

Estatus Epiléptico. Factores Asociados a Una Evolución Desfavorable en un Centro Terciario.

Status Epilepticus. Prognostic Variables For An Unfavorable Outcome In A Tertiary Center Of Care.

Dannys Rivero Rodríguez,¹ Claudio Enrique Scherle Matamoras,² Daniella Di Capua Sacoto,² Manuel Jibaja Vega,³ María José Santacruz Villalba,¹ Elena de los Ángeles Mullo Almache,¹ Diana Cristina Núñez Ordóñez,¹ Verónica Alexandra Nuñez Cabezas,² Karol Andrea Galarza Galarza¹

Resumen

Introducción. El Estatus Epiléptico (EE) es una causa frecuente de emergencia neurológica. Escasos son los estudios realizados en Suramérica para evaluar los factores pronósticos de mortalidad y discapacidad en pacientes con EE. **Objetivo.** Determinar las variables asociadas a una evolución desfavorable (ED) al alta hospitalaria en pacientes con EE. **Método.** Se realizó un estudio retrospectivo durante el periodo enero 2016-junio 2017. Un total de 26 pacientes fueron diagnosticados con EE en sus diferentes variantes. Se evaluó el efecto de las variables clínicas, radiológicas y electroencefalográficas sobre la evolución hospitalaria final acorde la escala de Rankin. **Resultados.** 12 (46,2%) de los pacientes tuvieron una ED al alta hospitalaria, con una mortalidad que alcanzó el 23%. Existió un predominio del sexo masculino (76,9%). Las variables asociadas de forma independiente con una ED fueron el número de comorbilidades ($p=0.01$, OR: 4.27-95%CI1.33-13.6), lesiones en la imagen por Resonancia Magnética (IRM) ($p=0.04$, OR: 3.92-95%CI1.05-14.61) y el EE refractario ($p=0.01$, OR: 12.52-95%CI1.85-84.44), y la edad ($p=0.07$ OR: 1.03-95%CI0.99-1.07). Mientras que, un buen estado clínico inicial acorde la escala de Glasgow fue un factor protector ($p=0.00$ OR: 0.49-IC95%0.29-0.84) de tener una ED. **Conclusiones.** Tener una ED se asocia a la edad, el estado clínico inicial del paciente acorde la escala de Glasgow, así como lesiones en la IRM. EE refractario y más de 4 comorbilidades también fueron predictores de una ED al alta hospitalaria.

Palabras claves: Epilepsia, Estatus Epiléptico, Estatus Epiléptico refractario, Mortalidad, Discapacidad.

Abstract

Introduction. Status Epilepticus (SE) is a frequent neurologic emergency. Little research has been done in South America to evaluate the prognostic variables of mortality and disability in patients with SE. **Objective.** To determine the variables associated to an unfavorable outcome at hospital discharge in the patients who were treated for SE. **Methods.** A retrospective study was performed during the period of January 2016–June 2017. A total of 26 patients were diagnosed of SE and its different variants. The effects of clinical, radiological, and electroencephalographic features on hospital outcome according Rankin scale were evaluated. **Results.** Twelve (46.2%) patients had an unfavorable outcome at hospital discharge, while the mortality rate reached 23.1%. There was a predominance of males with a 76.9% of all the patients. The independent variables associated with an unfavorable outcome were the number of comorbidities ($p=0.01$, OR: 4.27-95%CI1.33-13.6), structural lesions on the Magnetic Resonance Image (MRI) ($p=0.04$, OR: 3.92-95%CI1.05-14.61) and refractory SE ($p=0.01$, OR: 12.52-95%CI1.85-84.44). There was also a trend for age ($p=0.07$ OR: 1.03-95%CI0.99-1.07). While an initial good clinical condition, according to the Glasgow Scale represent a protective factor ($p=0.00$ OR: 0.49-IC95% 0.29-0.84) of an unfavorable outcome. **Conclusions.** The unfavorable outcome was marginally associated with patient age, clinical status at the onset of SE according to the Glasgow Coma Scale, as well as brain lesions on brain MRI. Refractory SE and more than 4 comorbidities are predictors of an unfavorable outcome at hospital discharge.

Keywords: Epilepsy, Status Epilepticus, outcome, Refractory status Epilepticus, Mortality, disability.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

¹Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

²Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Universidad San Francisco de Quito USFQ.

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Eugenio Espejo.

Correspondencia:

Dr. Claudio E. Scherle Matamoras

Servicio de Neurología.

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Av. Gran Colombia S/N y Yaguashi. Quito. Ecuador.

E-mail: cscherle62@gmail.com

Introducción

El Estatus Epiléptico (EE) constituye una emergencia neurológica en la que la mortalidad oscila entre el 7-39%. Además, de que representa una causa importante de discapacidad para los sobrevivientes.¹

Múltiples son los factores que se han asociado a una mala evolución, entre ellos se describen el nivel de conciencia, la edad, el tipo de EE y la puntuación en las escalas de STESS (Status Epilepticus Severity Score), EMSE (Epidemiology-based mortality score in status epilepticus), entre otros.^{2,3} En su mayoría, las variables asociadas a un mal pronóstico han sido descritas en estudios realizados en países desarrollados, en poblaciones con características y contextos sociales diferentes a los encontrados en el Ecuador.⁴

En nuestro medio, la no disponibilidad de variedad de fármacos antiepilépticos para uso parenteral y la falta de unidades de monitoreo electroencefalográfico en las Unidades de Cuidados Intensivos, son algunas de las dificultades que enfrentamos al atender un paciente con EE.

En América del Sur son escasas las investigaciones que abordan las variables pronósticas de mortalidad y discapacidad en pacientes con EE. En nuestro contexto, conocer los factores que conllevan a una evolución desfavorable permitiría desarrollar estrategias de tratamiento más acorde a nuestras realidades. En este trabajo nos propusimos describir las variables asociadas a una evolución desfavorable en un grupo de pacientes ecuatorianos con EE, tratados en el principal centro terciario público del país.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, que abarcó el periodo de enero 2016 - junio 2017, en enfermos internados con EE.

Los pacientes considerados cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

Mayores de 18 años, con diagnóstico de EE definido por crisis epilépticas continuas o dos o más crisis sin recuperación total del nivel de conciencia entre las crisis, y/ con duración superior a 5 min, acorde como sugiere la reciente clasificación de la ILAE 2016,⁵ con correlación electroencefalográfico de las crisis. En los casos de EE no convulsivo se utilizó la definición de Zalsburgo 2015.⁶

De forma general todos los pacientes fueron inicialmente estabilizados, recibiendo soporte ventilatorio acorde con el requerimiento individual y monitoreo de signos vitales. El tratamiento farmacológico se realizó acorde al diagrama que se muestra en la Figura 1.

Durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se utilizaron fármacos de 2da línea, como el ácido valproico, levetiracetam y lacosamida acorde a la disponibilidad, pues el suministro no es estable. En la mayoría de los casos se inició con sedación ante la falla del tratamiento con midazolam y fenitoina. Los esquemas de sedación incluyeron midazolam en infusión y propofol. Los pacientes tuvieron seguimiento con EEG diario hasta la desaparición del patrón eléctrico de EE, por no contar con neuromonitoreo EEG continuo.

Criterios de exclusión

Pacientes en los que no se contaba con todos los datos de la historia clínica.

Variables analizadas

Sociodemográficas y clínicas: género, edad, antecedentes previos de epilepsia, de enfermedad cerebrovascular, de tratamiento neuroquirúrgico, nivel de conciencia de acuerdo con el resultado de la escala de Glasgow⁷ menor de

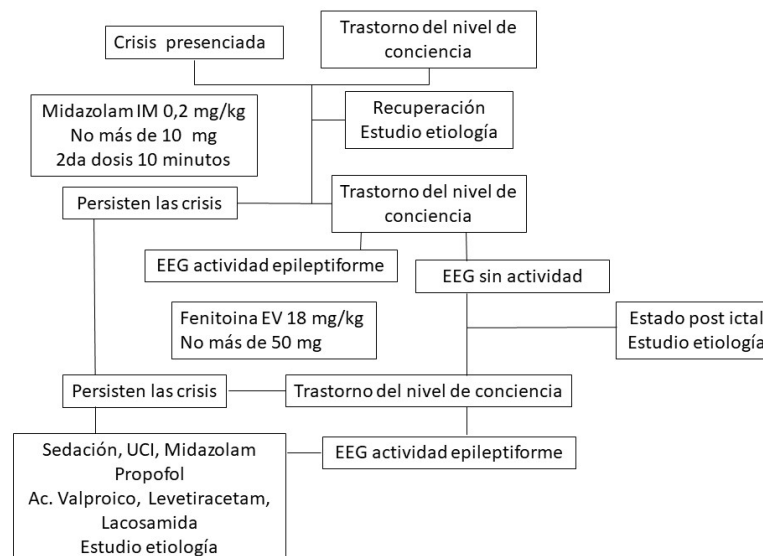


Figura 1. Diagrama de manejo y tratamiento.

12 puntos en la evaluación neurológica inicial. Manifestación inicial por la que acude el paciente o es llevado al servicio de emergencias. Si se trató de un EE convulsivo o no convulsivo y en el caso del primero si fue por crisis epilépticas generalizadas o focales. También se estudiaron variables como la etiología que provoco el EE, considerándose como mixta cuando se encontraron más de dos causas que potencialmente contribuyeran al EE. El número de comorbilidades se agruparon entre 0 y 1, de 2 a 3 y 4 o más. Se consideró EE refractario a todos los pacientes que se mantuvieron con crisis epilépticas por más de 60 a 90 minutos después de iniciada la terapia de acuerdo con el concepto temporal, o por la falta de respuesta al tratamiento con benzodiazepinas más fenitoina parenteral (concepto farmacológico)⁸. También se evaluó si el paciente fue sometido durante el ingreso a algún proceder neuroquirúrgico, las puntuaciones en las escalas STESS³ y de Rankin⁹ al alta hospitalaria, considerándose como evolución favorable los pacientes en los grupos del 1 al 3 y desfavorables de 4 al 6.

Variables relacionadas con los estudios de imagen y de electroencefalograma

Se les realizó un estudio de imagen por Resonancia Magnética (IRM) de cráneo a todos los pacientes. Se evaluó si tuvieron alguna lesión o no en el estudio neuroradiológico y si era focal o difusa. En el electroencefalograma se estudió el tipo de actividad y si presento o no patrón de brote supresión.

Aspectos éticos. La investigación se realizó previa autorización de la líder del servicio de neurología y la comisión de investigaciones del hospital. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos individuales de cada enfermo y solamente se presentan resultados colectivos.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, con evolución favorable (EF) y desfavorable (ED). Se realizó un análisis univariado de las variables. En el caso de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y test de Fisher, mientras que para las cuantitativas se calculó la t de student. Finalmente se realizó una regresión logística binaria para determinar los factores independientes asociados a la evolución desfavorable, así como el intervalo de confianza para cada variable. Para el análisis matemático se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0, considerándose como significativos valores inferiores a p 0,05.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 26 pacientes con diagnóstico de EE, de ellos 12 (46.2%) tuvieron una evolución desfavorable al alta hospitalaria. La mortalidad alcanzó el 23.1% (6 enfermos) del total de la muestra. Existió un predominio de hombres (19/76.9%). El análisis univariado (Tabla 1) demostró que tener el antecedente de epi-

Tabla 1. Análisis univariado.

Variables	EF n=14(%) (DE)	ED n=12(%) (DE)	p
Género masculino	10 (71,4)	10 (83,3)	0,40
Edad	39,9±23,7	58,3±24,9	0,06
Antecedentes de epilepsia	10 (71,4)	0	0,00*
Escala de Glasgow	14,0±1,6	9,3±3,5	0,00*
Sodio	138,6±7,2	135,0±6,2	0,18
Glucemia	109,6±34,0	98,8±29,1	0,39
Estadía Hospitalaria (días)	24,0±15,0	34,0±20,6	0,17
Tipo de Estatus Epiléptico			
Convulsivo	10 (71,4)	10 (83,3)	0,40
No convulsivo	4 (28,6)	2 (16,7)	
Tipo Crisis epiléptica			
Parcial simple	2 (14,3)	4 (33,3)	0,15
Crisis tónico clónica generalizada	8 (57,1)	2 (16,7)	
Parcial compleja	0	2 (16,7)	
Mioclónica	1 (7,1)	2 (16,7)	
Manifestación inicial Convulsiones	10 (71,4)	3 (25,0)	0,05*
Escala de Glasgow < 12 puntos	2 (14,3)	5 (41,7)	
Déficit neurológico focal	0	1 (8,3)	
Sepsis	0	1 (8,3)	
Convulsiones + Alteración del nivel de conciencia	0	2 (16,7)	
STESS			
0-3	11 (78,6)	9	0,36
4-6	3 (21,4)	3 (25,0)	
Tratamiento neuroquirúrgico	1 (7,1)	3 (25,0)	0,23
Etiología			
Metabólica	1 (7,1)	0	0,01*
Infeciosa	1 (7,1)	1 (8,3)	
Trastorno Hidroelectrolítico	1 (7,1)	0	
Anóxica Isquémica	0	1 (8,3)	
Enfermedad Cerebrovascular	1 (7,1)	2 (16,7)	
Tumoral	0	1 (8,3)	
Trauma craneoencefálico	0	1 (8,3)	
Autoinmune	1 (7,1)	0	
Disminución de niveles de antiepilépticos	9 (64,3)	0	
Mixta	0	6 (50,0)	
Estatus Epiléptico Refractario	4 (28,6)	10 (83,3)	0,00*

EF-Evolución Favorable

ED-Evolución Desfavorable

DE-Desviación Estándar

Mixta-cuando más de una etiología fue demostrada.

leptia previa ($p=0,00$) y una puntuación en la escala de Glasgow mayor a 12 puntos ($p=0,00$) se asoció significativamente con una evolución favorable. El síntoma inicial también expuso diferencias relevantes ($p=0,05$), evidenciando que los pacientes con alteración de conciencia sola o con déficit neurológico focal, o crisis epilépticas más alteración del nivel de conciencia tuvieron una evolución desfavorable. La etiología del EE ($p=0,01$) también estuvo relacionada con una elevada morbilidad, todos los pacientes que fallecieron tuvieron múltiples factores causales; más de 4 comorbilidades se relacionó con una mala evolución ($p= 0,02$). (Figura 2) La presencia de lesiones estructurales cerebrales focales o difusas en la IRM de cráneo ($p=0,03$) también se asoció con una evolución desfavorable. (Tabla 2)

En la regresión logística, las variables relacionadas de forma independiente con una evolución desfavorable fueron el número de comorbilidades, la existencia de lesión estructural en la IRM de cráneo, tener EE refractario y la edad con un intervalo limítrofe (0,99-1,07) (Tabla 3). Mientras que un buen estado clínico, acorde a la escala de Glasgow representa un factor protector en la evolución.

Discusión

Múltiples son los factores que influyen en la evolución final de los pacientes con EE. La variedad de causas que pueden desarrollar esta condición como complicación y las diversas comorbilidades asociadas en estos enfermos determinan un contexto difícil para la toma de decisiones. En el presente estudio, la mortalidad alcanzó el 23%, cifras acordes a otras investigaciones en las que el rango oscila entre 9.3-40%, incluyendo desde pacientes adultos con EE hasta pacientes con EE refractarios.^{10,11} Es importante señalar que en esta investigación se incluyeron pacientes con EE y EE refractario.

La edad es otro de los factores que se ha relacionado a una evolución desfavorable. En nuestro trabajo casi demostró tener una asociación significativa (OR: 1,03-IC95% 0.99-1.07). Existe consenso sobre el valor determinante de la edad como valor predictivo en la evolución del EE, incluso como marcador de mortalidad. Los pacientes con más 65 años también presentan una mayor incidencia de EE en comparación con los de menos edad.^{2,3,12} Aunque en el estudio de Lai A et al, no se halló relación entre la edad y una evolución desfavorable, pero solo incluyó en su análisis casos con EE refractario.¹³ Lo mismo ocurrió en otro trabajo al evaluar enfermos con solo EE convulsivo refractario.¹⁴

El estado clínico de los enfermos es otra de las variables que ha demostrado tener una relación importante con la evolución. La mayoría de los pacientes que arribaron con un buen estado de conciencia tuvieron una mejor puntuación en la escala de Rankin al egreso. El deterioro del nivel de conciencia al inicio ha sido relacionado con

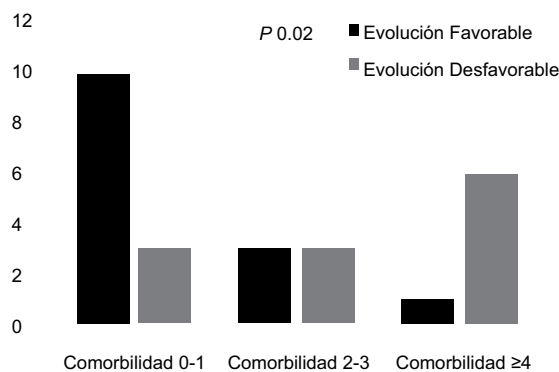


Figura 2. Evolución según comorbilidades.

Tabla 2. Análisis univariado de las variables imagenológicas y electroencefalográficas.

Variables	EF n=14(%) (DE)	ED n=12(%) (DE)	p
Patrón de lesión IRM			
Sin lesión	6(42,9)	0	0,03*
Focal	5(35,7)	7(58,3)	
Difusa	3(21,4)	5(41,7)	
Localización lesión			
Frontal	4(28,6)	6(50,0)	0,24
Temporal	3(21,4)	1(8,3)	
Profunda	3(21,4)	0	
Sin Lesión	3(21,4)	216,7)	
Corticales múltiples	1(7,1)	3(25,0)	0,47
Características EEG			
Lento focal	2(14,3)	4(33,3)	
Lento generalizado	7(50,0)	4(33,3)	
Polipunta Focal	4(28,6)	3(25,0)	
PLED	1(7,1)	0	0,48
Trenes Actividad. Lenta	0	1(8,3)	
Tipo Actividad EEG			
Theta	5(35,7)	4(33,3)	0,20
Delta	3(21,4)	5(41,7)	
Punta Onda	6(42,9)	3(25,0)	
Patrón brote supresión	0	216,7)	

EF-Evolución favorable
 ED-Evolución desfavorable
 DE-Desviación Estándar
 IRM-Imagen por Resonancia Magnética
 PLED-Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas.

Tabla 3. Análisis multivariado.

	p	OR	IC 95%
Edad	0.07	1.03	0.99 – 1.07
Escala de Glasgow	0.00	0.49	0.29 – 0.85
Lesión IRM	0.04	3.92	1.05 – 14.61
Comorbilidades	0.01	4.27	1.33 – 13.60
Estatus Epiléptico Refractario	0.01	12.52	1.85 – 84.44

OR odds ratio
 IC Intervalo confianza
 IRM Imagen por Resonancia Magnética.

incremento en la mortalidad, lo que puede estar en relación con una mayor severidad del EE.¹⁵ En el caso del EE no convulsivo, el estado de coma también ha sido un factor predictor de fallecer a corto plazo.¹⁶ La sedación utilizada en el tratamiento de estos pacientes provoca una prolongación de la necesidad de ventilación mecánica y estancia en la UCI, con un consecuente retardo en la recuperación después de superado el EE.¹⁷⁻¹⁸ Por lo que se sospecha que un tratamiento menos agresivo en los pacientes menos graves, pudiese ofrecerles una recuperación más rápida, aunque esto todavía está por demostrarse en nuevas investigaciones.¹⁸

El antecedente previo de epilepsia se relacionó de forma significativa con una mejor evolución. En la mayoría de nuestros casos la causa del EE fue debida a incumplimientos de tratamientos, enfermedades intercurrentes o consumo de otros fármacos. La epilepsia descompensada fue la etiología más común en estos enfermos; similares resultados han sido publicados desde los años 90 y en investigaciones recientes.¹⁹⁻²¹

La buena evolución de los pacientes con antecedente de epilepsia ha sido confirmada por varias investigaciones, así como que los pacientes que desarrollan EE por baja concentración de drogas antiepilépticas generalmente no presentan EE refractarios.²²⁻²⁴

El EE refractario estuvo relacionado con una evolución desfavorable. Cuando se suma a más edad y comorbilidades tiene una mayor morbimortalidad.^{3,25,26} Es importante resaltar que la definición de EE refractario en nuestros enfermos se determinó por la falla a la fenitoína, debido a no disponerse de forma permanente de los nuevos antiepilépticos de uso parenteral (fosfenitoína, ácido valproico, levetiracetam, lacosamida).

La presencia de lesión estructural demostrada en el estudio de IRM de cráneo fue otro de los factores que marcaron una evolución desfavorable. En su mayoría, la etiología de las lesiones cerebrales se debe a enfermedades cerebrovasculares, trauma craneoencefálico (TCE), infecciones del sistema nervioso central o lesiones por encefalopatía anóxica isquémica. En una revisión sistemática del 2011 publicada por Alvarez V y cols, en la que se analiza el pronóstico de los pacientes con EE en relación a la etiología, se evidencia como la mayoría de estas causas están asociadas a una mayor morbimortalidad. Sin embargo, en el caso del TCE leve o moderado, que es una causa inusual de EE, generalmente la evolución es favorable, pero si el TCE es severo la morbimortalidad es elevada.²⁷

El número de comorbilidades también se asoció de forma significativa con la evolución final. Pese a ser ampliamente aceptado que las condiciones médicas preexistentes o las complicaciones desarrolladas durante el EE tienen una relevancia en el estado final de los enfermos, ha recibido menor atención que otras variables. Recientemente dos trabajos muestran la influencia perjudicial de

las múltiples comorbilidades. Uno de los estudios utilizó prospectivamente la evaluación del Charlson Comorbidity Index, y el otro de forma retrospectiva realizó un análisis de factores independientes, demostrando la relación a corto plazo.²⁷⁻²⁸

En nuestra investigación, los grados de la escala STESS no se relacionaron con una evolución desfavorable. Se realizó un análisis dicotómico de la misma, y no por grados de la escala. A nuestro criterio existen condiciones que justifican este resultado. La media de edad de los pacientes no superó la 6ta década de vida y la mayoría de los casos presentaron EE convulsivos. También se ha señalado que la escala STESS tiene un alto valor predictivo negativo para presentar evoluciones desfavorables, pero su valor predictivo positivo es bajo, con la necesidad de establecer un punto de corte para cada grupo poblacional.^{29,30}

El presente trabajo tiene debilidades evidentes, la falta de disponibilidad de medicación antiepiléptica de segunda línea hace que el impacto del tratamiento sobre los pacientes no sea similar al publicado en otras series. No disponer de monitoreo continuo electroencefalográfico nos conduce a tener un subregistro de EE no convulsivo, además de no tener tiempos exactos de duración del EE que es una variable relevante como predictor clínico. También hay sesgos propios por el tipo de diseño utilizado. Si es importante señalar que, pese a las múltiples limitaciones, se evalúan los factores que inciden en la evolución de un grupo de pacientes ecuatorianos atendidos en un centro terciario.

Conclusiones

La evolución desfavorable estuvo relacionada con la edad de los pacientes, el estado clínico al inicio de la atención médica, así como con la presencia de lesiones estructurales cerebrales en la IRM de cráneo. Presentar un EE refractario y más de 4 comorbilidades también se asoció una evolución desfavorable al egreso hospitalario de los pacientes.

Referencias

1. Leitinger M, Kalss G, Rohracher A, Pilz G, Novak H, Höfler J, et al. Predicting outcome of status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49:126–30.
2. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology* 2002; 58(1):139–42.
3. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(5):611–15.
4. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67(8):931-40.

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(1):48-61.
6. Leitingner M, Beniczky S, Rohrachner 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.
7. Teasdale G, Jennett B. Assessment of impaired consciousness and coma: a practical scale. *Lancet* 1974;13-2(7872):81-4.
8. Belen Viaggio M, Bernater RD, Campanille V, Fontela ME. Grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina. Status epiléptico: consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Revista Neurológica Argentina* 2007;32:56-62.
9. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.
10. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia.* 2001; 42(6):714-8.
11. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51(2):251-6.
12. Power KN, Gramstad A, Gilhus NE, Engelsen BA. Prognostic factors of status epilepticus in adults. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):297-304.
13. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 2013;70(1):72-7.
14. Lai A, Outin HD, Jabot J, Mégarbane B, Gaudry S, Coudroy R, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care* 2015;19(1):199.
15. Legriél S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med* 2008;34(3):476-80.
16. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the ICU: a 7-year observational study. *Epilepsia* 2013; 54(3): 502-11.
17. Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen, E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res* 2007;29(7), 667-71.
18. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson R, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43(2): 146-53.
19. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46(4):1029-35.
20. Skinner HJ, Dubon-Murcia SA, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure* 2010;19(6):363-7.
21. Maldonado A, Ramos W, Pérez J, Huamán LA, Gutiérrez EL. Convulsive status epilepticus: clinico-epidemiologic characteristics and risk factors in Peru]. *Neurología* 2010;25(8):478-84.
22. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43(3 pt1):483-8.
23. 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(4):534-39.
24. 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(2):205-10.
25. Towne AR. Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81:111-27.
26. Ong C, Sheu S, Tsai C, Wong Y, Chen SC. Age-dependent sex difference of the incidence and mortality of status epilepticus: a twelve-year nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122350.
27. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia* 2012; 53(5):e89-92.
28. Belluzzo M, Furlanis G, Stragapede L, Monti F. Role of comorbidities and in-hospital complications in short-term status epilepticus outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 154:13-18.
29. Gonzalez-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2016;23(10): 1534-40.
30. Vogrig A, Pauletto G. Prognosis of status epilepticus in adults: recent advances and future directions. *Eur J Neurol* 2017;24(8):e48.