

Estado epiléptico

8.9

M. Falip Centellas

CONTENIDOS

Introducción

Definición del estado epiléptico

- Estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico sin síntomas motores prominentes
- Crisis epiléptica eléctrica

Clasificación del estado epiléptico

- Estado epiléptico tónico-clónico generalizado
- Estado mioclónico
- Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes

Etiología

- Estado epiléptico de causa estructural
- Estado epiléptico asociado a enfermedad neurodegenerativa
- Epilepsia tras encefalitis o meningitis
- Estado epiléptico de causa infecciosa o inflamatoria
- Estado epiléptico en contexto de tóxicos y trastornos metabólicos
- Estado epiléptico de causa no conocida: new onset refractory status epilepticus y síndrome fever infection-related epilepsy
- Causas infrecuentes de estado epiléptico

Diagnóstico

- Electroencefalograma, criterios diagnósticos de Salzburgo para estado epiléptico no convulsivo
- Pruebas de neuroimagen que se basan en la perfusión cerebral
- Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa cerebral

Tratamiento

- Medidas generales
- Fármacos de primera línea
- Fármacos de segunda línea
- Tratamiento del estado epiléptico refractario

Pronóstico

Conclusiones

Bibliografía



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la definición actual de estado epiléptico y ser capaz de aplicarla en diferentes situaciones clínicas.
- Manejar las técnicas complementarias para el diagnóstico del estado epiléptico.
- Ser capaz de desarrollar un diagnóstico etiológico adecuado de cada tipo de estado epiléptico y las pruebas diagnósticas que utilizar.
- Recordar los principales tratamientos etiológicos asociados a diversos tipos de estado epiléptico.
- Comprender los protocolos de tratamiento tanto para el estado epiléptico precoz como para el estado epiléptico refractario.
- Saber usar las escalas desarrolladas para el estado epiléptico tanto para el diagnóstico prehospitalario como para la evaluación de su pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico es una emergencia neurológica y médica dada su elevada mortalidad y morbilidad. La incidencia global estimada varía dependiendo de la población estudiada y de la definición utilizada. Estudios previos a la última definición de estado epiléptico en Europa muestran una incidencia de estado epiléptico convulsivo (EEC) de 3,6 a 6,6 y estado epiléptico no convulsivo (EENC) de 2,6 a 7,8 por 100.000 habitantes, y en Estados Unidos una incidencia superior a 3,5/100.000/año en 1979 a 12,5/100.000/año en 2010. Estudios posteriores al 2015 muestran un aumento de incidencia del 10 %, pasando a ser de 36,1 por 100.000 habitantes/año para el EEC y de 24,0/100.000 habitantes/año para el EENC. Por tanto, un factor que modifica claramente la incidencia es la definición de estado epiléptico que se use. Además, posiblemente éstas sean estimaciones a la baja, ya que algunos estados epilépticos como el no convulsivo requieren de la disponibilidad de un electroencefalograma (EEG) en forma continua.

La incidencia del estado epiléptico tiene una distribución bimodal, elevada en la primera década de la vida (14,3/100.000/año) y después de la quinta década de la vida (28,4/100.000/año). El envejecimiento de la población y una mayor agresividad en el tratamiento de algunas enfermedades como puede ser el ictus isquémico están también aumentando su incidencia. Supone un 0,07 % de todos los ingresos hospitalarios. Sus costes directos por ingreso son significativamente mayores que el de otras afecciones médicas mayores como el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva. Su mortalidad es del 20 % al 30 %, aunque puede ser de hasta el 50 % en algunos tipos de estado epiléptico como el afásico o en caso de estados epilépticos refractarios (EER). El nivel de conciencia del paciente y el tipo de estado epiléptico son factores predictores de mortalidad.



- El punto de tiempo dimensión operacional 1 (t1) determina el tiempo en el cual se debe considerar iniciar el tratamiento.
- El punto de tiempo dimensión operacional 2 (t2) determina cómo el tratamiento agresivo debe ser implementado para evitar consecuencias a largo plazo.

DEFINICIÓN DEL ESTADO EPILEPTICO

En la **Tabla 8.9-1** se describen los tiempos t1 y t2 para los diferentes tipos de estado epiléptico.



El estado epiléptico se define como una afección que resulta de la falta de los mecanismos responsables de la finalización de las crisis o del inicio de los mecanismos que conducen a crisis anormalmente prolongadas (después del t1).

Es una afección que puede tener consecuencias a largo plazo (después del t2, incluyendo alteración de redes neuronales, muerte y neuronal y lesión neuronal) dependiendo del tipo y la duración de las crisis.

El tiempo puede variar completamente entre los diferentes tipos de estado epiléptico.

El tiempo a partir del que se considera que una crisis epiléptica es anormalmente larga y no va a finalizar por sí sola marca en la actualidad la definición de estado epiléptico y es de 5 minutos para el estado epiléptico con síntomas motores prominentes tónico-clónico generalizado y de 10 minutos para el estado epiléptico focal con o sin síntomas motores prominentes pero con alteración del nivel de conciencia.

Estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico sin síntomas motores prominentes

Se define como aquellos cambios en el estado mental no asociado a alteraciones motoras con un EEG que muestra actividad epileptiforme continua o crítica. Estos cambios han sido actualmente agrupados y definidos en lo que se ha denominado Criterios EEG de Salzburgo para el EENC. Los cambios de conciencia pueden ir desde inatención leve hasta confusión, estupor o coma. El EENC puede ser focal (frecuentemente frontal o temporal) o generalizado (ausencia). Hasta un 25 % de los estados epilépticos son no convulsivos;

son más frecuentes en pacientes mayores (del 60 % hasta un 40 %) y pueden ser la evolución de un EEC.



En cualquier paciente que ha sufrido un EEC, por ejemplo, y deja de presentar clonías tras la administración de una benzodiacepina (BZD) debería comprobarse que no continúa teniendo un EENC. Es por tanto importante seguir al paciente y controlarlo hasta la recuperación completa del estado de conciencia.

De estos criterios, lo más importante para tener en cuenta es que debe observarse un patrón evolutivo y con una duración superior a 10 segundos.

Crisis epiléptica eléctrica

En pacientes con disminución del nivel de conciencia, bien por patología (por ejemplo, traumatismo craneoencefálico), bien por necesidad de sedación, es muy difícil saber clínicamente si está presentando crisis epilépticas, cosa que por otra parte no es infrecuente; por eso, se han descrito unos criterios para definir una crisis eléctrica (v. **Tabla 8.9-2**).

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO EPILEPTICO

La clasificación actual de estado epiléptico separa los estados epilépticos en estado epiléptico con síntomas motores prominentes como pueden ser clonías, mioclonías, automatismos oromandibulares, desviación oculocefálica o versión forzada o sin síntomas motores prominentes, y estos dos grandes grupos son separados a su vez en asociados a alteración del nivel de conciencia o con preservación del nivel de conciencia.

En la **Tabla 8.9-3** se describe la clasificación actual del estado epiléptico.

La clasificación del estado epiléptico divide los estados epilépticos según si presentan síntomas motores prominentes y según si presentan alteración del nivel de conciencia.

Tabla 8.9-1. Tiempo t1 y t2 según los tipos de estado epiléptico (Trinka et al., 2015)		
	Tipo de estado epiléptico	Tiempo
T1	Estado epiléptico con síntomas motores prominentes tónico-clónico generalizado (EEC)	5 minutos
	Estado epiléptico con o sin síntomas motores prominentes focal con alteración del nivel de conciencia (EENC con alteración de conciencia)	10 minutos
	Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes generalizado de ausencias	10-15 minutos
T2	Estado epiléptico con síntomas motores prominentes tónico-clónico generalizado (EEC)	30 minutos
	Estado epiléptico con o sin síntomas motores prominentes focal con alteración del nivel de conciencia (EENC con alteración de conciencia)	60 minutos
	Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes generalizado de ausencias	Desconocido

EEC: estado epiléptico convulsivo; EENC: estado epiléptico no convulsivo; t1: punto de tiempo dimensión operacional 1; t2: punto de tiempo dimensión operacional 2.

Tabla 8.9-2. Criterios para la definición de crisis eléctrica en paciente comatoso o crítico

Criterios primarios Cualquier patrón de al menos 10 segundos de duración que cumpla los siguientes criterios	Puntas, ondas agudas, complejos punta-onda y onda aguda-onda lenta, repetitivas, focales o generalizadas a > 3 /segundo
	Puntas, ondas agudas, complejos punta-onda y onda aguda-onda lenta, repetitivas, focales o generalizadas a < 3 /segundo y el criterio secundario
	Ondas rítmicas o periódicas o casi rítmicas a > 1 /segundo y evolución en frecuencia (aumento o descenso gradual), morfología o localización (difusión hacia una región que afecta a dos o más electrodos)
Criterios secundarios	Mejoría clínica y EEG significativo tras la administración de un FAE

EEG: electroencefalograma; FAE: fármaco antiepiléptico.

Estado epiléptico tónico-clónico generalizado

El estado epiléptico tónico-clónico generalizado es el que fisiopatológicamente se conoce mejor, en el que existe un modelo animal y en el que más claramente se conoce el t1 (momento en el que no se van a conseguir activar los mecanismos que controlan la finalización de una crisis) y el t2, momento en el que va a existir daño neuronal. En el modelo animal, Treiman describió hace muchos años cinco fases electroclínicas que años después fueron confirmadas en humanos y que progresivamente evolucionaban a un estado de peor pronóstico y con un trastorno de conciencia más grave que conduce a la muerte (en caso de no tratamiento) en un plazo de unas 72 horas (v. **Fig. 8.9-1** y **Tabla 8.9-4**).



En estas diferentes fases o estadios existe correlación entre cuadro clínico y el registro EEG, que a su vez correlaciona con el pronóstico.

El EEC es el más conocido y estudiado desde el punto de vista fisiopatológico. Las descargas epilépticas en una zona o varias de la corteza cerebral producen un aumento muy importante de su demanda metabólica y por tanto un aumento de su flujo cerebral. Se sabe que al inicio y durante un período de unos 30 minutos existe una serie de respuestas tanto sistémicas como cerebrales adaptativas que intentan mantener la perfusión cerebral. Desde el punto de vista sistémico, esta descarga sincrónica en la corteza cerebral produce una liberación masiva de catecolaminas con aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y glucemia capilar. Las contracciones musculares a su vez van a producir aumento de temperatura y dificultad en la ventilación, asociándose a acidosis metabólica. Todos estos procesos tienden a agotarse a los 30 minutos, momento en que se inicia la fase desadaptativa (**Fig. 8.9-2**). En la fase desadaptativa el paciente puede sufrir hipoglucemia, hipotensión, acidosis, bradicardia y finalmente muerte.

Estado mioclónico

Estado mioclónico con coma

La principal etiología del estado mioclónico precoz (EMP) con coma es la encefalopatía hipóxico-isquémica. Cuando aparece tras una anoxia-hipoxia cerebral en las primeras 24 horas, se denomina EMP postanóxico. Tiene una mortalidad muy elevada, superior al 90 %; por ello, el EMP asociado a hipoxia-anoxia cerebral acostumbra a no incluirse con el resto de las etiologías. En este capítulo también se desarrollarán sus características, su diagnóstico y su pronóstico de forma individualizada.

Características clínicas

Las mioclonías observadas en el EMP afectan más a la musculatura proximal que a la distal, afectan a la musculatura facial, pueden afectar al diafragma y se pueden desencadenar por estímulos externos y ser espontáneas, y acostumbran a ser asíncronas.

Los factores pronósticos en el EMP postanóxico se pueden ver en la **Figura 8.9-3**.

Factores pronósticos en la exploración neurológica

Según la revisión de la *American Academy of Neurology*, la ausencia de respuestas pupilares, de reflejos corneales o respuestas motoras al dolor o extensores a los 3 días tras la reanimación cardiopulmonar (RCP) implica un mal pronóstico (nivel A de recomendación). Una etiología respiratoria, por el contrario, es un factor de buen pronóstico. Como ya se ha comentado, la aparición de un estado epiléptico mioclónico precoz es un factor de mal pronóstico.

Factores pronósticos en las pruebas complementarias

La reactividad en el registro EEG o tener en el registro EEG puntas únicamente en la línea media, tener una N20 presente y mantener potenciales evocados de tronco son factores de buen pronóstico para no morir o no quedar en estado vegetativo persistente. Por el contrario, son factores de mal pronóstico la presencia de supresión generalizada en el registro EEG con voltajes inferiores a 20 μ V y el patrón

Tabla 8.9-3. Clasificación semiológica internacional del estado epiléptico (Trinka et al., 2015)	
A. Con síntomas motores prominentes	B. Sin síntomas motores prominentes
A.1, Tónico-clónico generalizado o Convulsivo a. Convulsivo generalizado b. Inicio focal que evoluciona a bilateral convulsivo c. Convulsivo con inicio no conocido	B.1. EENC con coma (o sutil)
A.2. Mioclónico a. Con coma b. Sin coma	B.2. EENC sin coma a. Generalizado a.a. Estatus de ausencias típicas a.b. Estatus de ausencias atípicas a.c. Estatus de ausencias-mioclónías b. Focal b.a. Sin alteración de conciencia b.b. Estatus afásico b.c. Con alteración del nivel de conciencia c. No se conoce si focal o generalizado Estado epiléptico autonómico
A.3. Focal motor a. Con marcha jacksoniana b. Epilepsia parcial continua c. Versivo d. Oculoclónico e. Paresia ictal	
A.4. Tónico	
A.5. Hipercinético	

EENC: estado epiléptico no convulsivo.

paroxismo-supresión. En pacientes tratados con hipotermia, la ausencia de reactividad en el ritmo de base del EEG y un EEG discontinuo también asocian mal pronóstico. El valor de la enolasa específica neuronal a las 72 horas superior a 33 µg/L también confiere mal pronóstico.

Tratamiento

Dos estudios controlados y aleatorizados frente a placebo han demostrado la eficacia de la hipotermia, que disminuye la

mortalidad y la morbilidad por lesión cerebral tras anoxia por parada cardíaca en pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso. La hipotermia también podría mejorar el pronóstico y ser un tratamiento en pacientes con estado mioclónico precoz postanóxico.

Respecto al uso de fármacos antiepilépticos para el tratamiento del EMP, no está claro si deben o no usarse ni la intensidad en la que deben usarse. Para algunos autores, el EMP es un marcador de la gravedad del insulto inicial, y tratarlo agresivamente no mejora el pronóstico. Otros autores consideran, en cambio, que

Tabla 8.9-4. Estadios electroclínicos del estado epiléptico convulsivo (según Treiman).		
	Electroencefalograma	Cuadro clínico
I	Crisis epilépticas discretas	Crisis tónico-clónicas generalizadas
II	Crisis epilépticas convergentes	Actividad clónica de escasa amplitud
III	Descargas ictales continuas	Actividad clónica ligera
IV	Descargas ictales continuas con intervalos de electrodecremento	Actividad clónica muy ligera
V	Intervalos de brote-supresión	Paciente en coma

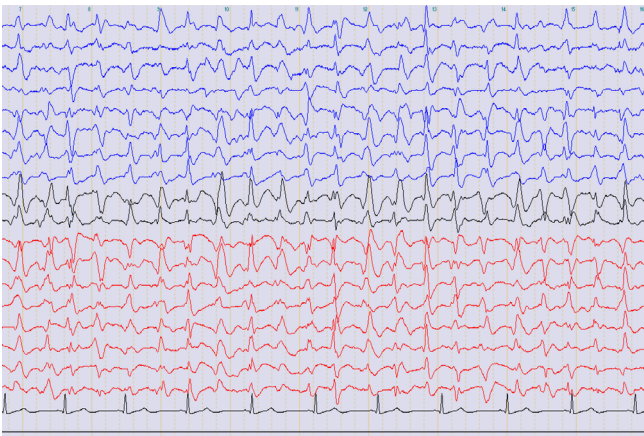


Figura 8.9-1. Electroencefalograma de paciente con estado epiléptico no convulsivo que muestra actividad epileptiforme continua.

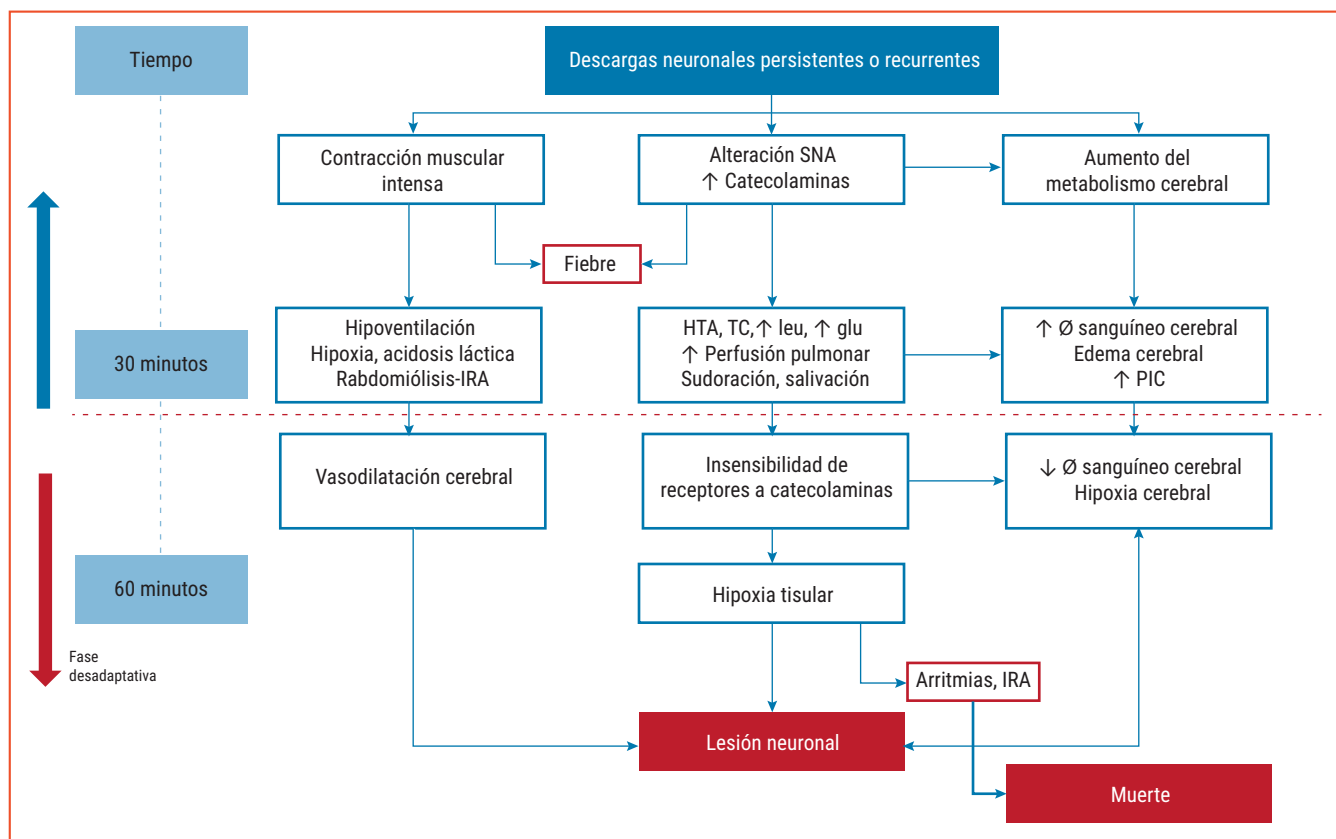


Figura 8.9-2. Fisiopatología del estado epiléptico convulsivo. Fase adaptativa y fase desadaptativa. HTA: hipertensión arterial; PIC: presión intracraneal.

actúa aumentando la lesión cerebral y empeorando el pronóstico y que por tanto debería tratarse agresivamente. Este tratamiento agresivo, es decir, hasta el coma farmacológico, se recomendaría en pacientes con factores de buen pronóstico.

Son fármacos adecuados para tratar a estos pacientes las benzodiazepinas, el valproato, el levetiracetam y el piracetam. La **Figura 8.9-4** describe el tratamiento del EMP de etiología postanóxica.

Estado mioclónico sin coma

Puede verse en pacientes que han sufrido una anoxia cerebral de forma tardía, lo que se ha venido en llamar síndrome de Lance-Adams.

También puede verse en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) mal tratados o no tratados. Estos pacientes pueden presentar alteración leve del nivel de conciencia en forma de déficit de atención con hiperactividad.

Además, es característico de las epilepsias mioclónicas progresivas en sus fases más avanzadas y se ha descrito en pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos *anti contactin-associated protein-like 2* (anti-CASPR2) y en pacientes con encefalopatías no progresivas algunas en contexto de enfermedades cromosómicas o genéticas (síndrome de Angelman, síndrome de Rett) o en contexto de lesiones remotas (lesiones por anoxia connatal) o en contexto de enfermedades neurodegenerativas.



La epilepsia parcial continua se caracteriza por movimientos clónicos, rítmicos y persistentes de un grupo muscular sin extensión a otros grupos motores. Estas clonías pueden agravarse por estímulos sensoriales o por movimiento.

Deben ocurrir durante un mínimo de 1 hora con intervalos recurrentes de no más de 10 segundos. Característicamente, las clonías de origen cortical duran menos de 100 milisegundos, afectan a la musculatura agonista y antagonista a la vez y no desaparecen con el sueño. Las localizaciones más frecuentes son la cara y las extremidades superiores (especialmente la mano).

Por último, puede verse en contexto de infinidad de encefalopatías producidas por trastornos metabólicos y por tóxicos y fármacos.

Epilepsia parcial continua

Está causada por diversas lesiones cerebrales agudas o crónicas como tumores, infecciones, isquemia, hiperglucemia diabética no cetósica, enfermedades mitocondriales, lesiones desmielinizantes, epilepsia rolándica o encefalitis de Rasmussen. Hasta en un 20 % de los casos, la causa puede ser desconocida. En general, responde mal a politerapia con fármacos antiepilépticos. Su tratamiento debe ser principalmente etiológico.

Estado epiléptico inhibitorio

El estado epiléptico inhibitorio puede producirse de inicio, lo que hace que sea clasificado en muchos casos como focalidad neurológica aguda y por tanto código ictus o puede producirse tras una crisis tónico-clónica generalizada. La paresia postictal o parálisis de Todd es más frecuente en las crisis asociadas a causa vascular y acostumbra a tener una duración máxima de unos 30 minutos (**Caso clínico 1**).



La presencia de déficits neurológicos tras una crisis tónico-clónica generalizada durante más de 30 minutos debe hacer sospechar que se trata de un estado epiléptico inhibitorio.

Estado epiléptico tónico

El estado epiléptico tónico característicamente se ha descrito en pacientes con encefalopatías epilépticas; la más importante es el síndrome de Lennox-Gastaut. Existe la creencia desde la publicación de cinco casos por el grupo del Dr. Tassinari que la administración de benzodiacepinas intravenosas en estos pacientes puede desencadenar un estado epiléptico tónico. Desde entonces, sólo se han reportado casos aislados, por lo que esta complicación parece ser altamente infrecuente. Se han comunicado exacerbaciones de varios tipos de crisis con diversos fármacos antiepilépticos, especialmente en epilepsias generalizadas.

Estado epiléptico sin síntomas motores prominentES

Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes generalizados de ausencias

Los estados epilépticos sin síntomas motores prominentes generalizados de ausencias (EENCA) van a hallarse normalmente en pacientes con epilepsia generalizadas tanto idiopáticas como sintomáticas que sufren un agravamiento de su enfermedad por un proceso intercurrente (privación de sueño, ayuno prolongado), por un tratamiento que provoca un agravamiento paradójico o como evolución de la propia enfermedad (estados epilépticos en epilepsias mioclónicas progresivas, por ejemplo). En la **Tabla 8.9-5** se describen principales etiologías de los EENCA.

Un EENCA *de novo* puede encontrarse en ancianos que tras años de tratamiento crónico con benzodiacepinas tienen una supresión brusca de este tratamiento, a veces, por ejemplo, durante un ingreso hospitalario.

Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes con alteración de conciencia

Antes de la nueva clasificación, se le ha denominado estado epiléptico no convulsivo. Este estado epiléptico requiere

de una prueba complementaria para poder diagnosticarse (EEG). Por lo tanto, su diagnóstico es electroclínico.

En los últimos años, se han desarrollado unos criterios diagnósticos electroclínicos para el estado epiléptico no convulsivo que se denominan criterios de Salzburgo (v. **tema sobre el diagnóstico por EEG**). En estos criterios se puede llegar a un diagnóstico de seguridad (EENC definido) o a un diagnóstico de posibilidad. Además, siempre hay que tener muy en cuenta que un EEG con colocación de electrodos de

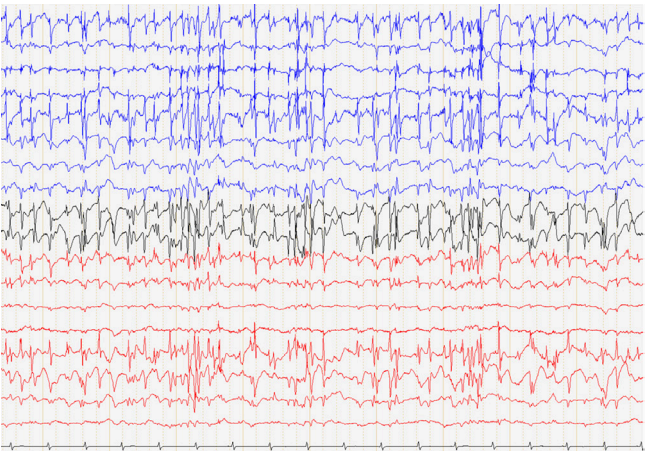


Figura 8.9-3. Electroencefalograma de paciente con estado epiléptico mioclónico precoz postanóxico.

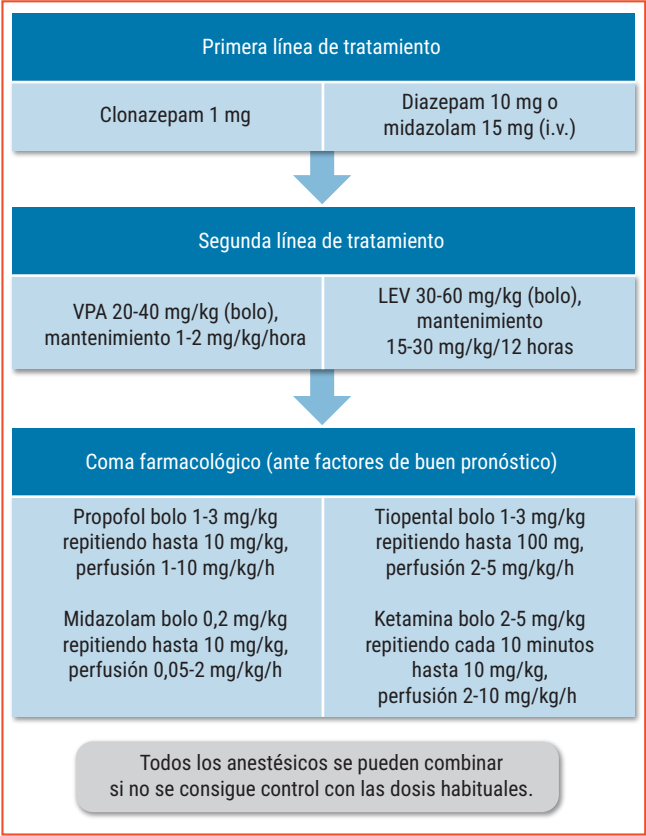


Figura 8.9-4. Protocolo de tratamiento del estado epiléptico mioclónico precoz en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica. i.v.: vía intravenosa; LEV: levetiracetam; VPA: valproato.

Tabla 8.9-5. Principales etiologías del estado epiléptico sin síntomas motores prominentes generalizado de ausencias		
De novo	En epilepsias con ausencias típicas	En epilepsias con ausencias atípicas (encefalopatías epilépticas)
Retirada brusca de BZD en ancianos	Tratamiento con bloqueantes de canales de Na ⁺ en EAJ, EMJ	• Síndrome de Lennox-Gastaut • Enfermedad de Angelman • Síndrome de Rett • Cromosoma 20 en anillo
	Ayuno prolongado en déficit de GLUT1	Estado epiléptico de ausencias con mioclonías palpebrales en enfermedad de Lafora, MERFF
	Fotosensibilidad en sd de Jeavons	

BZD: benzodiacepina; EAJ: epilepsia con ausencia juvenil; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; GLUT-1: proteína 1 transportadora de glucosa; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras *ragged red*; Na⁺: sodio.

superficie que no muestre actividad epileptogénica no descarta la posibilidad de que el paciente sufra un EENC. En este caso, deberá realizarse otra prueba diagnóstica, como una tomografía computarizada (TC) de perfusión (Fig. 8.9-5).

Estado epiléptico sin síntomas motores prominentes con afasia o estado epiléptico afásico

Es un tipo de EENC que tiene elevada mortalidad, principalmente por el retraso en el diagnóstico en la mayoría de los pacientes y porque afecta preferentemente a ancianos. Dado que el foco epiléptico es pequeño, puede no registrarse actividad ictal en el EEG con electrodos de superficie, por lo que en este tipo de estado epiléptico las pruebas de neuroimagen son más sensibles en su diagnóstico que el EEG (Fig. 8.9-6).

ETIOLOGÍA

Estado epiléptico de causa estructural

Estado epiléptico de causa vascular

Al igual que la epilepsia de causa vascular, el estado epiléptico de causa vascular es la causa más frecuente (20 % de los estados epilépticos en pacientes no epilépticos de edad > 65 años). Su incidencia es dependiente de la edad. Es la causa más frecuente de epilepsia parcial continua (EPC). El estado epiléptico vascular aumenta la mortalidad y la morbilidad del ictus, y hasta un 34 % se producen en las primeras 24 horas tras el ictus. Cuanto más precoz sea su aparición, peor pronóstico funcional tendrá el ictus.

El diagnóstico de un estado epiléptico durante la fase aguda de un ictus puede ser difícil, especialmente si se presenta en forma de EENC. Hasta un 25-60 % de los pacientes con ictus

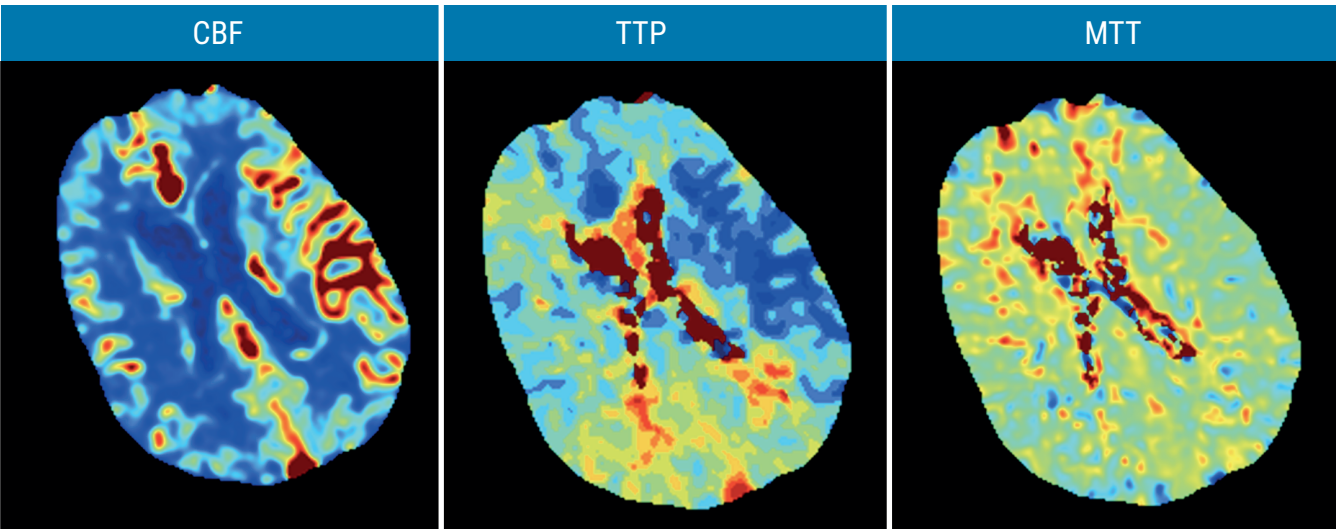


Figura 8.9-5. Tomografía computarizada de perfusión en paciente con estado epiléptico no convulsivo. Aumento de flujo cerebral con disminución de tiempo hasta TTP y de MTT en región frontotemporal izquierda en paciente con estado epiléptico no convulsivo tras crisis tónico-clónica generalizada. CBF: cerebral blood flow (flujo sanguíneo cerebral); MTT: tiempo de tránsito medio; TTP: tiempo hasta flujo máximo.

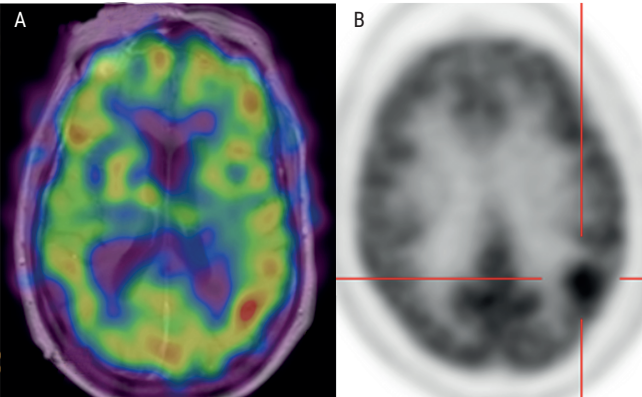


Figura 8.9-6. Tomografía por emisión de fotón único y tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa que muestran hiperperusión/hipermetabolismo compatibles con el diagnóstico de estado epiléptico afásico. **A)** Tomografía por emisión de fotón único cerebral que muestra hiperperusión temporal posterior izquierda. **B)** Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa cerebral que muestra hipermetabolismo temporal posterior izquierdo

isquémicos o hemorrágicos pueden sufrir crisis sintomáticas agudas; la mayoría son subclínicas y se diagnostican únicamente por video-EEG continuo. Un 3-6 % pueden presentar un estado epiléptico subclínico. En pacientes que han sufrido un ictus, el EENC puede cursar como cuadro confusional agudo. Hasta un 10 % de los pacientes ingresados en una unidad de ictus van a sufrir un cuadro confusional agudo. Son factores de riesgo para sufrir un cuadro confusional agudo la edad, el aislamiento, la inmovilidad, la toma de analgésicos opioides y la supresión brusca de benzodiacepinas o de alcohol.

Son factores de riesgo para sufrir un estado epiléptico de causa vascular presentar afectación cortical extensa, compromiso de regiones temporales posteriores, transformación hemorrágica o trombosis de seno, antecedentes de abuso de alcohol, presentar alteraciones hidroelectrolíticas, ser tratado con craniectomía descompresiva o con endarterectomía carotídea, trombectomía o trombectomía + trombólisis cuando estos tratamientos consiguen repermeabilización.

En la **Tabla 8.9-6** se describen los criterios diagnósticos el síndrome confusional agudo.

Debe sospecharse que un cuadro confusional agudo es de naturaleza epiléptica si el paciente presenta alucinaciones visuales únicamente en un hemisferio, si las critica y no las cree, si éstas son alucinaciones en forma de bolas de colores (lo que sería sugestivo de crisis de aura visual primaria) y si el paciente presenta focalidad neurológica que no tenía con sintomatología cortical (anosognosia, extinción sensitiva, extinción visual) (v. **Caso clínico 2**).

Estado epiléptico de causa tumoral

Los tumores de bajo grado (grado I de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) como el ganglioglioma o el tumor disemibrionopático neuroepitelial (DNET) son epileptógenos *per*

Tabla 8.9-6. Características clínicas del síndrome confusional agudo (Lipowsky, 1990)
Comienzo agudo, con fluctuaciones a lo largo del día y frecuente empeoramiento durante la noche
Inversión del ritmo sueño- vigilia
Desorientación en tiempo y espacio
Obscurecimiento de la conciencia. Alteración de la atención: incapacidad de mantener la atención a un estímulo externo. Se distraen fácilmente, no siguen órdenes
Deterioro de la memoria de corto plazo (fallan en la prueba de repetir tres palabras)
Alucinaciones principalmente visuales, o malinterpretaciones, que con frecuencia no recuerdan posteriormente. Se exacerban de noche y son vividas con miedo y angustia. Ideas delirantes de persecución
Alteración del nivel de actividad: agitación, vagabundeo o intranquilidad que alterna con somnolencia y letargo; repiten actividades ocupacionales previas
Alteraciones del lenguaje: vago, incoherente
Pensamiento desorganizado, fragmentado, y distorsionado. Alternan períodos de lucidez
Humor variable, con frecuencia hay miedo y ansiedad

se. Asocian crisis hasta en el 95 % de los casos. Su resección total es por tanto también la solución a la epilepsia. En otros tumores, como meningioma, adenomas de hipófisis, craneofaringiomas, astrocitomas de células gigantes, las crisis se producen por compresión de córtex sano. Su resección total también es curativa.

Los tumores de alto grado (grado III de la OMS) son capaces de liberar glutamato en el espacio peritumoral, lo que les facilita el crecimiento y también desencadena crisis comiciales. Las crisis se producen en el 80 % de los pacientes y son un signo precoz.

La probabilidad de desarrollar un cáncer aumenta con la edad; el incremento en la esperanza de vida hace que cada vez se diagnostiquen más tumores en ancianos. El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario cerebral más frecuente en ancianos. En los pacientes en los que las crisis comiciales son la primera manifestación, la supervivencia es mayor; por tanto, es un factor de buen pronóstico. Hasta un 60 % de pacientes sufrirán crisis como primera manifestación y un 20 % sufrirán crisis después de la cirugía. Hasta un 12 % de pacientes con GBM sufrirán un estatus epiléptico; es mayor el riesgo de estatus tras la cirugía en pacientes que no reciben tratamiento profiláctico.

Estado epiléptico tras traumatismo craneoencefálico

La prevención primaria de crisis comiciales sintomáticas agudas está recomendada tras traumatismos craneoencefálicos (TCE) moderados o graves y tras sufrir una hemorragia subaracnoidea.

Módulo 8: Epilepsia

Tema 9: Estado epiléptico

Las regiones cerebrales que van a afectarse más frecuentemente son las regiones frontales y temporales basales, especialmente en caídas tras una precipitación.

Respecto a la neuroimagen, son factores de riesgo sufrir una fractura de cráneo, una hemorragia intracraneal o hemorragia subaracnoidea, que exista desplazamiento de la línea media o que haya contusión cerebral.

El riesgo de desarrollar una epilepsia postraumática es máximo en el primer año tras el TCE, pero se mantiene elevado los primeros 10 años.

Tanto la epilepsia postraumática como las crisis sintomáticas agudas (CSA) tras TCE pueden ser muy farmacorresistentes y cursar con estado epiléptico. Pacientes con TCE grave que requieran de sedación para control de la presión intracraneal (PIC) es frecuente que sufran crisis subclínicas o estado epiléptico subclínico.

Estado epiléptico asociado a enfermedad neurodegenerativa

Entre el 10-20 % de la epilepsia que debuta en edad adulta está asociada a enfermedad neurodegenerativa; las crisis pueden ser la primera manifestación. La incidencia de epilepsia es del 9,6 % al 22 % en pacientes con demencia de tipo alzhéimer (DTA). Posiblemente esta incidencia esté subestimada, dado que las crisis epilépticas pueden ser difíciles de reconocer o considerarse episodios de desorientación/confusión.

Las crisis focales del lóbulo temporal van a producirse en fases iniciales de la enfermedad, mientras que las mioclonías se dan en las fases finales, cuando ya existe afectación del neocórtex, por tanto de corteza motora primaria. Pueden debutar en forma de estado epiléptico, especialmente de estado epiléptico afásico.

Epilepsia tras encefalitis o meningitis

El riesgo de desarrollar epilepsia tras una infección del sistema nervioso central oscila entre el 1,8 % al año al 6,8 % a los 20 años, según estudios realizados en Estados Unidos. Es una causa de lesión de hipocampo y por tanto de epilepsia temporal asociada a esclerosis hipocampal.

Las encefalitis tienen a producir una afectación temporal más bilateral que las meningitis.

Las encefalitis inmunomediadas (límbicas) también pueden ser causa de epilepsia y de epilepsia farmacorresistente.

Estado epiléptico de causa infecciosa o inflamatoria

Encefalitis límbica o encefalitis autoinmunitaria

Las dos etiologías más frecuentes de encefalitis son actualmente la encefalitis infecciosa y la encefalitis autoinmunitaria, pero en un porcentaje muy elevado de pacientes la etiología va a ser desconocida.

En la **Tabla 8.9-7** se describen las características clínicas y paraclínicas que pueden ayudar a diferenciar entre ambas entidades.

Hasta un 40 % de pacientes que debutan con un estado epiléptico refractario de causa no conocida (*new onset refractory status epilepticus* [NORSE]) van a tener una etiología autoinmunitaria, y en un 20 % de estos pacientes será paraneoplásica. Por este motivo, en pacientes con NORSE en fase aguda debe iniciarse tratamiento inmunomodulador con corticoides o inmunoglobulinas o ambos y hacerse un rastreo de neoplasia oculta en fase aguda y durante 5 años.

Tabla 8.9-7. Características clínicas y paraclínicas de las encefalitis infecciosas respecto a las encefalitis inmunomediadas

		Encefalitis autoinmunitaria
Debut agudo (< 7 días)	+	
Fiebre	+++	+
Afasia	+++	+
Alteración psiquiátrica exclusiva	+	++++
Hematíes en LCR	++++	
↑ Aumento de proteínas en LCR	++++	++
TC patológica	50 %	0 %
RM patológica	100 %	50 %
Lesiones necrohemorrágicas	++++	+
Afectación temporal bilateral	++	++++

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Estado epiléptico en contexto de tóxicos y trastornos metabólicos

Estado epiléptico en pacientes por privación de alcohol

El alcohol es una sustancia que produce aumento de ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que explicaría la inhibición o depresión de ciertas funciones cerebrales: disminución de coordinación, de atención, somnolencia, etc., pero además produce incremento de dopamina especialmente en el estriado ventral; este aumento de dopamina estaría relacionado con sus efectos placenteros y también con su capacidad de producir dependencia y abuso (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*).

El síndrome de privación alcohólica es definido por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5ª edición (DSM-5) cuando se cumplen las siguientes dos condiciones:

- Cese o reducción de consumo intenso y crónico de alcohol.
- Síntomas y signos de privación de alcohol que no se pueden justificar por otra enfermedad médica o psiquiátrica.

Los principales síntomas/signos del síndrome de privación de alcohol/*delirium tremens* están descritos en la [Tabla 8.9-8](#).

La privación alcohólica es la causa más frecuente de crisis comiciales sintomáticas agudas en pacientes con dependencia al alcohol y acostumbra a ser la primera manifestación del síndrome de privación de alcohol, más comúnmente conocido como *delirium tremens*. La International League Against Epilepsy (ILAE) define las crisis provocadas por privación de alcohol como aquéllas que aparecen entre las 8 horas y las 48 horas tras la toma de la última bebida alcohólica. Las

crisis producidas por abstinencia a alcohol son mayoritariamente tónico-clónicas generalizadas y se cree son producidas por disminución de receptores GABA en el tronco cerebral. Ello explicaría por qué en la mayoría de los casos el EEG en pacientes con síndrome de privación alcohólica no muestra actividad epileptiforme. Estas crisis muy frecuentemente aparecen en clústeres (varias en un día agrupadas). El factor de riesgo más importante de sufrir crisis sintomáticas agudas en contexto de privación alcohólica es haberlas sufrido previamente.

Las benzodiacepinas son el tratamiento que ha mostrado ser más eficaz y el recomendado para la prevención de las crisis comiciales sintomáticas agudas y de otros síntomas del síndrome de abstinencia a alcohol según la *Cochrane Library* (Amato et al., 2010). La benzodiacepina más recomendada es el diazepam; se aconseja comenzar con una dosis de 10-20 mg y subir progresivamente repitiendo dosis cada hora o 2 horas hasta dosis de 200 mg/día. En caso de requerir esta dosis (200 mg/día), se debe considerar que se trata de un síndrome de abstinencia alcohólica grave o refractario que puede requerir de tratamiento con anestésicos y de ingreso en una unidad de terapia intensiva. Se mantiene la dosis que ha conseguido estabilizar al paciente durante 2-3 días y después se inicia un descenso lento y progresivo durante 7-10 días.



Las benzodiacepinas son fármacos de elección en el tratamiento de las CSA por privación alcohólica. También pueden emplearse carbamazepina o valproato. No está indicado el uso de levetiracetam.

También son eficaces para el tratamiento de las crisis en contexto de síndrome de dependencia alcohólica la carbamazepina y el valproato. El levetiracetam, que no es un fár-

Tabla 8.9-8. Signos y síntomas del síndrome de dependencia alcohólica (Jesse et al., 2017)			
Delirium	Afectación autonómica	Afectación motora	Crisis comiciales
Alteración de la atención	Taquicardia	Temblores	Tónico-clónica generalizadas
Inversión sueño/vigilia	Taquipnea	Hiperreflexia	
Alucinaciones	Hipertensión	Disartria	
Ilusiones	Sudoración		
Delirio	Náuseas/vómitos		
Ansiedad	Fiebre		
Desinhibición	Diarrea		
Agitación			
Irritabilidad			
Catatonía/inhibición			

maco antiepiléptico gabaérgico, no ha demostrado eficacia en el tratamiento de las CSA en pacientes con privación alcohólica.

Además de CSA en contexto de privación a alcohol, los pacientes alcohólicos pueden sufrir crisis comiciales que pueden ser motoras o no e incluso cursar en forma de EENC que se denomina síndrome *subacute encephalopathy with seizures in chronic alcoholism* (SESA). Esta entidad fue descrita por primera vez por Niedermeyer en 1981. Este autor sugirió que era debido a patología vascular en pacientes alcohólicos, pero hoy día su fisiopatología no se conoce. Una revisión reciente de Fernández Torre sugiere que esta patología puede ser más frecuente de lo esperado, debe sospecharse en caso de focalidades neurológicas agudas transitorias con EEG que muestra descargas lateralizadas periódicas y requiere de tratamiento antiepiléptico crónico para evitar recidivas (que son frecuentes). Podría tratarse de una forma de EENC. En la **Tabla 8.9-9** se describen las principales características de este síndrome.

Estado epiléptico en contexto de privación de benzodiacepinas, de barbitúricos o de otros fármacos con acción gabaérgica

Muchos pacientes ancianos están en la actualidad tratados con benzodiacepinas de forma crónica usadas a dosis bajas como hipnóticos. El uso crónico de benzodiacepinas produce tolerancia y dependencia, y su supresión brusca puede producir crisis tanto focales como generalizadas.

El flumazenil es un antagonista de las benzodiacepinas que se emplea para revertir rápidamente los efectos sedantes de las benzodiacepinas en caso de intoxicaciones agudas. Su administración puede desencadenar crisis epilépticas especialmente y lógicamente en pacientes epilépticos,

pero también en pacientes que además hayan consumido antidepresivos tricíclicos, cocaína, litio, isoniazida, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), bupropión y ciclosporina, dado que son fármacos o tóxicos que disminuyen el umbral convulsivo. Se han descrito casos de estatus epiléptico refractario y mortal tras la administración de flumazenil.

Estado epiléptico en contexto de privación de baclofeno

El baclofeno es un agonista del receptor GABA_B que se utiliza como relajante muscular y puede administrarse por vía oral y también en perfusión continua intratecal. Su administración intratecal se emplea para tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple y otras enfermedades que afectan a la médula espinal.



La supresión brusca de baclofeno puede producir desde hipertermia, hipertensión, delirium, fallo respiratorio, crisis comiciales, hipertonía generalizada, estado epiléptico e inestabilidad hemodinámica. Se trata de una situación por tanto grave y que puede ser mortal; puede simular un síndrome serotoninérgico.

Debe tratarse con diazepam intravenoso; se puede asociar a ciproheptadina oral.

Estado epiléptico en contexto de retirada de barbitúricos

La retirada de barbitúricos, aunque sea lenta, es una causa de crisis en pacientes epilépticos incluso controlados y libres de crisis durante años. Por eso, se recomienda la retirada lenta o ultralenta en meses.

Tabla 8.9-9. Características del síndrome <i>subacute encephalopathy with seizures in chronic alcoholism</i>		
Características clínicas	Características de EEG	Características de neuroimagen
Adultos alcohólicos crónicos	Asimetrías en actividad de fondo	Patología vascular multifocal en diferentes fases (aguda, crónica)
Focalidad neurológica aguda: hemiparesia, hemianopsia	Actividad delta focal	Infartos en territorios frontera
Crisis parciales simples motoras con o sin generalización secundaria	Presencia de descargas lateralizadas periódicas	Aumento de señal (T2, FLAIR) cortical, alteración en la difusión
Déficit poscrítico muy prolongado		Captación de contraste leptomenígeo y parenquimatoso
Buena respuesta a tratamiento antiepiléptico		
Recurrencia con retirada de FAE o consumo de alcohol		

EEG: electroencefalograma; FAE: fármaco antiepiléptico; FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*

Estado epiléptico en el contexto de toxicidad aguda a fármacos: toxicidad por antibióticos: cefalosporinas, toxicidad de inmunosupresores

Las cefalosporinas se han asociado con alteraciones neurológicas, principalmente cefalea y mareo, déficit atencional, encefalopatía, pero también con crisis epilépticas de todo tipo e incluso EENC. Se ha descrito prácticamente con todas las cefalosporinas. La mayoría de los casos publicados se han descrito en pacientes con insuficiencia renal.

Se han propuesto diversos mecanismos por lo que las cefalosporinas pueden inducir crisis especialmente en situación de insuficiencia renal. La insuficiencia renal provoca un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, aumentando la concentración de la cefalosporina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las cefalosporinas podrían tener un antagonismo competitivo con el GABA, dado que parece que una porción del antibiótico es parecida a un antagonista del GABA (bicuculina). Esto produciría una disminución de la liberación de GABA y aumento de la liberación de glutamato además de liberación de endotoxinas, citocinas y factor de necrosis tumoral alfa.

Existe controversia actualmente sobre si las cefalosporinas producirían una encefalopatía con un patrón EEG de ondas trifásicas (v. **Caso clínico 3**) o un EENC.



Las cefalosporinas son antagonistas competitivas del receptor GABA.

El tratamiento el EENC asociado a cefalosporinas sería la retirada de la cefalosporina y la corrección de la función renal. Para retirar la cefalosporina puede ser necesaria la hemodiálisis, además de administrar fármacos antiepilépticos intravenosos. Estos pacientes acostumbran a tener buena respuesta tras 24-48 horas, por lo que debería esperarse este período de tiempo antes de plantearse sedación e ingreso en una unidad de terapia intensiva.

Estado epiléptico en contexto de trastornos iónicos/metabólicos



Las crisis epilépticas forman parte de las manifestaciones neurológicas de los trastornos iónicos; los que más frecuentemente se asocian a crisis son **hiponatremia grave, hipocalcemia grave, hipomagnesemia grave e hipofosfatemia grave**.

La hipernatremia y la hipercalcemia pueden ser causantes de crisis, pero en menor medida. En el caso de la hipernatremia, se relaciona con aparición de crisis en casos de instauración brusca (en minutos u horas) o de corrección inadecuada.

No suelen relacionarse con crisis las alteraciones leves/moderadas o crónicas de electrolitos ni tampoco las alteraciones del potasio.

Es común la presencia de crisis en contexto de encefalopatía (cursa en forma de lentitud, debilidad, apatía). Los pacientes más susceptibles son los niños con cuadros gastrointestinales febriles y los ancianos polimedcados.

Estado epiléptico de causa no conocida: new onset refractory status epilepticus y síndrome fever infection-related epilepsy

La ILAE define como NORSE como una forma de presentación clínica en un paciente sin historia de epilepsia o de enfermedad neurológica relevante que debuta con un estado epiléptico refractario *de novo* sin una causa estructural, tóxica o metabólica.

Por otra parte, define el *fever infection-related epilepsy syndrome* (FIRES) como una subcategoría de NORSE aplicable a todas las edades que ha sido precedido por un proceso febril infeccioso que se ha producido entre 2 semanas y 24 horas del inicio del estado epiléptico.

Causas infrecuentes de estado epiléptico

En la **Tabla 8.9-10** se enumeran de forma no exhaustiva las pruebas complementarias a solicitar ante un estado epiléptico en el que se haya realizado TC, resonancia magnética (RM), analítica general con tóxicos y estudio de LCR sin hallarse una causa.

El diagnóstico etiológico del estado epiléptico debe realizarse siempre de la forma más precoz posible, a la vez que su tratamiento. En muchos casos, el tratamiento etiológico será más eficaz que el tratamiento con fármacos antiepilépticos o con anestésicos.

DIAGNÓSTICO

Como ya se ha comentado, hasta un 40 % de los pacientes con un estado epiléptico de causa no conocida tendrán una etiología inflamatoria, por lo que se recomienda en estos pacientes iniciar tratamiento inmunomodulador (v. **Fig. 8.9-7**).

Se debe sospechar que un paciente que ha sufrido una crisis tónico-clónica generalizada sigue en estado epiléptico si presenta focalidad neurológica mantenida en forma de desviación oculocefálica o clonías en una zona del cuerpo o en un hemicuerpo o continúa realizando automatismos oromandibulares o una o ambas extremidades siguen claramente tónicas. Todos estos síntomas se han agrupado en una escala denominada escala ADAN. Ésta es una escala para implementarse en el ámbito prehospitalario, y en caso de puntuaciones superiores a 2, sospechar estado epiléptico y activar el «código crisis» (v. **Tabla 8.9-11**).

Tabla 8.9-10. Pruebas que hay que realizar para el diagnóstico de un estado epiléptico de causa no conocida

Etiología	Pruebas que realizar (no es exhaustivo)
Infecciosa	Estudio para VHS tipo I, VHS tipo II, VZV, VEB, VHH-6, enterovirus, adenovirus, gripe A, B, paramixovirus (virus del sarampión), virus de la varicela, panencefalitis esclerosante subaguda, <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , VIH, lúes (RPR-VDRL), serología de Lyme, CMV, virus JC, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , toxoplasma, <i>Ehrlichia</i> , criptococo, <i>Coxiella burnetti</i> (fiebre Q), <i>Bartonella</i> , hongos (cultivo), 14.3.3 (priones), <i>Francisella tularensis</i> , protozoos (<i>Babesia</i>), <i>Plasmodium falciparum</i> , mucormicosis, paragonimiasis
Tóxicos	Benzodiacepinas, anfetaminas, cocaína, LSD, heroína, éxtasis, metales pesados, marihuana (privación de), alcohol (privación de)
Fármacos	Supresión de FAE, introducción de FAE (empeoramiento paradójico), cefalosporinas, isoniazida, metronidazol, fármacos antimalaria, antidepresivos, antipsicóticos, inmunosupresores, interferones
Neoplásica	TC/RM craneal, TC de tórax-abdomen, PET de cuerpo entero, citología de LCR, ecografía abdominal, ecografía testicular
Paraneoplásica	Anticuerpos onconeuronales (anti-HU, Ma2, CV2/CRMP5, antianfifisina). Algunos anticuerpos antineuronales (anticomplejo canales de potasio, anti-CASPR2, LGI1), anti-NMDA, anti-GABA _B R, AMPAR, glicina, DPPX, GAD
Autoinmunitaria	ANAS, anti-ADN, ENAS (Ro, LA, Scl-70), ANCAS, anticuerpos antitiroideos, factor reumatoide, antifosfolípidos (IgG, IgM), antibeta-2-glucoproteína (IgG, IgM), estudio de celiaquía, proteína C-reactiva, ECA en suero. Anticuerpos antineuronales (LGI1, CASPR2, AMPA, NMDA, GABA _B R, GAD)
Metabólica	Anoxia, electrolitos (Ca ⁺⁺ , Mg), función renal, hepática, amonio, vitamina B12, fólido, función tiroidea, lactato y piruvato, estudio de porfiria, cobre, ceruloplasmina
Traumatismo	Secuencias de susceptibilidad magnética en RM craneal, tractografía (lesión axonal difusa)
Metabolopatías genéticas	Lactato y piruvato en sangre y LCR, determinación aminoácidos en sangre y orina, ácidos grasos de cadena larga, enfermedades lisosomales, estudio de alteración de enzimas de la cadena respiratoria
Mitocondrial	Biopsia de músculo, piel, estudio genético de MELAS, MERFF, POLG, síndrome de Leigh, síndrome de Alpers
Vascular	Ictus isquémico/hemorragico, HSA, hematoma subdural, descartar trombosis de seno, vasculitis (arteriografía)
Genética	Epilepsias mioclónicas progresivas
Otras	Biopsia de meninges, córtex, sustancia blanca

ANAS: anticuerpos extraíbles del núcleo; CV2: también llamados anticuerpos CRMP5; ADN: ácido desoxirribonucleico; AMPAR: receptor AMPA del glutamate; ANCAS: Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo; Ca⁺⁺: calcio; CMV: citomegalovirus; CRMP5: anticuerpos contra la proteína mediadora de respuesta a la colapsina 5; DPPX: anticuerpos dipeptidil-peptidasa 6; ECA: enzima convertora de la angiotensina; ENAS: enzimas extraíbles del núcleo; FAE: fármaco antiepileptico; GABA_BR: anticuerpos contra el receptor GABAB; GAD: anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico; HSA: hemorragia subaracnoidea; HU: anticuerpos intracelulares contraantígenos neuronales y tumorales; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; JC: virus JC; LA: anti-Sjögren's syndrome related antigen A; LCR: líquido cefalorraquídeo; LSD: ácido dietilamídico lisérgico; Ma2: anticuerpos onconeuronales contra la proteína Ma2; MELAS: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke-like; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras ragged red; Mg: magnesio; NMDA: N-metil-D-aspartato; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH: virus herpes humano; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VZV: virus de la varicela-zóster; POLG: DNA polymerase gamma gene; Ro: subtipo de ENA; RPR-VDRL: Reagína plasmática rápida /Pruebas del laboratorio de investigación de enfermedades venéreas; Scl-70: anticuerpos anti-topoisomerasa 1; BRV: brivaracetam; LCM: lacosamida; LZP: lorazepam.

Electroencefalograma, criterios diagnósticos de Salzburgo para estado epiléptico no convulsivo

El diagnóstico del estado epiléptico con síntomas motores prominentes es clínico, mientras que el diagnóstico del EENC o sin síntomas motores prominentes es electroclínico, es decir, requiere de un EEG compatible. Hoy día, tener un EEG compatible significa que cumple los criterios diagnósticos de los criterios de Salzburgo (v. [Tabla 8.9-12](#)).

Los criterios de Salzburgo se han desarrollado analizando registros EEG de 30 minutos. Registros de 30-60 minutos tienen una sensibilidad en la identificación de crisis no convulsivas del 45-58 %. Registros de electroencefalograma continuo (EEGc) de 24 horas tienen una sensibilidad del 80-90 %. Pero si en el registro inicial (primeras 2 horas) no existen alteraciones epileptiformes, la probabilidad de presentar crisis es menor al 5 % en las próximas 72 horas.



Según los criterios de Salzburgo, un EEG puede ser informado como EENC definido, posible o registro no compatible.

Los criterios de Salzburgo, además de tener en cuenta el registro del paciente basal, también evalúan el registro tras la administración de una benzodiacepina.

En los casos en que el diagnóstico por EEG sea de EENC posible o incluso con registros no compatibles pero con alta sospecha clínica, deberá solicitarse una prueba de neuroimagen.

Aumenta la sensibilidad del EEG para el diagnóstico de EENC el evaluar las modificaciones del registro tras administración de una BZD y el aumentar el tiempo de registro a 2 horas.

EENC focales como el estado epiléptico afásico u otros en los que el foco está en regiones basales cerebrales o mediales pueden tener un EEG de superficie con hallazgos no compatibles.

Pruebas de neuroimagen que se basan en la perfusión cerebral

Tomografía computarizada de perfusión cerebral

La TC de perfusión cerebral (v. **Fig. 8.9-5**) está disponible en la mayoría de los servicios de urgencias, pero requiere de posprocesado. Su adquisición es muy rápida, pero debe emplearse contraste que puede ser nefrotóxico y existe posibilidad de alergia. Se valoran los siguientes parámetros: región cerebral *blood flow* (rCBF), región cerebral *blood volume* (rCBV), *mean transit time* (MTT) y *time to peak* (TTP). En la zona del foco epiléptico es esperable encontrar rCBF y rCBV aumentadas con MTT y tiempo hasta flujo máximo (Tmax) disminuidos. Tiene una sensibilidad del alrededor del 80 % y una especificidad para diferenciar entre estado epiléptico o estado poscrítico del 90-100 %.

Tomografía por emisión de fotón único cerebral

El trazador de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cerebral (v. **Fig. 8.9-6**) tarda 1-3 minutos en fijarse a nivel cerebral en la zona del foco epiléptico, quedando fijo después durante horas. Ello permite que pueda ser inyectado a pie de cama del paciente y con monitorización EEG. Su sensibilidad en el diagnóstico de estado epiléptico es del 80 %, con una especificidad entre el 80-90 %. Su lectura puede ser cualitativa, pero también pueden hacerse estudios cuantitativos; se llega a conocer en cada región cerebral el porcentaje de incremento en la perfusión cerebral respecto a una región conocida o respecto a una base de datos de controles sanos.

La SPECT puede repetirse pasadas 24 horas, lo que la hace una buena herramienta para valorar la evolución.

Resonancia magnética craneal

Se cree que las secuencias de perfusión son las primeras que van a mostrar hiperperfusión en la zona del foco epiléptico en un paciente que sufre un estado epiléptico y va a necesitarse más tiempo para que aparezcan alteraciones en difusión y en *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR). Una RM que incluya secuencias de difusión y FLAIR va a tener una sensibilidad del 73 % para el diagnóstico del estado epiléptico, mientras que si asocia secuencias de perfusión, la sensibilidad aumenta

Tabla 8.9-11. Escala ADAN (riesgo de estado epiléptico tras una crisis tónico-clónica generalizada)

	Puntuación
Alteración del habla	1
Desviación ocular	1
Presencia de automatismos	1
Hemiparesia	1
Estupor o coma	1
Dos crisis tónico-clónicas generalizadas	1
Más de dos crisis tónico-clónicas generalizadas	2

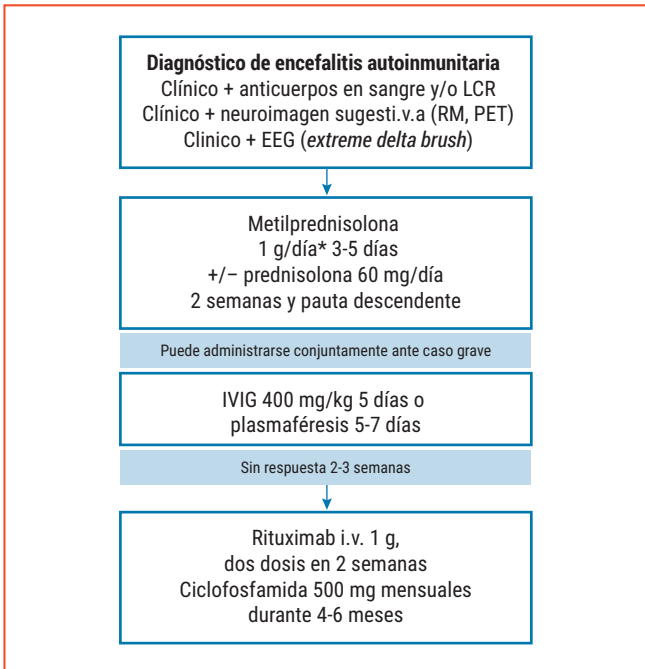


Figura 8.9-7. Protocolo de tratamiento inmunomodulador en pacientes con *new onset refractory status epilepticus* o en pacientes con estado epiléptico de causa inflamatoria (inmunomediada). * Debe instaurarse de la forma más precoz posible. En encefalitis asociada a LG1, el tratamiento precoz (cuando sólo hay crisis FBD) previene afectación y lesión del sistema límbico. EEG: electroencefalograma; FBD: *fachibbraquio dystonic seizures*; i.v.: vía intravenosa; IVIG: inmunoglobulinas endovenosas; LCR: líquido cefalorraquídeo; LG1: leucine-rich glioma-inactivated 1; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.

Tabla 8.9-12. Criterios diagnósticos de consenso de Salzburgo para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico sin síntomas motores prominentes focal con coma

EENC definido
1. Descargas epileptiformes > 2,5 Hz
2. Descargas epileptiformes < 2,5 Hz o RDA de 0,5-4 Hz pero además se deben cumplir uno de los siguientes criterios menores
2.1 Evolución espacial y temporal: inicio con incremento, cambios en el patrón o final con decremento. Siguiendo criterios de la ACNS, la evolución se define como al menos dos cambios consecutivos en la misma dirección de como mínimo 0,5 Hz o dos cambios consecutivos en morfología o dos cambios consecutivos en localización en dos electrodos vecinos
2.2 Signos clínicos sutiles sugestivos de comicialidad: clonías periorales, periorbitales o en extremidades
2.3 Mejoría clínica y eléctrica después de la administración de un FAE i.v. La mejoría EEG sería normalización o persistencia de la actividad descargas epileptiformes o RDA en el 1-9 % de una época
EENC posible
1. Descargas epileptiformes < 2,5 Hz o RDA < 4 Hz y además
1.1 Mejoría EEG postadministración de un FAE i.v. sin mejoría clínica
1.2 Fluctuación: la ACNS define como fluctuación al menos tres cambios separados como máximo 1 minuto cada uno en localización, morfología o frecuencia. Se considera una frecuencia mínima 0,5 Hz
Dosis de carga de FAE quea administrar en caso de EEG con descargas epileptiformes < 2,5 Hz o RDA < 4 Hz: clonazepam (Rivotril 1 mg: 1 ampolla) o midazolam (10 mg, ampollas de 5 mg o ampollas de 15 mg). Si por la situación del paciente (coma, estupor) se considera que no se puede administrar una benzodiacepina, se administrará valproato 30 mg/kg en bolo para pasar en 15 minutos (ampollas de 400 mg) y se evaluará su eficacia en 30 minutos. En caso de no poderse administrar ningún fármaco, se considerará EEG no concluyente y se solicitará una prueba de perfusión cerebral (TC de perfusión o SPECT) especificando que la sospecha diagnóstica es EENC. En caso de dudas sobre si hi hay mejoría clínica o EEG postadministración de un FAE i.v., se solicitará una prueba de perfusión cerebral.

ACNS: American Clinical Neurophysiology Society; EEG: electroencefalograma; EENC: estado epiléptico no convulsivo; FAE: fármaco antiepiléptico; i.v.: vía intravenosa; RDA: actividad delta rítmica; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

al 100 %. En algunos pacientes, la secuencia de perfusión puede ser patológica y el resto de las secuencias normales. En pacientes afectos de un estado epiléptico, van a encontrarse alteraciones en la zona del foco epiléptico y también en regiones que forman parte de la misma red cerebral; son frecuentes alteraciones en hipocampo, sistema límbico, núcleo pulvinar del tálamo, cuerpo calloso, cerebelo contralateral e ínsula, y en EER pueden observarse alteraciones en región subinsular en lo que se ha denominado signo del claustro.

La RM cerebral es útil en el diagnóstico de estado epiléptico y también en diagnóstico de su etiología. Un protocolo de RM cerebral para estado epiléptico debe incluir secuencias T2 y FLAIR o T2 tridimensional (3D) con cortes de 1 mm que puedan reconstruirse axial, coronal o transversalmente, difusión, perfusión, secuencias *fast field echo* (FFE) y, en algunos casos, secuencias con contraste.



El signo del claustro se ha descrito en pacientes con EER y FIRES, implica mal pronóstico, con elevado porcentaje de pacientes que desarrollaran epilepsia farmacorresistente, y se sugiere que podría tener una etiología inmunomediada, aunque no se ha hallado ningún anticuerpo asociado.

Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa cerebral

La tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral es una prueba que evalúa el metabolismo de glucosa de varias regiones cerebrales. Por tanto, no es una prueba que evalúe

la perfusión cerebral. En el estado epiléptico se ha observado, aparte de aumento de perfusión, incremento de metabolismo cerebral, por lo que la PET también es útil en el diagnóstico del estado epiléptico; tiene una sensibilidad del 60-70 %. Se han descrito además varios patrones: patrón de hipermetabolismo focal, patrón región y difuso.

La PET podría ser también muy útil en el diagnóstico de diversos tipos de encefalitis autoinmunitarias.

TRATAMIENTO

En la **Figura 8.9-8** se muestra un algoritmo de tratamiento.

Medidas generales

Debe derivarse al paciente desde triaje a un box que disponga de monitorización, toma de oxígeno y aspiración. Hay que asegurar constantes vitales, iniciar monitorización con electrocardiograma (ECG), saturación de oxígeno y presión arterial, determinar glucemia capilar, iniciar tratamiento precoz anticonvulsivo antes de tener vía periférica en caso de EEC y tratar las complicaciones y la causa. Paralelamente, hay que reinterrogar para conseguir historia clínica completa y hora de inicio, hora de activación, hora de primer tratamiento, así como posibles causas desencadenantes, exploración neurológica y física completa, escala ADAN y *Status Epilepticus Severity Score* (STEES) (v. apartado sobre el pronóstico para las escalas). Véase también el algoritmo de la **Figura 8.9-9**.

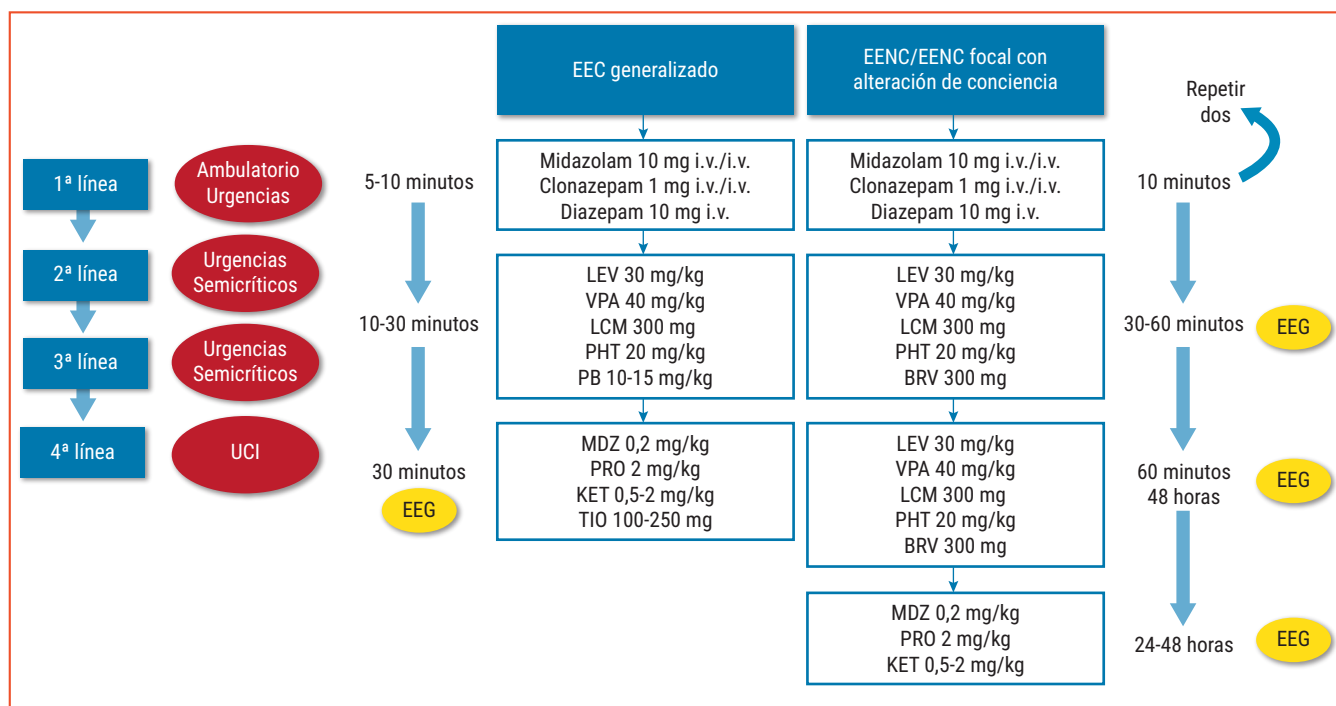


Figura 8.9-8. Tratamiento farmacológico del estado epiléptico.

EEG: electroencefalograma; EENC: estado epiléptico no convulsivo; i.v.: vía intravenosa; KET: ketamina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; MDZ: midazolam; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRO: Propofol; TIO:

Fármacos de primera línea

Tanto los resultados de los ensayos clínicos como las principales guías de práctica clínica (GPC) aconsejan iniciar el tratamiento de los estado epiléptico y en especial los EEC con BZD, intravenosas o intramusculares.



Sus efectos adversos principales son la sedación y la depresión respiratoria, aunque siempre en menor cuantía que la producida por la prolongación del estado epiléptico convulsivo. Las BZD controlan el estado epiléptico inicial en un 65-73 % de los casos.

En el medio extrahospitalario, o por dificultades técnicas en canalizar una vía venosa, han demostrado su eficacia el diazepam (DZP) rectal o el midazolam (MDZ) intramuscular y por mucosas, similar a la administración intravenosa de otras BZD. En la **Tabla 8.9-13** se describen los modos de administración y farmacocinética de las principales BZD empleadas en este estadio.

Fármacos de segunda línea

En el caso de no controlar con BZD el estado epiléptico inicial, deben emplearse fármacos antiepilépticos (FAE) por vía intravenosa. Su elección está basada en pocos estudios aleatorizados prospectivos comparativos, estudios observacionales o series de casos o bases de datos retrospectivos. A partir de esta evidencia científica, se han realizado las recomendaciones de

las principales GPC. Queda por tanto limitado a los FAE con presentación parenteral y sin que puedan establecerse hasta el momento diferencias significativas en cuanto a su eficacia, a la espera de resultados de estudios prospectivos multicéntricos, puestos en marcha. Sin embargo, un estudio reciente a nivel extrahospitalario en Francia no ha evidenciado eficacia del levetiracetam como fármaco de segunda línea respecto a las benzodiacepinas (clonazepam) solas.

En la **Tabla 8.9-14** se describen las pautas de administración inicial y de mantenimiento, farmacocinética y principales efectos adversos de los FAE empleados en este estadio. Las dosis de los FAE que administrar deben ser adecuadas a su peso. Dosis inadecuadas de BZD o de FAE por vía intravenosa son un motivo importante de fallo del tratamiento. En caso de control con un FAE, éste no debe suspenderse bruscamente por la posibilidad de reaparición de estado epiléptico o crisis por abstinencia, y deben prolongarse en el caso de que la causa lo requiera. Si el FAE no es eficaz en caso de EEC, se planeará sedación en un plazo de 30-60 minutos desde el inicio del cuadro clínico. En EENC existe controversia sobre si es adecuada o no sedación, dada la morbilidad de este tratamiento. La mayoría de las guías recomiendan administrar un nuevo FAE por vía intravenosa o varios de forma secuencial, pero no esperar más de 24-48 horas a iniciar sedación en caso de fracaso.



El EER se define como la continuación de las crisis después del empleo de los fármacos de primera línea (BZD) y segunda línea (FAE).

Tabla 8.9-13. Pautas de administración de benzodiacepinas en el estado epiléptico inicial					
BZD	Vía de administración	Adultos ¹ Dosis inicial	Velocidad máxima de administración	Tiempo de control de las crisis epilépticas	Duración-efecto
CZP	Bolo i.v.	1-2 mg	0,5 mg/min	3-10 min	12 horas
DZP	Bolo i.v.	5-10 mg	5 mg/min	1-3 min	10-30 min
	Rectal	10-20 mg	--		
MDZ	Bolo i.v. o i.m. (preferible i.m.)	10 mg	2- 4 mg/min	1-1,5 min	10-30 min
	Nasal Bucal	5-10 mg	--	---	

1 En ancianos o con peso < 50 kg, utilizar dosis inferior. Puede repetirse la misma dosis intravenosa a los 10 minutos si la primera no ha sido eficaz. DZP y MDZ, por su alta liposolubilidad, presentan un mayor volumen de distribución y una vida media en tejido cerebral menor que CZP y LZP y por ello una menor duración del efecto. BZD: benzodiacepina; CZP: clonazepam; DZP: diazepam; LZP: lorazepam; MDZ: midazolam.

Tratamiento del estado epiléptico refractario

Su incidencia oscila entre el 9-43 %. El EER tiene una mortalidad entre 16-48 %, con secuelas neurológicas en un 70 % de los pacientes. En caso de pacientes con un estado epiléptico convulsivo, en este punto de tratamiento se recomienda pasar a la inducción del coma anestésico, por

lo que se requerirá ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) para ventilación mecánica y soporte vital avanzado. En la **Tabla 8.9-15** se describen las pautas de administración y farmacocinética de los fármacos anestésicos en los EER, según las principales GPC.

Para monitorizar la profundidad del coma, el uso de EEGc es hoy día la técnica de elección. Tres son los patro-

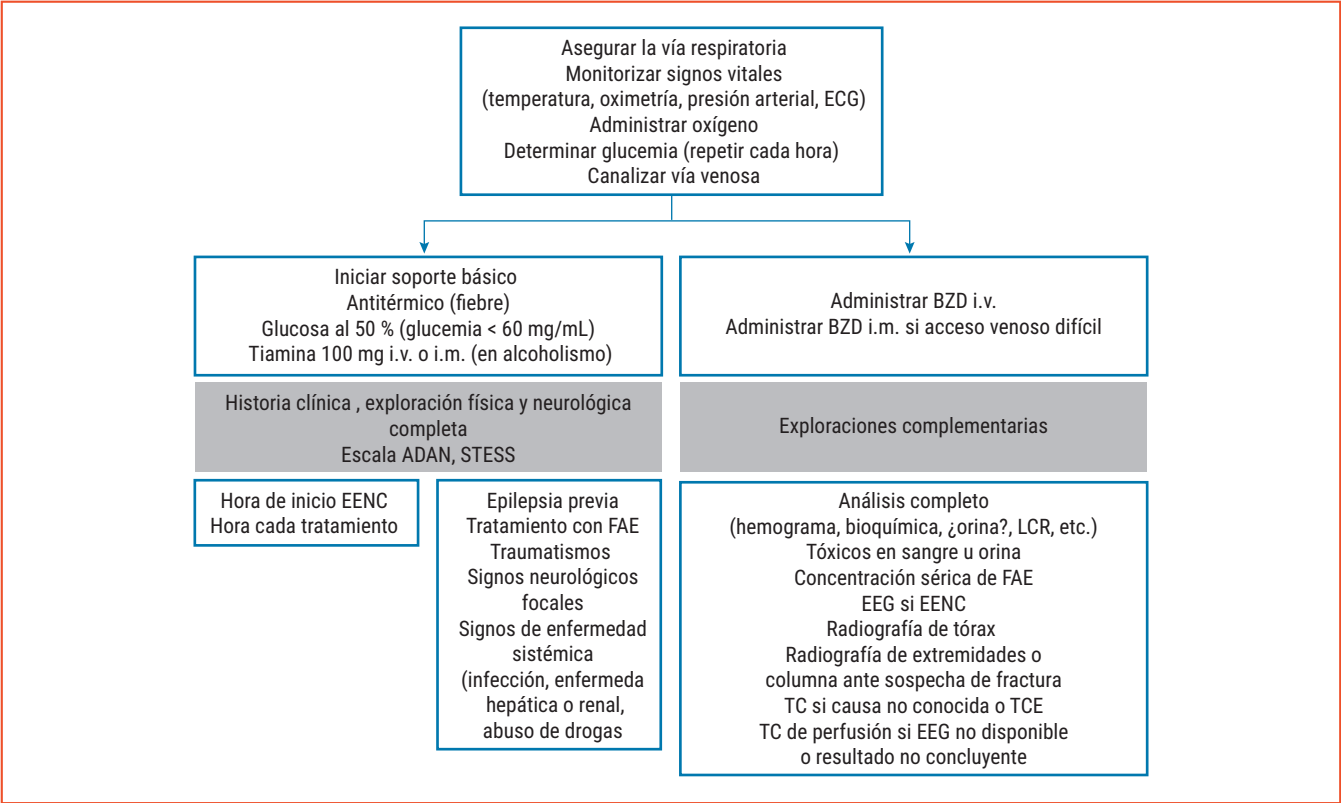


Figura 8.9-9. Medidas generales en el tratamiento del estado epiléptico inicial. BZD: benzodiacepina; ECG: electrocardiograma; EEG: electroencefalograma; EENC: estado epiléptico no convulsivo; FAE: fármaco antiepileptico; i.m.: intramuscular; i.v.: vía intravenosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; STESS: Status Epilepticus Severity Score; TC: tomografía computarizada; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 8.9-14. Fármacos antiepilépticos intravenosos para el tratamiento del estado epiléptico tras fallo de benzodiacepinas					
FAE	Dosis inicial	Tiempo de control de las crisis epilépticas	Dosis de mantenimiento	Concentración de FAE en estado epiléptico	Efectos adversos principales
PHT*	15-20 mg/kg (50 mg/min)	10-30 min	4-6 mg/kg/día (12 horas tras dosis inicial)	15-30 µg/mL	Hipotensión Arritmia cardíaca Síndrome del guante morado (por extravasación e isquemia arterial)
VPA	25-45 mg/kg (4-6 mg/kg/min)	10-15 min	0,5-1 mg/kg/hora (1/2 horas tras dosis inicial)	50-150 µg/mL	Encefalopatía grave si hiperamoniemia o enfermedad mitocondrial
PB	10-15 mg/kg (50 mg/min)	20-30 min	2-4 mg/kg/día (12-24 horas tras dosis inicial)	15-40 µg/mL	Hipotensión Sedación Depresión respiratoria
LEV	30-60 mg/kg 1.000/4.000 mg/bolo	15 Min	20-30 mg/kg/24 horas (a las 12 horas de dosis inicial)	Desconocido	Leve sedación
LCM	200-400 mg (5-10 min)	15 min	200 mg/12 horas (a las 12 horas de dosis inicial)	Desconocido	Arritmia cardíaca
BRV	200-300 mg	15 min	100 mg/12 horas	Desconocido	

BRV: brivaracetam; FAE: fármaco antiepiléptico; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LZP: lorazepan; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; VPA: valproato.

Tabla 8.9-15. Pautas de administración y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos en los estados epilépticos refractarios				
Fármaco	Dosis inicial	Ritmo de infusión	Dosis de mantenimiento	Concentración en estado epiléptico
Midazolam	0,2-0,3 mg/kg en bolo	4 mg /1 min	0,05-0,4 mg/kg/hora	0,2-1 µg/mL
Propofol	2-5 mg/kg en bolo	30-60 segundos	5-10 mg/kg/hora	-----
Tiopental	100-250 mg en bolo	30 segundos	3-5 mg/kg/hora	25-50 µg/mL
Ketamina	0,5-2 mg/kg	60 segundos	0,5-7 mg/kg/hora	---

Duración del coma anestésico: 24-48 horas. Dosis orientativas, dosis reales según monitorización videoelectroencefalográfica continua.

nes de sedación que se consideran correctos, sin que ningún estudio haya demostrado que un patrón sea superior al resto: 1) patrón supresión de las crisis y de la actividad epileptiforme; 2) patrón paroxismo-supresión, y 3) patrón supresión total.

Cuando no se pueda disponer de monitorización EEGc, se puede usar en su defecto el *bispectral index* (BIS); sabemos que unos patrones de BIS < 20 con una tasa de supresión > 50 (idealmente entre 71-75) son equivalentes a un EEG con patrón salva-supresión con 3-5 salvas por minuto. El patrón adecuado debe mantenerse estable 24-48 horas y hay que proceder a retirar la sedación lentamente (20 % de dosis cada 6-8 horas). El patrón de sedación que se obtiene con la ketamina es diferente y es muy parecido al patrón

extreme-delta brush que se observa en pacientes afectados de encefalitis por anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR).

Actualmente se aconseja iniciar el coma farmacológico con propofol sin sobrepasar las dosis indicadas para evitar el síndrome de infusión de propofol y, en caso necesario, combinar con midazolam o con ketamina para conseguir la profundidad de sedación adecuada. Los barbitúricos son los anestésicos con mayor eficacia para el control del EER, pero también con mayores efectos adversos (inestabilidad hemodinámica, aumento riesgo de infecciones, tiempo de vida media muy largo, etc.), por lo que se reservan para el fallo de primer tratamiento anestésico.

PRONÓSTICO

Como ya se ha comentado, la mortalidad global del estado epiléptico se sitúa entre el 20 % y el 30 %; son factores que condicionan el pronóstico la edad del paciente, la etiología y el tipo de estado epiléptico. La etiología con peor pronóstico es la encefalopatía hipóxico-isquémica. Estos factores pronósticos se han agrupado en una escala que se denomina STESS (Tabla 8.9-16). Actualmente, a esta escala se le ha añadido

el ranking basal del paciente en lo que se ha venido en llamar modified Status Epilepticus Severity Score (mSTESS).

La STESS indica el pronóstico del estado epiléptico al ingreso y se compone de factores no modificables.



Tanto el tiempo desde el debut del estado epiléptico hasta la administración del primer fármaco, el tiempo hasta el control de los síntomas y la duración total del cuadro clínico son factores que empeoran el pronóstico.

Tabla 8.9-16. Escala de gravedad Status Epilepticus Severity Score		
Conciencia	Normal/somnolencia	0
	Estupor/coma	1
Tipo de crisis	Ausencia, mioclónica, focal	0
	Tónico-clónica generalizada	1
	Estado epiléptico no convulsivo en coma	2
Edad	< 65 años	0
	> 65 años	2
Antecedente previo de epilepsia	Sí	0
	No o desconocida	1

Puntuación favorable: 0-2. Puntuación más desfavorable ≥ 4.

★ CONCLUSIONES

- El Estado epiléptico es una urgencia médica y neurológica con elevada morbilidad.
- Condicionan su pronóstico la edad del paciente, la etiología, el tipo de estado epiléptico y la rapidez en la que se instaure un tratamiento inicial y se acabe controlando el estado epiléptico.
- Se debe sospechar que un paciente sufre un Estado epiléptico si presenta focalidad neurológica tras una crisis tónico-clónica generalizada, si presenta focalidad neurológica aguda sin signos de isquemia cerebral aguda o si presenta un cuadro confusional con signos neurológicos focales.
- Sufrir un Estado epiléptico en el contexto de cualquier daño cerebral agudo (por ejemplo, un ictus) empeora su pronóstico y aumenta su morbilidad.
- El estado epiléptico sin síntomas motores prominentes focales con alteración de conciencia tiene un diagnóstico electroclínico. Se requiere de un EEG urgente que en algunas ocasiones llega a un resultado no concluyente de estado epiléptico posible.
- Un EEG no compatible con el diagnóstico de estado epiléptico no descarta que el paciente sufra un estado epiléptico, especialmente en el estado epiléptico afásico.
- El tratamiento del estado epiléptico tiene dos partes, un tratamiento general con medidas de soporte generales y uso de fármacos antiepilépticos y anestésicos, y un tratamiento etiológico específico. Este tratamiento específico es más eficaz en el control del estado epiléptico que el tratamiento general con fármacos antiepilépticos.
- La adherencia a un protocolo de tratamiento, utilizando los FAE a dosis adecuadas y en tiempos adecuados, mejora la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, de la Peña P, Molins A, García-Morales I et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):60-4.

Alvarez V, Drislane FW, Westover MB, Dworetzky BA, Lee JW. Characteristics and role in outcome prediction of continuous EEG after status epilepticus: a prospective observational cohort. *Epilepsia*. 2015;56(6):933-41.

Alvarez V, Rossetti AO. Monotherapy or polytherapy for first-line treatment of SE? *J Clin Neurophysiol*. 2016;33:14-7.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*. 1988 Sep;38(9):1407-10.

Armangué T, Leypoldt F, Dalmau J. Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:361-8.

Arnoldus EPJ, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol*. 1995;38(4):697.

Basha M, Alqallaf A, Shah A. Drug-induced EEG pattern predicts effectiveness of ketamine in treating refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:44-8.

Bateman BT, Claassen J, Willey JZ, Hirsch LJ, Mayer SA, Sacco RL et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):187-93.

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D, Malmgren K, Sander J et al. Recommendations for definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5.

Bejr-Kasem H, Sala-Padró J, Toledo M, Santamarina E, Sarria S, Gonzalez-Cuevas M et al. Epilepsia partialis continua: aetiology, semiology and prognosis in a Spanish adult cohort. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1;18(4):391-8.

Belcastro V, Vidale S, Gorgone G. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol*. 2014;261:2136-42.

Bentes C, Martins H, Peralta AR. Post-stroke seizures are clinically underesti-

Módulo 8: Epilepsia

Tema 9: Estado epiléptico

- mated. *J Neurol*. 2017;264:1978-85.
- Berendsen S, VarKila M, Kroonen J, Seute T, Snijders TJ, Kauw F et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):700-6.
- Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology*. 2004;63:S40-S48.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):557-63.
- Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, Fountain N, Jones E, Lowenstein D, Shinnar S, Silbergleit R, Treiman D, Trinka E, Kapur J. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6(0 6):89-92.
- Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2015;49:325-36.
- Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol*. 2009;8:1019-30.
- Capparelli FJ, Díaz MF, Hlavnicka A, Wainsztein NA, Leiguarda R, Del Castillo ME. Cefepime- and cefixime induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology*. 2005;65:1840.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002 Feb;43(2):146-53.
- Costelo DJ, Kilbride R. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults- infectious or not. *J Neurol Sci*. 2009;277:26-31.
- Choi H, Pack A, Elkind M, Longstrete WT, Ton T, Onchiri F. Predictors of incident epilepsy in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2017;88:870-7.
- Donaire A, Carreño M, Agudo R, Delgado P, Bargallo N, Setoain X et al. Presurgical evaluation in refractory epilepsy secondary to meningitis or encephalitis: bilateral memory deficits often preclude surgery. *Epileptic Disord*. 2009;9:127-33.
- Dong C, Sriram S, Delbeke D, Al-Kaylani M, Arain AM, Singh P et al. Aphasie or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. *Epilepsia*. 2009;50(2):251-5.
- Elia M. Myoclonic status in noneprogressive encephalopathies. An update. *Epilepsia*. 2009;50(suppl. 5):41-4.
- Fanella M, Carni M, Morano A, Albini M, Lapenta L, Casciato S et al. Behavioral and movement disorders due to long-lasting myoclonic status epilepticus misdiagnosed as ADHD in a patient with juvenile myoclonic epilepsy: electroclinical findings and related hemodynamic changes. *Clin EEG Neurosci*. 2016;47:56-60.
- Fernandez-Torre JL, Hernández-Hernández MA. Utility of bilateral bispectral index (BIS) monitoring in a comatose patient with focal nonconvulsive status epilepticus. *Seizure*. 2012;21:61-4.
- Fernández-Torre JL, Kaplan PW. Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics (SESA syndrome) revisited. *Seizure*. 2014;23:393-6.
- Fernández-Torre JL, Martínez-Martínez M, González-Rato J, Maestro I, Alonso I, Rodrigo E, Horcajada JP. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus: clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia*. 2005 Sep;46(9):1550-2.
- Ficha técnica de baclofeno. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/72100/FT_72100.pdf.
- Fountain NB, Fugate JE. Refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82:650-1.
- Gallmetzer P, Leutmezer F, Serles W, Assem-Hilger E, Spatt J, Baumgartner C. Postictal paresis in focal epilepsies-incidence, duration, and causes: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004;62:2160-4.
- Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1498-503.
- 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 Jan-Feb;16(1):48-61.
- González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M et al. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(7):1317-24.
- González-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 Oct;23(10):1534-40.
- Grill MF, Maganti R. Cephalosporin induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1843-50.
- Grott de J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of the gliomas. *Glia*. 2011;59:1181-9.
- Hauf M, Slotboom J, Niskko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wiest R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *AJNR*. 2009;30:693-8.
- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nababout R, Demeret S, Loddenkemper T. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-44.
- Höfler J, Trinka E. Intravenous ketamine in status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59:198-206.
- Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia*. 2011 Oct;52(10):e148-52.
- Husain AM. Treatment of Recurrent Electrographic Nonconvulsive Seizures (TRENDs) study. *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl. 6:84-8.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
- Jaraba S, Reynés-Llompard G, Sala-Padró J, Veciana M, Miró J, Pedro J et al. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt B):106544.
- Jesse S, Brathen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:4-16.
- Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2014;20(3):614-23.
- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53-62.
- Leppik I. Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia*. 2018;Suppl 2:140-3.
- Liu S. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:1425-34.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA, Coeytaux A, Galobardes B et al. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl. 11:46-8.
- Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy and Behavior*. 2006;8:312-4.
- Martínez-Rodríguez JE, Barriga FJ, Santamaría J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med*. 2001;111:115-9.
- 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 Feb;59(2):205-10.
- McGinn KA, Bishop L, Sarwal A. Use of Ketamine in Barbiturate Coma for Status Epilepticus. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Jan-Feb;39(1):62-5.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):348-55.
- Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, Toran L, Monti G, Guha R et al. New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. *Front Neurol*. 2017;27:8:11.
- Mercadé Cerdá J, Toledo Argany M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Riegere J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*. 2016;31(2):121-9.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:9-15.
- Miro J, Toledo M, Santamarina E. Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status. *Seizure*. 2013;22:77-9.
- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006;64:340-2.
- Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;267-8.
- Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*. 2017;47:51-65.
- National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jan. PMID: 25340221.
- Navarro V, Dagrón C, Elie C. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:47-55.

Módulo 8: Epilepsia

Tema 9: Estado epiléptico

- Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, Guo R, Xiong Y, Koome M et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol*. 2018 May 3;18(1):61.
- Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord*. 2016 Mar;18(1):1-12.
- Onder H, Arsava EM, Topcuoglu MA. Do video-EEG monitoring findings in ICU patients with acute stroke predict development of seizures and survival during follow-up? *Clin EEG Neurosci*. 2017;48:417-21.
- Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, de Felipe A, Esteban L, López-Sendón JL et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013 Dec;20(12):1566-70.
- Pender RA, Losey T. A rapid course through the five electrographic stage of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012;53:e193-e195.
- Ramanathan S, Wong CH, Rahman Z, Dale RC, Fulcher D, Bleasle AF. Myoclonic status epilepticus as a presentation of caspr2 antibody-associated autoimmune encephalitis. *Epileptic Disord*. 2014;16:477-81.
- Renznik ME, Berger K., Claassen J. Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus *J Clin Med*. 2016 May 19;5(5):54.
- Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocrit Care*. 2011;14:103-8.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield ED. Refractory status epilepticus. *Arch Neurol*. 2005;62:1698-702.
- Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1561-6.
- Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2009;72:744-9.
- Rossetti AO, Oddo M. The neuro-ICU patient and electroencephalography paroxysms: if and when to treat. *Current Opinion in Critical Care*. 2010;16:105-9.
- Santamarina E, Abaira L, Toledo M, González-Cuevas M, Quintana M, Maisterra O et al. Prognosis of poststroke status epilepticus (PSSE): effects of time difference between the two events. *Seizure*. 2018;60:172-7.
- Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodríguez N et al. Prognosis of status epilepticus (SE): relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;49:138-40.
- Santamarina E, Sueiras M, Toledo M, Guzman L, Torné R, Riveiro M et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarcts and decompressive craniectomies. *Epilepsy Res*. 2015 May;112:130-6.
- Santamarina E, Toledo M, Sueiras M, Raspall M, Ailouti N, Lainez E et al. Usefulness of intravenous lacosamide in status epilepticus. *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3122-8.
- Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, Hoga S, Kanazawa Y, Morao K et al. The initial use of arterial spin labelling perfusion and diffusion weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epilepticus. *Epilepsy Research*. 2017;129:162-73.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802-18.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600.
- Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther*. 1992;14(2):292-305.
- Strohm T, Steriade C, Wu G, Hantus S, Rae-Grant A, Larvie M. FDG-PET and MRI in the evolution of new-onset refractory status epilepticus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(2):238-44.
- Struck A, Westover M, Hall L, Deack G, Cole A, Rosenthal E. Metabolic correlates of the ictal-interictal continuum: FDG-PET during continuous EEG. *Neurocrit Care*. 2016;24:324-31.
- Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2010;91:111-22.
- Tassinari CA, Dravet C, Roger J, Cano JP, Gastaut H. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut. *Epilepsia*. 1972;13:421-35.
- Theodore WH, Porter RJ, Raubertas RF. Seizures during barbiturate withdrawal: relation to blood level. *Ann Neurol*. 1987;22:644-7.
- Thömke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology*. 2010;74:1392-4.
- 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 Sep 17;339(12):792-8.
- Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adults. *Epilepsia*. 1993;34(suppl. 1):52.
- 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 Oct;56(10):1515-23.
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs*. 2015 Sep;75(13):1499-521.
- Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2014 Jul;28(7):623-39.
- Walker MC. Status epilepticus on the intensive care unit. *J Neurol*. 2003;250:401-6.
- Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY, Boggs JG, Towne AR, Kopec-Garnett L et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Res*. 1998;29:175-83.
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67(2):203-10.
- Wychowski T, Wang H, Buniak L, Craig Henry J, Mohile N. Considerations in prophylaxis for tumor-associated epilepsy: prevention of status epilepticus and tolerability of newer generation AEDs. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115:2365-9.
- Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb;67:1-6.
- 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;23:167-74.
- Zaal IF, Slooter AJ. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2012;72(11):1457-71.