

## Guía clínica. Estado epiléptico en niños y adultos

Alejandro Olmos-López<sup>1</sup>, Jorge Ibarra-Aguilar<sup>2</sup>, José O. Cornelio-Nieto<sup>3</sup>, Luis A. Ocaña-Hernández<sup>4</sup>, Mario A. Márquez-Amaya<sup>5</sup>, Norberto Luna-López<sup>6</sup>, Juan C. Reséndiz-Aparicio<sup>7</sup> e Ildefonso Rodríguez-Leyva<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parres, Morelos; <sup>2</sup>Hospital del Niño del DIF, Pachuca, Hidalgo; <sup>3</sup>Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco; <sup>4</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad H.E. N.º 71, IMSS, Torreón, Coahuila; <sup>5</sup>Hospital Regional, Delicias, Chihuahua; <sup>6</sup>Facultad de Medicina de Minatitlán, Veracruz; <sup>7</sup>PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez y Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ciudad de México, Edo. de México; <sup>8</sup>Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, Edo. de México. México

### Resumen

Una crisis epiléptica generalizada que dura cinco o más minutos, o la presencia de dos o más crisis sin recuperación de la consciencia en un periodo de 30 minutos, o una crisis focal que persiste durante más de 10 minutos o con alteración de la consciencia durante 60 minutos o más de duración, se denomina estado epiléptico. Puede dividirse en generalizado y focal, en motor y no motor. Su etiología puede o no reconocerse. El patrón electroencefalográfico muestra actividad epiléptica persistente focal o generalizada. Es una situación grave, que requiere un manejo algorítmico desde que se detecta en Urgencias y, si lo requiere, en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). El manejo intrahospitalario incluye el ABCDE inicial, solución glucosada hipertónica y tiamina si se detectó hipoglucemia; lorazepam (midazolam o diazepam) para yugular las crisis, seguido de fenitoína, valproato o levetiracetam en impregnación y sostén. Si el estado epiléptico persiste durante más de una hora pasará a una UTI con intubación y administración continua de midazolam, propofol o tiopental con intubación y monitorización continua. Si no cede con dos fármacos se denomina estado epiléptico refractario y si continúa durante 24 horas o más se reconoce como superrefractario. Hasta un tercio de los pacientes muere.

**Palabras clave:** Estado epiléptico. Crisis epilépticas. Focal. Generalizado. Motor. Tratamiento agudo.

### Clinical guide. Status epilepticus in children and adults

#### Abstract

A generalized epileptic seizure lasting five or more minutes, or the presence of two or more seizures without recovery of consciousness in thirty minutes, or a focal seizure that persists for more than 10 min or with altered consciousness for 60 min or more duration is called status epilepticus. It can be classified into generalized and focal, motor and non-motor. Its etiology may or may not be recognized. The electroencephalographic pattern shows focal or generalized persistent epileptic activity. It is a dangerous situation, which requires algorithmic management since it is detected, in the emergency Room and if required in the intensive therapy unit. In-hospital management would include the initial ABCDE, hypertonic glucose solution and thiamin if hypoglycemia is detected. Lorazepam (midazolam or diazepam) to juggle seizures, followed by phenytoin, valproate or levetiracetam in impregnation and sustain. If the status epilepticus persists for more than an hour, the patient will be referred to an ICU with intubation and continuous administration of midazolam, propofol or thiopental with intubation

#### Correspondencia:

Ildefonso Rodr.guez-Leyva  
E-mail: ilrole@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 01-02-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000049

Disponible en internet: 09-08-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):56-61

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and continuous monitoring. If it does not yield with two drugs, it is called refractory epileptic status, and if it continues for 24 h or more, it is recognized as super-refractory. A third of these patients die.

**Key words:** Status epilepticus. Seizures. Focal. Generalized. Motor. Acute treatment.

## ¿Cómo se define estado epiléptico?

La Liga Internacional contra la Epilepsia propone la definición operativa de estado epiléptico (SE) como una crisis epiléptica generalizada en niños y adultos aquella que presente una duración igual o mayor a cinco minutos, o dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 30 minutos (aquí se incluyen la mayoría de las crisis epilépticas generalizadas). Es una condición resultante de la falla en el inicio de los mecanismos inhibitorios responsables de la terminación de una crisis epiléptica y la persistencia de mecanismos que favorecen a la prolongación de una crisis.

El SE motor generalizado es aquel con cinco o más minutos de actividad motora generalizada o actividad crítica recurrente sin retornar a un estado basal. Representa del 45 al 75% de todos los SE.

Para el SE focal con alteración de la consciencia existe información científica insuficiente, sin embargo, se sugiere definir como una crisis epiléptica con duración de 10 minutos o bien dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 60 minutos. En el SE de ausencia no se cuenta con evidencia científica para definir los tiempos, se propone definirlo como una crisis epiléptica de ausencia con duración de 10 a 15 minutos o más.

## ¿Cómo se clasifica el estado epiléptico?

Se puede clasificar basado en cuatro ejes principales, los cuales no siempre se lograrán determinar: semiología, etiología, correlación electroencefalográfica y edad.

- Eje 1 (semiología). Se consideran dos criterios: la presencia o ausencia de síntomas y signos motores y el grado (cualitativo o cuantitativo) de alteración de la consciencia. (Tabla 1)
- Eje 2 (etiología). En ocasiones es difícil determinar la causa del SE, por lo que se sugieren dos grupos, causa conocida o desconocida (Tabla 2).
- Eje 3 (correlación electroencefalográfica). En la mayor parte de centros hospitalarios de primer o segundo nivel no siempre se cuenta con equipo de electroencefalografía (EEG); en caso de poder realizarlo, se sugiere que sea en forma inmediata y, basados en series descriptivas y consensos, podemos describir seis patrones eléctricos (Tabla 3).

- Eje 4 (edad). Eje importante, debido a que las manifestaciones clínicas del SE pueden variar (Tabla 4).

## ¿Cuáles son las medidas prehospitalarias en el manejo del SE?

Las medidas prehospitalarias las inicia la familia y generalmente los paramédicos, que ayudarán a mantener una vía aérea permeable, evitar traumas (colocando al paciente en un sitio en donde no se golpee) y colocar la cabeza del paciente de lado. Idealmente el paramédico o médico de primer contacto extrahospitalario debe tener la preparación para aplicar reanimación cardiopulmonar (RCP) en caso de que el paciente presente asistolia y/o apnea.

Se puede aplicar por el paramédico o el médico de primer contacto por vía intrarrectal diazepam o lorazepam a dosis estándar (Tabla 5); la vía nasal, intramuscular (i.m.) y desde luego la intravenosa (i.v.) también pueden considerarse.

Tan pronto se establezca la situación y de la forma más rápida posible debe enviarse al paciente a un hospital que idealmente tenga una buena estructura en Servicios de Urgencias y Terapia Intensiva.

Pasos:

1. Protección inmediata de la vía aérea, asegurar intercambio gaseoso y acomodar adecuadamente cabeza (evitar ronquido, obstrucción lingual); si es necesario y se cuenta, administrar oxígeno.
2. Tomar signos vitales.
3. Glucemia por Dextrostix® si es factible.
4. Administrar por vía rectal, nasal, i.m. o i.v. una benzodiacepina a dosis estándar (infantil o adulto).

## ¿Cuáles son las medidas iniciales en el manejo del SE?

0-5 minutos:

1. ABCDE.
2. Tiempo de duración.
3. Oxígeno.
4. Monitorización.
5. Determinación de glucemia (en adultos si la glucosa es menor de 60 mg, administrar tiamina y glucosa al 50%, 50 ml; en niños mayores de 2 años, 2 ml/kg de solución glucosada al 25%).

**Tabla 1.** Eje 1. Clasificación del estado epiléptico

A. Con síntomas motores
A.1 SE motor (SE tónico-clónico generalizado)
A.1 a. SE motor generalizado
A.1 b. De inicio focal secundariamente con propagación bilateral
A.1 c. De inicio desconocido focal o generalizado
A.2 SE mioclónico (predominio de crisis epilépticas mioclónicas)
A.2 a. Con estado de coma
A.2 b. Sin estado de coma
A.3 Focal motor
A.3 a. Crisis focales motoras de repetición (jacksonianas)
A.3 b. Epilepsia parcial continua
A.3 c. Estado versivo
A.3 d. Estado óculo-clónico
A.3 e. Parálisis ictal
A.4 SE tónico
A.5 SE hipercinético
B. Sin síntomas motores (SE no motor o no convulsivo, NCSE)
B.1 NCSE con coma (SE sutil)
B.2 NCSE sin coma
B.2 a. Generalizado
B.2 a.a. SE de ausencia típica
B.2 a.b. SE de ausencia atípica
B.2 a.c. SE de ausencia mioclónica
B.2 b. Focal
B.2 b.a. Sin alteración del estado de alerta (aura continua, con síntomas autonómicos, sensoriales, olfatorios, visuales, auditivos, psíquicos, emocionales)
B.2 b.b. Estado afásico
B.2 b.c. Con alteración del estado de alerta
B.2 c. Desconocido focal o generalizado
B.2 c.a. SE autonómico

SE: estado epiléptico

**Tabla 2.** Eje 2. Etiología del estado epiléptico (SE)

De causa conocida (sintomático)
1. Agudo
2. Remoto
3. Progresivo
4. SE en síndromes electroclínicos definidos
De causa desconocida (criptogénico)

**Tabla 3.** Eje 3. Correlación electroencefalográfica.

1. Ubicación: generalizado (incluyendo patrones sincrónicos bilaterales), lateralizado, bilateral independiente y multifocal
2. Por patrón eléctrico: descargas periódicas, actividad rítmica delta, o subtipos de paroxismos punta-onda aguda-onda
3. Por morfología: agudo de las ondas, ondas trifásicas, amplitud absoluta y relativa, polaridad

- Colocar vía venosa y tomar muestras sanguíneas para laboratorio (biometría hemática, electrolitos séricos, niveles séricos de medicamentos, perfil toxicológico).
- Si se considera necesario, colocar catéter urinario.

**Tabla 4.** Eje 4. Edad

1. Neonatal: 0-30 días
2. Lactante: 1 mes-2 años
3. Infancia: 2 años-12 años
4. Adolescencia y adultez: 12 años-59 años
5. Senil: mayor de 60 años

**Tabla 5.** Benzodiazepinas en el estado epiléptico

	Dosis en adultos	Dosis en niños
Lorazepam	0.1 mg/kg i.v. hasta 4 mg	0.04 mg/kg i.v.
Midazolam	0.2 mg/kg i.m. o i.v. hasta 10 mg	Mayores de 40 kg: 0.2 mg/kg hasta 10 mg Menores de 40 kg: 0.2 mg/kg hasta 5 mg
Diazepam	0.15 mg/kg i.v. hasta 10 mg i.v.	i.v.: 0.3 mg/kg hasta 5 mg en menores de 5 años y 10 mg en mayores de 5 años Rectal: 0.5 mg/kg de 1 a 3 años 5 mg, mayores de 3 años 10 mg dosis habitual

- Completar abordaje diagnóstico: EEG continuo, tomografía computarizada, punción lumbar, imagen por resonancia magnética (preferir esta a la tomografía computarizada de cráneo).

### ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en el manejo del estado epiléptico motor generalizado?

Las benzodiazepinas son la primera línea de manejo en el SE (Tabla 5).

- Otros:
- Fenitoína (fosfenitoína): 20 mg/kg i.v. a 50 mg/min solución fisiológica.
  - Fenobarbital: 20 mg/kg i.v. (puede adicionarse 5-10mg/kg).
  - Valproato: 20-40 mg/kg i.v.
  - Levetiracetam: 60 mg/kg (1 a 3 g) i.v.
  - Lacosamida: 100 mg i.v. cada 6 h.

### ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de segunda línea en el manejo del estado epiléptico motor generalizado?

Los medicamentos de segunda línea o terapia de control urgente se adicionan cuando se ha establecido el SE, es decir, cuando las benzodiazepinas solas no han logrado yugular las crisis<sup>1,2,4</sup>.

En adultos se puede utilizar levetiracetam, fenitoína o valproato por vía i.v. (nivel A)<sup>1,2</sup>. En niños, las guías de la Sociedad Americana de Epilepsia dicen que existe insuficiente evidencia para evaluar la fenitoína y el levetiracetam como segunda línea de tratamiento (nivel U), sin embargo el valproato tiene similar eficacia pero mejor tolerabilidad que el fenobarbital i.v. (nivel B)<sup>3</sup>. Los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. han implementado el protocolo de tratamiento de SE, el cual compara fenitoína, valproato y levetiracetam para SE en niños y adultos, y aporta datos relevantes de estos fármacos (nivel C)<sup>5</sup>.

En varias series<sup>6,7</sup> la fenitoína y la fosfenitoína son los fármacos más usados si el SE persiste a pesar de la administración de benzodiazepinas. Un reciente metaanálisis<sup>8</sup> de fármacos administrados para SE refractario a benzodiazepinas demostró eficacia de: fenitoína (50%), levetiracetam (69%), fenobarbital (74%) y valproato (76%) (todos C).

### ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial en otros estados epilépticos (focal y no motor)?

El SE no motor (NCSE) es una entidad difícil de reconocer clínicamente por su heterogeneidad. Su diagnóstico resulta de su sospecha principalmente por alteración del estado de consciencia y persistencia de cambios clínicos posteriores a terminar un evento motor o un SE motor, aunque pacientes con alteración de la consciencia podrían estar cursando con esta situación clínica, que debe ser considerada en todas estas situaciones: coma, letargia, y confusión para los NCSE; para los focales: el fenómeno de Todd, que es un déficit focal neurológico de las últimas horas o días, sobre todo si este es después de una crisis.

Se considera que se presenta hasta en el 30% de los pacientes con SE motor previo y se requiere el hallazgo de cambios electroencefalográficos compatibles, con un tiempo de persistencia mayor de 10 minutos.

Criterios diagnósticos:

1. Alteración de la consciencia u otro déficit neurológico.
2. EEG epileptiforme: paroxismos epilépticos discretos o descargas continuas.
3. Sin respuesta clínica o electroencefalográfica a los FAEs.

Los tipos de NCES que se presentan con mayor frecuencia son el estado focal no motor, el estatus de ausencia, la epilepsia focal continua, el aura continua, la hemiparesia persistente y otros menos frecuentes. Se clasifica en:

- Formas comatosas: generalizado o focal (deben tratarse si su duración es mayor a 30 minutos). Puede ser precedido o no por SE motor.
- Formas propias NCSE. SE ausencia (ausencia típica, ausencia atípica, ausencia de inicio tardío), se recomendando inicio de tratamiento después de 15 minutos. SE focal con o sin alteración de la consciencia, se recomienda inicio de tratamiento después de 10 minutos.

Para el tratamiento se consideran dos modalidades:

1. Una terapia agresiva similar a la del manejo del SE motor y que se prefiere en pacientes que han tenido un evento motor sintomático (posterior a un evento de asfixia o hipoxia aguda, encefalopatía hipóxica perinatal, EVC, supresión de fármaco antiepiléptico [FAE], etc.) debido a que la morbimortalidad es alta en este tipo de pacientes.
2. En el resto de los SE no motor primarios la morbimortalidad es baja y se prefiere un manejo por vía oral o parenteral menos agresivo que disminuye la morbimortalidad inherente al uso de fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) que se usan en manejo de SE.

Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de los FAE en los SE refractarios:

- Midazolam: 0.2-0.3 mg/kg, 4 mg/2 min, 0.1-0.5 mg/kg/hora, 0.2-1 µg/ml en bolo.
- Propofol: 1-2 mg/kg lento, 5-10 mg/kg/hora.
- Tiopental: 100-200 mg 30 s, 3-5 mg/kg/hora, 25-50 µg/ml en bolo, seguido de 50 mg cada 2-3 minutos hasta control de crisis epiléptica.
- Ketamina: 0.5-4.5 mg/kg (hasta 5 mg/kg/hora).

Se debe monitorizar estrechamente y evitar en lo posible: hipotensión, sepsis, atelectasias, neumonía y trombosis venosa cerebral. En ocasiones puede ser necesaria la alimentación parenteral del enfermo.

### ¿Cuándo se considera un estado epiléptico motor generalizado refractario al tratamiento?

El SE refractario se define como una crisis epiléptica generalizada que persiste a pesar del uso de dos FAE, al menos uno de primera línea (benzodiazepina) y otro de segunda línea. El SE superrefractario se define como el que continúa o recurre en 24 horas o más, una vez que se inició la anestesia, durante el retiro de esta o una vez que esta se retiró por completo. También puede ser considerado cuando se presentan crisis clínicas o electrográficas después de haber administrado una benzodiazepina y un FAE adecuadamente seleccionado.

**Tabla 6.** Fármacos de primera línea en el tratamiento del estado epiléptico (SE)

FAE	Dosis en adultos	Dosis en niños	Velocidad de infusión
Fenitoína	20 mg/kg i.v.	18-20 mg/kg i.v. hasta 1 g	1 mg/kg/min al menos en 20 min
Fenobarbital*	20 mg/kg i.v.	15-20 mg/kg i.v. hasta 1 g	1 mg/kg/min al menos en 20 min
Ácido valproico	20-40 mg/kg i.v.	20-40 mg/kg i.v. hasta 1.5 g	15 min de infusión
Levetiracetam	1-3 g/kg i.v.	20-60 mg/kg i.v. hasta 2.5 g	15 min de infusión
Lacosamida	200 a 400 mg i.v.	No hay dosis pediátrica establecida	15 min de infusión

**Tabla 7.** Fármacos de segunda línea en el tratamiento del estado epiléptico (SE)

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente pediátrico con SE tónico-clónico	Fármacos de segunda línea	Fenitoína, valproato, levetiracetam, fenobarbital	Fenitoína, fosfenitoína y levetiracetam ( nivel C) Valproato, fenobarbital (nivel B)
Pacientes adultos con SE tónico-clónico			Levetiracetam, fenitoína o valproato (nivel A)

FAE: fármaco antiepiléptico. \* No disponible en México

Predictores de SE refractario:

- Causa no estructural: hipoxia, tóxico-metabólica, infección.
- Hiponatremia en las 24 horas previas.
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento.
- NCSE o sutil.
- Crisis focales motoras al inicio.
- Paciente joven<sup>11-18</sup>

Complicaciones:

- Uso prolongado de ventilador y sus complicaciones.
- Bradicardia refractaria con acidosis metabólica.
- Hiperlipidemia.
- Hígado graso.

Factores desencadenantes:

- Sepsis, ventilación asistida, sujetos sometidos a hemodinamia.
- Uso de betalactámicos (cefepima, meropenem).
- Paro cardiaco con anoxia global
- Síndromes de supresión.
- *Delirium* (¿crisis no motoras?).
- Tratamiento: Midazolam: 0.2 mg/kg i.v. inicial en 2-5 minutos, repetir en bolos de 0.2-0.4 mg cada 5 minutos hasta parar las crisis. Mantenimiento a 0.05-2.9 mg/kg/hora.
- Propofol: inicial de 1 a 2 mg/kg/i.v. en 3 a 5 minutos, repetir bolos cada 3 a 5 minutos hasta parar crisis.

Infusión inicial a 20 mcg/kg/minuto, con mantenimiento de 30-200 mcg/kg/minuto.

- Valproato: 40 mg/kg i.v. con una adicional de 20 mg/kg, mantenimiento de 40 mg/kg/día.
- Pentobarbital: inicial a 5 mg/kg i.v. hasta 50 mg/minuto, repetir en bolos de 5 mg/kg hasta detener las crisis, mantenimiento de 0.5-10 mg/kg/hora (Tablas 6-9).
- Ketamina: 1-2 mg/kg i.v. en 1 minuto, mantener a 0.01-0.03 mg/kg/minuto i.v. (ajustar en caso de insuficiencia hepática).
- Corticoesteroides: se han recomendado especialmente en casos superrefractarios asociados a encefalitis de Hashimoto o a encefalitis de Rasmussen.
- La dieta cetogénica puede ser una alternativa, especialmente en niños con epilepsia catastrófica.
- La estimulación de nervio vago es otra alternativa en SE superrefractario en niños con epilepsia catastrófica.
- Hemisferectomía. Se usa en pacientes infantiles que tienen una encefalitis de Rasmussen.

### -¿Qué seguimiento se debe realizar a un paciente tras la remisión del estado epiléptico?

Como dos tercios de los pacientes responden al primer tratamiento, si se actuó en forma oportuna y adecuada,

**Tabla 8.** Posibilidades de éxito y complicaciones con fármacos (modificado de Bleck, 1999)<sup>9</sup>

F AE	Éxito	Apnea	Hipotensión	Arritmias
LRZ	65%	14%	28%	12%
PB	58%	13%	34%	3%
DZP + PHT	56%	19%	33%	2%
PHT	44%	11%	29%	9%
Media	55%			

FAE: fármacos antiepilépticos

**Tabla 9.** Niveles de evidencia de fármacos en SE (modificado de Yasiry, et al., 2014)<sup>10</sup>

Tratamiento para el SE	Nivel evidencia y nivel de recomendación
Lorazepam	Clase I/nivel A
Midazolam	Clase I/nivel A
Diazepam	Clase IIa/nivel A
Fenitoína	Clase IIb/nivel A
Fenobarbital	Clase IIb/nivel A
Valproato	Clase IIb/nivel A
Levetiracetam	Clase IIb/nivel A
Tratamiento para SER	
Midazolam	Clase IIa/nivel B
Propofol	Clase IIb/nivel B
Tiopental	Clase IIb/nivel B
Valproato	Clase IIb/nivel B
Levetiracetam	Clase IIb/nivel B
Fenitoína	Clase IIb/nivel B
El PPE recomienda revisar la Guía completa	R-PPE

SE: estado epiléptico; SER: estado epiléptico refractario

el pronóstico de estos pacientes en general es bueno. Con una buena selección de FAE, individualizando el

abordaje diagnóstico del paciente se puede lograr un buen control de crisis, y debe mantenerse en manejo y vigilancia al paciente, como a todo individuo que sufre de epilepsia. Desafortunadamente, entre el 3 y el 33% mueren del propio SE o de las complicaciones ocasionadas por este problema.

## Bibliografía

1. 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; 56:1515-23.
2. 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.
3. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
4. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006;13:445-50.
5. 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;16:48-61.
6. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med*. 1998;339:792-8.
7. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7.
8. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205-10.
9. Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:s59-63.
10. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23(3):167-74.
11. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.
12. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Childhood*. 2000;83:415-9.
13. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2018;18:291-305.
14. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*. 1993;43:483-8.
15. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83-9.
16. 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;76:534-9.
17. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005; 62:1428-31.
18. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2018;S1059-311.