico (FA) utilizado y una evolución desfavorable.<sup>2,3,7</sup> Razón por lo que los expertos recomiendan seleccionar el FA de forma individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta la etiología del EE y el estado clínico del enfermo.<sup>7</sup>

No existe evidencia que demuestre superioridad de un fármaco sobre el resto en algún contexto clínico específico. Sin embargo, es conocido el efecto del PRO en la disminución presión intracraneal,<sup>19</sup> y la menor frecuencia de hipotensión arterial,<sup>7</sup> como también encontramos en nuestros resultados. Algunos trabajos han encontrado una mayor mortalidad en pacientes con EER tratados con FAs,<sup>20-22</sup> por lo que recomiendan evaluar adecuadamente los riesgos y beneficios antes de la inducción del CT, así como intentar optimizar rápidamente las dosis de los fármacos de segunda línea como ácido valproico, levetiracetam, lacosamida, topiramato, entre otros. Para otros autores, los resultados que demuestran un incremento en la mortalidad de pacientes tratados con FAs se debe a la mayor severidad del EER y la necesidad de tratamiento más agresivo con fármacos de tercera línea, y no específicamente a factores asociados al tratamiento con FAs.<sup>23</sup> La ausencia de estudios clínicos aleatorizados no ha permitido obtener una evidencia concluyente.

La mayoría de las investigaciones sugieren que la mortalidad del EER está más asociada con la etiología y la edad del paciente, que con el esquema de sedación utilizado.<sup>2,6,7</sup> Desafortunadamente, en la región de Latinoamérica no disponemos de estudios que hayan realizado un análisis de los factores predictores de mortalidad en pacientes con EER. En este trabajo las etiologías más frecuentes fueron las Enfermedades Cerebrovasculares y Traumatismos Craneoencefálicos, agrupando entre ellas más del 50% de todos los pacientes. Similar resultado a estudios europeos.<sup>6,15</sup>

Dentro de las múltiples limitaciones que presenta esta investigación encontramos el reducido tamaño de la muestra, además de la posibilidad de introducción de sesgos propios de los estudios de cohorte. Existieron criterios de preferencia en la selección del fármaco anestésico acorde la etiología de los pacientes, lo que pudo condicionar diferencias entre la gravedad de cada grupo de tratamiento. Sin embargo, las variables clínicas como STESS, ECG pretratamiento y edad no mostraron diferencias significativas, permitiéndonos contrastar cierta homogeneidad entre los tres grupos de pre-tratamiento. Consideramos que las conclusiones de este trabajo deben ser evaluadas con cautela debido a los múltiples factores que influyen en la evolución final de los pacientes con EER. Estudios aleatorizados multicéntricos pudiesen contribuir a identificar el fármaco y el esquema de tratamiento más adecuado para los diferentes contextos clínicos en los que se puede presentar el EER.

### Conclusiones

Los pacientes con EER mostraron una elevada mortalidad, sin evidenciarse un incremento de la misma acorde los diferentes fármacos y esquemas de tratamiento anestésico utilizados. Los pacientes que recibieron MDL en monoterapia o asociado a PRO tuvieron mayor frecuencia de hipotensión, siendo significativo en los casos que recibieron tratamiento combinado MDL y PRO. El grupo de enfermos con EESR, necesitó predominantemente de terapia combinada, además de una mayor frecuencia de traqueostomía, vasopresores y disminución de la dosis de los fármacos anestésicos por hipotensión severa.

### Referencias

- Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in status epilepticus-related hospitalizations and mortality: Redefined in US practice over time. *JAMA Neurol.* 2015;72(6):650–5. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0188>
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of Refractory Status Epilepticus with Pentobarbital, Propofol, or Midazolam: A Systematic Review. *Epilepsia.* 2002;43(2):146–53. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.28501.x>
- Masapu D, Krishna KNG, Sanjib S, Chakrabarti D, Mundlamuri RC, Manohar N, et al. A Comparative Study of Midazolam and Target-Controlled Propofol Infusion in the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(6):441–8. [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_327\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_327_17)
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3–23. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9695-z>
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48–61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
- Kantanen A, Reinikainen M, Parviainen I, Kälviäinen R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. *Epilepsy Res.* 2017;133:13–21. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.03.009>
- Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012;135(8):2314–28. <https://doi.org/10.1093/brain/aws091>
- Zhang Q, Yu Y, Lu Y, Yue H. Systematic review and meta-analysis of propofol versus barbiturates for controlling refractory status epilepticus. *BMC Neurol.* 2019; 19(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1281-y>
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015;49:158–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.007>
- Teasdale G JB. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;13–2(7872):81–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Rossetti AO, Logroscino G BE. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology.* 2006;66(11):1736–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223352.71621.97>
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200–15. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>
- Rivero Rodriguez D, Pluck G. Predictors of high functional disability and mortality at 3 months in patients with status epilepticus. *eNeurologicalSci.* 2021; 26:100389. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100389>
- Ferlisi M, Hocker S, Trinka E, Shorvon S, SSISC of the SA. Etiologies and characteristics of refractory status epilepticus cases in different areas of the world: Results from a global audit. *Epilepsia.* 2018;59(2):100–7. <https://doi.org/10.1111/epi.14496>
- Dubey D, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Spectrum and Predictors of Refractory Status Epilepticus in a Developing Country. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44(5):538–46. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.28>
- Kantanen A, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav.* 2015;49:131–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.065>

18. Newton CR. Status epilepticus in resource-poor countries. *Epilepsia*. 2009;50(12):54–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02364.x>
19. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2015;23(2):76–82. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0168-z>
20. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82(8):656–64. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000009>
21. Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S, Fuhr P, Rüegg S, Marsch S, Ziai WC, Kaplan PW. Anesthetics and Outcome in Status Epilepticus: A Matched Two-Center Cohort Study. *CNS Drugs*. 2017;31(1):65-74. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0389-5>
22. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK Jr, Kim G, Goodwin H, Geocadin RG. Third-line anti-epileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2677-84. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182591ff1>
23. Hocker SE, Shorvon S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000723>

**Financiación:** Los autores declaran que no recibieron financiación para la ejecución ni la publicación de este trabajo.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.