



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Programa de Doctorado en Medicina

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Doctorando:

Montserrat González Cuevas

NIE: Y1181158F

e-mail: montsegonzalezc@gmail.com

Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina
Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron

Directores de Tesis:

PhD Javier Salas Puig

PhD Manuel Toledo

PhD Estevo Santamarina

Tutor: PhD José Álvarez Sabin

A mi familia y mis maestros

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo.

En primer lugar me gustaría agradecer a mis padres y hermano por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí. Gracias por siempre desear lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y cada una de sus palabras que me guiaron durante la vida.

De igual manera quiero agradecer a Emilio por ser el apoyo incondicional en mi vida, que a través de sus consejos, de su amor, y paciencia me ayudó a concluir esta meta.

A mis directores de tesis (Manu, Estevo y Javier) gracias por haberme dado la oportunidad de poder realizar esta tesis y haberme ayudado en cada momento, dedicando tiempo para aclarar cualquier tipo de duda que me surgiera, así como para realizar las correcciones para cada una de las publicaciones que conforman esta tesis y para la redacción de la misma. Así mismo también me gustaría agradecer a mi tutor (Dr. Álvarez Sabin) por haberme guiado y apoyado en todo el proceso de la tesis. A Manolo por todo su trabajo estadístico imprescindible para los resultados de esta tesis

Además me gustaría agradecer a todo el equipo de adjuntos y residentes de neurología, neurofisiología y radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, por su ayuda con la adquisición de los datos. En especial a la Dra. Pilar Coscojuela y la Dra. María Sueiras, por el apoyo, dedicación y tiempo dedicado a la elaboración de los datos.

Por último a todas las personas especiales que me acompañaron durante todos estos años aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano.

A todos, GRACIAS

RESÚMENES

El estado de mal epiléptico (EE) representa una de las urgencias neurológicas más frecuentes con una incidencia de 10-41 por 100,000 habitantes y una alta tasa de morbi-mortalidad.

Un problema importante que existe en el manejo del EE es el diagnóstico precoz del mismo, sobre todo en el estado de mal epiléptico no convulsivo (EENC). El retraso en el tratamiento antiepiléptico como consecuencia de esta dificultad diagnóstica contribuye a la duración del EE, y por tanto a una mayor probabilidad de daño cerebral y a un pronóstico más desfavorable. La única herramienta para el diagnóstico en estos casos es el EEG, que en ocasiones puede no encontrarse disponible en un servicio de urgencias.

Se sabe que la actividad epiléptica causa un aumento de la demanda metabólica en la corteza cerebral involucrada, que se acompaña de un aumento temporal de la perfusión cerebral en dicha región, por ello en primer lugar, quisimos investigar si la TC cerebral de perfusión (TC-P) podía ser una herramienta de diagnóstico útil para pacientes con EE, pudiendo determinar una zona de hiperperfusión en estos pacientes.

Para ello, realizamos un estudio en el cuál incluimos pacientes consecutivos con EE, diagnosticados por semiología clínica y EEG, en los que se realizó de forma prospectiva una TC-P en fase crítica. Se realizó un análisis visual y cuantitativo de los mapas de perfusión. Se calcularon los índices de asimetría (IA) para el flujo cerebral regional (rCBF), el volumen (rCBV), el tiempo al pico (TTP) y el tiempo de tránsito medio (MTT).

En 9 de los casos se realizó una TC-P de seguimiento una vez resuelto el EE y se compararon con las TC-P realizadas en fase crítica. Además, incluimos un grupo de control apareados por edad y sexo que presentaron EE *mimics* o fenómenos post-ictales en los que también se realizó un TC-P durante el periodo del estudio.

Finalmente incluimos a 19 pacientes en este estudio. La edad media fue $69,47 \pm 15,9$ años, el 68,4% fueron hombres. El análisis visual de los mapas de perfusión durante la fase crítica, mostró áreas de hiperperfusión en el 78,9% de los pacientes. El análisis cuantitativo mostró un aumento significativo de los valores de rCBF ($p = 0.002$) y rCBV ($p = 0.004$), y una disminución de TTP ($p < 0.001$) MTT ($p = 0.001$) en las áreas corticales del lado afectado versus el lado no afectado. El índice de asimetría promedio fue de 12.8 para rCBF, 13.7 para rCBV, -3.0 para TTP y -3.7 para MMT. De los 9 pacientes con una TC-P de seguimiento, 8 mostraron disminución de la intensidad, rCBV ($p = 0.035$) y rCBF ($p = 0.024$) en las áreas de hiperperfusión. La sensibilidad de la detección de hiperperfusión para el diagnóstico de EE fue 78.95%, y la especificidad del 90%. El análisis cuantitativo comparativo de los índices de asimetría para rCBF, rCBV y MTT entre las TC-P críticas y el grupo control mostró diferencias significativas para todos los parámetros (rCBF $p = 0.001$; rCBV $p = 0.002$; TTP $p = 0.001$ y MTT $p = 0.001$)

Por tanto, en este estudio demostramos que el análisis visual y cuantitativo de los mapas de perfusión detecta la hiperperfusión regional en pacientes con EE en un porcentaje elevado, por lo que la TC-P puede proporcionar información diagnóstica valiosa en pacientes con EE y complementar al EEG.

Por otro lado, la identificación de factores clínicos que puedan predecir la evolución de los pacientes en EE es muy importante, dado que estos podrían

ser útiles para la decisión terapéutica, así como para establecer un pronóstico. La escala STESS (Status Epilepticus Severity Score) es una herramienta para predecir la mortalidad en el EE al ingreso. Sin embargo, esta escala no tiene en cuenta la situación funcional previa del enfermo, como se tiene, por ejemplo, en el manejo de otros trastornos neurológicos agudos como el ictus. Por ello en nuestro segundo estudio quisimos valorar si el Rankin modificado (mRS) podría ser un factor pronóstico a corto plazo en el EE y si añadiendo esta variable al STESS se podría mejorar la predicción del pronóstico en estos pacientes.

Para ello, se realizó un registro retrospectivo de todos los pacientes adultos (≥ 16 años) que presentaron un EE. Realizamos curvas ROC y modelos de regresión logística para estimar las puntuaciones de una nueva escala “mSTESS” (modified STESS) y comparamos con los resultados del STESS.

En este estudio se incluyeron 136 pacientes. La edad media fue de 62.01 ± 17.62 [19-95], y el 54% fueron hombres. La capacidad de STESS para predecir la mortalidad fue del 74,3% (IC: 63,8-81,8%), mientras que la capacidad del mRS para predecir la mortalidad fue del 65,2% (IC: 54,2-76,2%). El modelo de regresión logística y las curvas ROC permitieron clasificar el mRS en tres grupos: 0 (mRS = 0); 1 (mRS = 1 a 3) y 2 (mRS > 3). Estos valores fueron añadidos a los otros ítems del STESS, resultando una nueva escala, el mSTESS, con puntajes entre 0 y 8 puntos. La capacidad del mSTESS para predecir la mortalidad fue del 80,1%. Un mSTESS > 4 estableció una precisión general de 81.8% para predecir la mortalidad, que fue considerablemente mayor que la precisión general del STESS ≥ 3 (59.6%).

Es este segundo estudio concluimos que el mRS basal se asoció con un alto riesgo de mortalidad, y que el mSTESS, podría ser una escala más precisa para predecir el pronóstico a corto plazo de pacientes con EE

Status epilepticus (SE) is a common neurological emergency, with an incidence of 10 to 41 cases per 100,000 population with a high morbidity and mortality rate.

One challenge in SE management is establishing the diagnosis, particularly in patients with nonconvulsive seizures. Delays in antiepileptic treatment resulting from this diagnostic difficulty contribute to lengthen the duration of SE and increase the probability of brain damage and a more unfavorable prognosis. The only tool for the diagnosis in these cases is EEG, which may not be available 24 hs in some emergency departments.

It is known that epileptic activity causes an increase in the metabolic demand of the affected cerebral cortex, and this is accompanied by a transient increase in blood perfusion of the region, Therefore, in our first study we wanted to evaluate the PCT cerebral perfusion changes occurring during the acute phase of SE and investigate the existence of abnormal perfusion patterns that could be of value for diagnosing this condition.

For this, we included consecutive SE patients, diagnosed by ictal encephalography (EEG) findings and clinical semiology, who prospectively underwent a dedicated PCT study of SE in the ictal phase. Visual and quantitative analysis of the perfusion maps were performed. Asymmetry index between affected and unaffected hemispheres were calculated for regional-cerebral blood flow (rCBF), regional-cerebral blood volume (rCBV), time to peak (TTP), and mean transit time (MTT). Nine patients underwent a follow-up PCT after SE resolution, and the corresponding maps were compared to the ictal maps. In addition, we included a control group of 10 sex- and age-matched patients with SE mimics or postictal phenomena, who also underwent acute PCT during the study period.

The study included 19 patients: mean age: 69.47 ± 15.9 years, 68.4% men. On visual analysis of parametric perfusion maps during the ictal phase, regional cortical hyperperfusion was depicted in 78.9% of patients. Quantitative analysis showed significantly increased rCBF ($p=0.002$) and rCBV ($p=0.004$) values, and decreased TTP ($p<0.001$) MTT ($p=0.001$) in cortical areas of the affected versus the unaffected side. The mean asymmetry index was 12.8 for rCBF, 13.7 for rCBV, -3.0 for TTP, and -3.7 for MMT. In the 9 patients with a follow-up PCT, 8 showed decreased intensity, rCBV ($p=0.035$), and rCBF ($p=0.024$) in the hyperperfusion areas. The sensitivity of hyperperfusion detection for the diagnosis of SE was 78.95%, specificity 90%, positive predictive value 93.75%, and negative predictive value 69.23%. Comparative quantitative analysis of asymmetry indices for rCBF, rCBV, and MTT between ictal PCT and control patients showed significant differences for all parameters (rCBF $p=0.001$; rCBV $p=0.002$; TTP $p=0.001$ and MTT $p=0.001$).

Therefore, in this study we demonstrate that visual and quantitative analysis of perfusion maps detects regional hyperperfusion in SE patients with good diagnostic capability. PCT may provide valuable diagnostic information in patients with SE and complement the diagnostic value of EEG.

On the other hand, identifying the clinical factors that predict the outcome of patients with SE is important because these indicators may also be useful for clinical decision-making. The severity of Status epilepticus (SE) has an important impact in clinical outcomes. The Status Epilepticus Severity Score (STESS) is a score for predicting mortality in SE at admission. However, this scale does not consider the previous functional situation of the patient, as is the case, for example, in the management of other acute neurological disorders such as stroke. Therefore, in our second study we wanted to assess

if the baseline modified Rankin Scale (mRS) might be a prognostic factor for assessing the short-term outcomes of SE and whether its addition to STESS can improve the prediction of mortality.

To do this, we recruited consecutive patients with SE and aged >16 years during 3 years. We developed ROC curves and a logistic regression model to estimate the scores of the new score, designated as modified STESS (mSTESS) and subsequently compared it with the STESS.

In this study we included 136 patients. Mean age was 62.01 ± 17.62 [19-95], and 54% were male. The capacity of STESS to predict mortality was 74.3% (IC:63.8-81.8%), while the capacity of the mRS to predict mortality was 65.2% (IC:54.2-76.2%). The logistic regression model and ROC curves enabled the classification of mRS as follows: 0 (mRS=0); 1 (mRS=1 to 3) and 2 (mRS>3). These values, when added to the other items of the STESS, resulted in the mSTESS with scores between 0 and 8 points. The capacity of the mSTESS to predict mortality was 80.1%. A mSTESS>4 established an overall accuracy of 81.8% for predicting mortality, which was considerably higher than the overall accuracy of STESS \geq 3 (59.6%). In this second study, we conclude that the baseline mRS was associated with high mortality risk and we propose to use mSTESS to improve the prediction of mortality risk in SE.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	22
1.2 FISIOPATOLOGÍA	25
1.2.1 Transición de un crisis única a un estado de mal epiléptico.....	25
1.2.2. Implicaciones clínicas de estos cambios	28
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	29
1.3.1 Datos demográficos	29
1.4 CLASIFICACIÓN	31
1.4.1 Semiología.....	32
1.4.2 Etiología	34
1.4.3 Electroencefalograma	34
1.4.4 Edad.....	35
1.5 DIAGNÓSTICO	36
1.5.1 Neuroimagen en el estado de mal epiléptico.....	37
1.5.1.1. <i>Fisiopatología de las alteraciones peri-críticas en las</i> <i>imágenes</i>	37
1.5.1.2 <i>Métodos de neuroimagen para ayudar al diagnóstico de los</i> <i>EE.</i>	40
1.6 PRONÓSTICO	41
1.6.1 Escalas Pronósticas.....	45

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
<u>2.1 HIPÓTESIS</u>	49
<u>2.2 OBJETIVOS</u>	51
CAPÍTULO 3. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA	52
<u>3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO</u>	52
<u>3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO</u>	61
CAPÍTULO 4. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	
<u>4.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO</u>	69
4.1.1 Resultados.....	69
<u>4.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO</u>	76
4.2.2 Resultados.....	76
CAPÍTULO 5. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	82
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	87
CAPÍTULO 7. LINEAS DE FUTURO	88
BIBLIOGRAFÍA	89

ANEXOS..... 100

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
Tabla 1 Tiempos operacionales donde t1 indica el momento en que debe iniciarse el tratamiento del EE y t2 que indica cuando pueden aparecer consecuencias neurológicas a largo plazo	24
Tabla 2 Clasificación semiológica del estatus epiléptico según la última definición propuesta por la ILAE	33
Tabla 3 EE en síndromes electro-clínicos de acuerdo a la edad	36
Tabla 4 Escala Status Epilepticus Severity Score (STESS)	46
Tabla 5 Características de los pacientes	70
Tabla 6 Variables de interés para predecir el riesgo de mortalidad	77
Tabla 7 Modelo de regresión logística	78
Tabla 8 STESS modificado (mSTESS)	79
Tabla 9 Comparación de los resultados entre STESS \geq 3 y mSTESS $>$ 4	81

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1	Hipótesis de la internalización de los receptores GABA _A durante el EE 26
Figura 2	Cascada de los mecanismos involucrados en la transición de una sola crisis epiléptica a un estado de mal epiléptico 27
Figura 3	Incidencia relacionada específicamente por edad y mortalidad hospitalaria de pacientes con estado de mal epiléptico 30
Figura 4	Dibujo que ilustra una posible relación entre el suministro de energía, la demanda de energía y los cambios observados en las imágenes peri-ictales 39
Figure 5	Etiologías del estado de mal epiléptico (EE) en adultos y niños 43
Figura 6	Duración de las crisis y mortalidad en una serie de pacientes con EE 44
Figura 7	Escala EMSE 47
Figura 8	a) La comparación entre la región cortical afectada y la región contralateral no afectada muestra valores 72

significativamente mas elevados para rCBF y rCBV y disminuidos para TTP y MTT en el hemisferio afectado

b) La comparación entre las TCP ictales y las TCP de seguimiento realizada una vez resultado el EE muestra valores significativamente mas elevados de rCBF y rCBV durante el EE

- Figura 9** Imágenes de la TC de perfusión y registro EEG de un paciente. a) Hiperperfusión cortical parietal izquierda durante un EENC (estatus afásico) El EEG muestra actividad epileptiforme rítmica parietal izquierda. b) Perfusión cortical normal después de la resolución EE en el mismo paciente 73
- Figure 10** La comparación de los valores cuantitativos en la TCP en el grupo de control entre la región cortical afectada y la región contralateral no afectada muestra una disminución significativa de rCBF y rCBV en los hemisferios afectados 74
- Figura 11** La comparación de los parámetros de perfusión entre pacientes con EE y los controles demuestra valores significativamente más altos para rCBF y rCBV, y más bajos para MTT en el grupo con EE 75
- Figura 12** Capacidad predictiva de mortalidad de la nueva escala frente al STESS 80

Figura 13 Predicción de mortalidad basada en el valor mSTESS 81
según el grupo de riesgo.

ABREVIACIONES

EE	Estado de mal Epiléptico o Estado Epiléptico
EEC	Estado Epiléptico Convulsivo
EENC	Estado Epiléptico No Convulsivo
EPC	Epilepsia Parcial Continua
PS	Parcial Simple
PC	Parcial Complejo
CG	Convulsión Generalizada
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> . Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia
T1	Tiempo 1
T2	Tiempo 2
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervioso Central
FAE	Fármaco Antiepiléptico

EEG	Electroencefalograma
RM	Resonancia Magnética
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i> Secuencia de Difusión
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> . Coeficiente de difusión aparente
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i> . Recuperación de la inversión atenuada de fluido
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i> . Secuencia con contraste dependiente del nivel de oxígeno de la sangre
ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i> . Secuencia de perfusión arterial spin labeling
TC	Tomografía computarizada cerebral
TC-P	Tomografía computarizada de perfusión
rCBF	<i>Regional cerebral blood flow</i> . Flujo sanguíneo cerebral
rCBV	<i>Regional cerebral blood volume</i> . Volumen sanguíneo cerebral
MTT	<i>Mean transit time</i> . Tiempo de tránsito medio
TTP	<i>Time to peak</i> . Tiempo al pico
PET	<i>Positron emission tomography</i> . Tomografía computarizada por emisión de positrones
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i> . Tomografía computarizada de emisión monofotónica
STESS	<i>Status Epilepticus Severity Score</i>
EMSE	<i>Epidemiology based Mortality Score in Status Epilepticus</i>

mRS *Modified Ranking Scale*. Escala de Rankin modificada

mSTESS *Modified STESS*. STESS modificado

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

El estado de mal epiléptico (EE) es un término utilizado para definir a los diferentes tipos de crisis epilépticas prolongadas y que no cesan de forma espontánea. Puede ser considerada como la forma más grave de manifestación de una epilepsia, o como una expresión de un daño cerebral agudo que a menudo puede tratarse de una etiología potencialmente mortal, como un ictus vascular (isquémico o hemorrágico), una encefalitis, o un traumatismo cráneo encefálico (Trinka, Höfler, and Zerbs 2012)

Considerando la incidencia del EE y su considerable morbilidad y mortalidad, los costos anuales directos para pacientes hospitalizados se estiman en más de 83 millones de euros en Alemania (Strzelczyk et al. 2013) y 4 mil millones de dolores en los Estados Unidos (Penberthy et al. 2005), siendo incluso estos gastos más altos en comparación con los costos directos de los ingresos por otras condiciones importantes, como el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva.

1.1 DEFINICIÓN

El estado de mal epiléptico ha sido reconocido durante siglos (Shorvon, 1994; Wolf et al., 2009). Clásicamente, el EE se definió como una situación caracterizada por crisis epilépticas lo suficientemente prolongadas o repetidas a intervalos breves para producir un trastorno epiléptico duradero» (Company 1970), (Comisión de Clasificación, ILAE, 1981).

Inicialmente los tiempos propuestos variaron desde 60 a 30 min. (Comisión de Clasificación, ILAE, 1981/1992), posteriormente se ha demostrado que las

convulsiones tónico-clónicas generalizadas generalmente no duran más de 2 a 3 minutos (Theodore et al., 1994); y que el riesgo de que una convulsión no cese por sí misma aumenta a medida que la duración alcanza los 5 minutos o más y que por encima de este tiempo hay mayor riesgo de presentar un daño neurológico permanente (Lowenstein et al., 1999).

Este problema dio lugar a la propuesta de una definición más operativa: el EE convulsivo generalizado en adultos y niños mayores de 5 años se definió como «una crisis continua de ≥ 5 min o crisis entre las que hay una recuperación incompleta del nivel de conciencia». (Lowenstein et al., 1999). Este rango de tiempo ha sido aceptado desde hace varios años por la comunidad clínica y utilizado para guiar el tratamiento de urgencia del EE convulsivo generalizado.

Finalmente, en el año 2015 el grupo de trabajo del EE de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) propuso la última definición aceptada hoy en día, tanto para los EE convulsivos como para otras formas de EE, que hasta el momento no se habían abordado. Esta definición toma en consideración el conocimiento actual sobre la fisiopatología del EE y la necesidad de definir tiempos para la toma de decisiones terapéuticas, así como datos de estudios epidemiológicos y clínicos. (Trinka et al. 2015)

Esta nueva definición se basa fundamentalmente en 2 tiempos operativos (t1 y t2):

«El estado epiléptico es un proceso resultante del fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis o el inicio de los mecanismos que conducen a crisis anormalmente prolongadas (después del tiempo t1).

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

Esta nueva definición da una idea del momento en el que debe considerarse el tratamiento urgente.

En general, el tiempo t1 es el tiempo cuando se debe iniciar el tratamiento, que es a los 5 min para las crisis tónico-clónicas generalizadas, y a los 10 min para las crisis focales con o sin alteración del nivel de conciencia; por otro lado, el tiempo t2 marca el momento en que las neuronas pueden dañarse o puede haber alteración de las redes neuronales, lo que indicaría el momento más tardío en el que el EE debería controlarse marcando la agresividad del tratamiento para evitar las consecuencias; 30 min en caso de crisis tónico-clónicas generalizadas (tabla 1). Los tiempos propuestos están basados en experimentos con modelos animales e investigación clínica. Hay ciertas variaciones en estos datos, por lo que estos puntos temporales deben considerarse como las mejores estimaciones actualmente disponibles. (Trinka et al. 2015)

Tabla 1. Tiempos operacionales donde t1 indica el momento en que debe iniciarse el tratamiento del EE y t2 que indica cuando pueden aparecer consecuencias neurológicas a largo plazo (Trinka et al. 2015)		
Tipo de EE	T1, cuando la crisis probablemente sea prolongada y desencadene una actividad epiléptica continua)	T2 , cuando las crisis pueden producir consecuencias NRL a largo plazo
EE Tónico-Clónico	5 min	30 min
EE Focal con alteración de la conciencia	10 min	>60 min
EE de Ausencias	10–15 min^a	Desconocido
^a Evidencia limitada		

1.2 FISIOPATOLOGÍA

1.2.1 Transición de una crisis única a un estado de mal epiléptico

Gran parte de la fisiopatología del estado epiléptico aún no se conoce bien, pero los estudios con modelos animales han llevado a avances sustanciales en la comprensión de los mecanismos básicos subyacentes del EE. (J. W. Chen and Wasterlain 2006).

Aunque numerosos procesos moleculares y celulares están seguramente involucrados en el desarrollo del EE, el principio fundamental involucra una falla de los mecanismos endógenos para terminar una crisis. Este fallo puede ocurrir debido a una excitación anormal excesiva durante una crisis o por una pérdida de los mecanismos inhibidores endógenos. Estos cambios de mala adaptación permitirían que una sola crisis se transforme en un estado epiléptico y contribuya a la naturaleza auto-sostenida del EE. (Betjemann and Lowenstein 2015); (Figura 1 y 2)

En el momento del inicio de una crisis, la liberación de neurotransmisores, los cambios en la configuración de los canal iónicos y la fosforilación de proteínas inducen una cascada de cambios moleculares y celulares que se cree que potencian la actividad epiléptica en algunos pacientes. Estos eventos son seguidos por una alteración de los receptores, que incluyen una disminución mediada por la endocitosis de los receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) que contienen las subunidades $\beta 2 / \beta 3$ y $\gamma 2$. Se cree que esta internalización de los receptores GABA_A contribuye a la farmacoresistencia a las benzodiazepinas, que se hace más prominente a medida que aumenta la duración del estado epiléptico. (Figura 1) (Kapur and Macdonald 1997); (Jones et al. 2002)

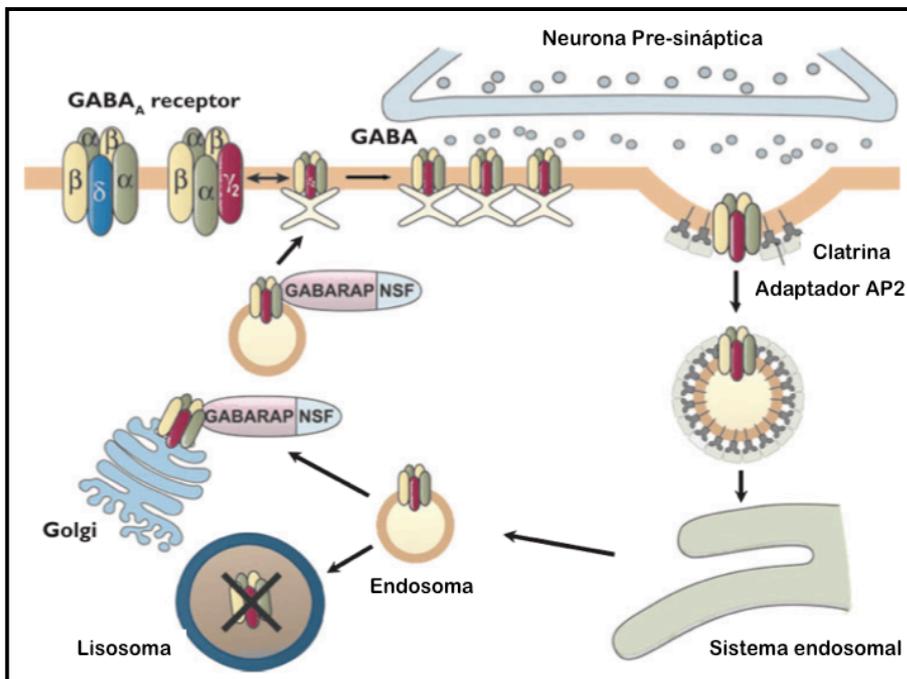


Figura 1. Hipótesis de la internalización de los receptores GABA_A durante el EE: Después de las crisis repetidas y la liberación masiva de ácido a-aminobutírico (GABA), los receptores GABA_A de la membrana forman depresiones recubiertas de clatrina, que se internalizan. Esto inactiva los receptores, que ya no están al alcance de los neurotransmisores. Estas vesículas evolucionan a endosomas y alcanzan un punto de decisión dependiente de la fosforilación donde son transportadas hacia los lisosomas donde se destruyen los receptores, o al aparato de Golgi desde donde se reciclan a la membrana.

Varios otros receptores también han sido implicados en la generación de estas crisis auto-mantidas. Los modelos animales han sugerido que también hay un aumento de los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). El aumento de estos receptores excitatorios ayudarían a perpetuar aún más la actividad epiléptica. (J. W. Y. Chen, Naylor, and Wasterlain 2007) (Betjemann and Lowenstein 2015). (Pichler and Hocker 2017).

Minutos a horas después del inicio de las crisis, los cambios en la expresión de neuropéptidos probablemente contribuyen también al estado hiperexcitable. Los estudios inmunocitoquímicos en EE han demostrado en esta fase el agotamiento de los péptidos inhibidores como la dinorfina, galanina, somatostatina y neuropéptido Y, así como un aumento de la sustancia excitatoria P y la neuroquinina B. (J. W. Chen and Wasterlain 2006).

Días a semanas después del inicio del EE, pueden aparecer cambios genéticos y epigenéticos. Los modelos animales de EE han mostrado en estas fases alteraciones en la expresión génica la metilación del ADN y la regulación del micro ARN que regula la expresión de genes post-transcripcionales, lo cual se cree que podría jugar un papel en la epileptogénesis y el daño neuronal producido por el EE. (Figura 2.) (Betjemann and Lowenstein 2015)

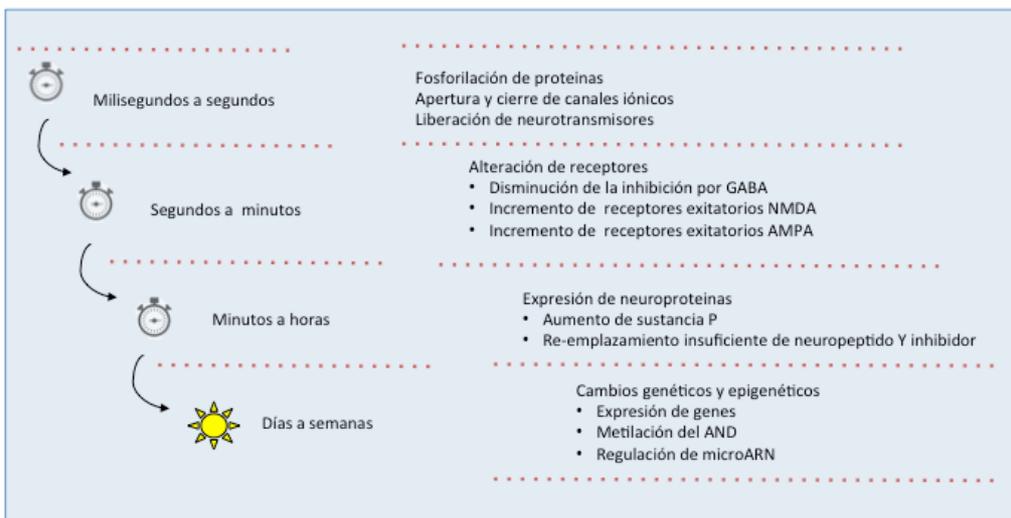


Figura 2. Cascada de los mecanismos involucrados en la transición de una sola crisis epiléptica a un estado de mal epiléptico. Adaptada de Betjemann & Lowenstein, 2015. (Betjemann and Lowenstein 2015)

1.2.2. Implicaciones clínicas de estos cambios

El EE convulsivo es una causa bien descrita de lesión neuronal y sistémica. Meldrum y Brierley (1973) estudiaron el EE inducido químicamente en una especie de primates, documentando hipertermia, acidosis metabólica y respiratoria severa, hipoxia y muerte neuronal. El daño neuronal se observó difusamente en la neocorteza y también en el hipocampo y el cerebelo. Curiosamente, cuando los animales estaban anestesiados y ventilados mecánicamente en un intento de controlar las complicaciones sistémicas asociadas con la actividad convulsiva, el cerebelo y la neocorteza parecían estar protegidos de lesiones. Sin embargo, la lesión neuronal en el hipocampo se observó incluso en ausencia de crisis, lo que sugiere una patogénesis directamente relacionada con el exceso de la actividad neuronal. (Meldrum et al. 1973).

El ácido kaínico se ha utilizado para causar crisis electrográficas en estructuras límbicas en ratas. Es particularmente útil porque la dosis se puede ajustar para causar un EE límbico sin convulsiones generalizadas o efectos secundarios sistémicos significativos. Se ha demostrado que el estado epiléptico no convulsivo (EENC) inducido por ácido kaínico causa daño en el hipocampo similar al observado en el EE convulsivo (Lothman and Collins 1981)

También se ha desarrollado un modelo alternativo de EE en ratas estimulando una vía excitatoria con sondas eléctricas colocadas en el hipocampo. Con este modelo no ocurrieron convulsiones generalizadas ni complicaciones sistémicas, pero la actividad epiléptica prolongada condujo a la pérdida de células del hipocampo y al daño a las interneuronas adyacentes (Sloviter

1987).

Se ha descrito una patología similar en humanos después de un EE. La pérdida de células en el hipocampo se ha demostrado en exámenes histopatológicos de pacientes que fallecieron durante un EE convulsivo. Estos estudios también han mostrado una pérdida neuronal variable en el tálamo, el cerebelo, el caudado y las capas medias de la corteza (Corsellis JA 1983)

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1 Datos demográficos

El EE es una de las patologías neurológicas urgentes más frecuentes, con una incidencia de 10–41 por 100,000 habitantes (Delorenzo et al. 1996), (Knake et al. 2001).

Existe una distribución bimodal, con mayor incidencia durante la infancia y nuevamente después de los 60 años (Delorenzo et al. 1996), (Hesdorber, Annegers, and Hauser 1998), (Care et al. 2014).

La incidencia en pacientes de edad avanzada es aproximadamente de 3 a 10 veces mayor que en los adultos más jóvenes (Knake et al. 2001), (Vignatelli et al. 2005). La proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada en los países desarrollados probablemente conducirá a una incidencia general y una mortalidad de los EE aún mayor en el futuro.



Figura 3. Incidencia relacionada específicamente por edad y mortalidad hospitalaria de pacientes con estado de mal epiléptico. Adaptado de Dham et al. (Care et al. 2014)

Varios estudios tanto en EE.UU. como en Europa han mostrado una mayor incidencia (casi 2:1 en algunos casos) en varones en comparación con mujeres (Hesdorber, Annegers, and Hauser 1998) (Knake et al. 2001). Estudios en animales sugieren que las diferencias hormonales pueden influir en el umbral epileptogénico a través de numerosos mecanismos, (Standley, Mason, and Cotton 1995), pero esto no se ha demostrado en humanos.

Las diferencias en los factores socioeconómicos, ambientales y culturales probablemente también desempeñan un papel en la incidencia. Por otro lado aproximadamente la mitad (43–58%) de los pacientes que presentan un EE no

tienen antecedentes de epilepsia (Delorenzo et al. 1996); (Hesdorber, Annegers, and Hauser 1998); (Novy, Logroscino, and Rossetti 2010). En estos pacientes a menudo la causa suele deberse a una lesión neurológica aguda (Hesdorber, Annegers, and Hauser 1998). La otra mitad de los casos de EE ocurre en pacientes con antecedentes de epilepsia. Se estima que más del 15% de los pacientes con epilepsia experimentarán al menos un episodio de EE durante su vida (Fountain 2000).

1.4 CLASIFICACIÓN

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (Trinka et al. 2015) propone para clasificar a los EE tener en cuenta 4 ejes:

- Semiología
- Etiología
- Correlato electroencefalográfico (EEG)
- Edad

Aunque de manera ideal, cada paciente debe clasificarse según los 4 ejes, esto no siempre será posible. En la presentación inicial, la edad y la semiología inicial pueden ser evaluadas. La etiología, en cambio, puede no conocerse al principio y puede tardarse un tiempo en identificar. Respecto a los registros EEG, pueden no estar disponibles en muchos centros, sobre todo en el momento inicial; no obstante, el patrón EEG puede afectar a la elección y la agresividad del abordaje del tratamiento, por lo que es aconsejable su realización tan pronto como sea posible.

1.4.1 Semiología

Este eje se refiere a la presentación clínica del EE y, por lo tanto, es la columna vertebral de esta clasificación. Tiene en cuenta 2 criterios (tabla 2):

- 1- La presencia o ausencia de actividad motora prominente.
- 2- La alteración del nivel de conciencia.

El subgrupo no convulsivo en coma es una situación con muy mal pronóstico que requiere tratamiento urgente, mientras que el EE no convulsivo sin coma ocurre con mayor frecuencia en forma de estado de ausencia o estado focal con afectación del nivel de conciencia (antiguo «EE parcial complejo»).

Por otro lado, también se ha de tener en cuenta que el EE es un proceso dinámico, por tanto, la semiología igual que el patrón EEG pueden cambiar en poco tiempo en un paciente dado y pueden conducir a diferentes clasificaciones.

Tabla 2. Clasificación semiológica del estatus epiléptico según la última definición propuesta por la ILAE
A) Con síntomas motores prominentes (incluye todas las formas convulsivas)
<i>A.1 EE convulsivo (EEC; sinónimo: EE tónico-clónico)</i> A.1.a Generalizado convulsivo A.1.b Inicio focal con evolución a EE convulsivo bilateral A.1.c Inclasificable como generalizado o focal
<i>A.2 EE mioclónico (mioclonías prominentes)</i> A.2.a Con coma asociado A.2.b Sin coma asociado
<i>A.3 Focal motor</i> A.3.a Crisis focales recurrentes (crisis jacksonianas) A.3.b Epilepsia parcial continua (EPC) A.3.c Crisis con desviación oculocefálica («versivo») A.3.d EE oculoclónico A.3.e Paresia ictal (EE inhibitorio focal)
<i>A.4 EE tónico</i>
<i>A.5 EE hipercinético</i>
(B) Sin síntomas motores prominentes (EE no convulsivo o EENC)
<i>B.1 EENC con coma asociado (incluido el denominado EE «sutil»)</i>
<i>B.2 EENC sin coma asociado</i> B.2.a Generalizado B.2.a.a EE de ausencias típicas B.2.a.b EE de ausencias atípicas B.2.a.c EE de ausencias mioclónicas B.2.b Focal B.2.b.a Sin alteración de la conciencia (aura continua, con síntomas autonómicos, sensitivos, visuales, olfativos, gustativos, emocionales/psíquicos/experienciales, o auditivos) B.2.b.b EE afásico B.2.b.c Sin alteración de la consciencia B.2.c Inclasificable como generalizado o focal B.2.c.a EE con síntomas autonómicos
EE: estado epiléptico; EEC: estado epiléptico convulsivo; EENC: estado epiléptico no convulsivo; EPC: epilepsia parcial continua.

1.4.2 Etiología

La etiología del EE se divide en:

- Conocidos o sintomáticos:
 - Agudo (ictus, encefalitis, intoxicaciones).
 - Remoto (post-ictus, postraumático. . .).
 - Progresivo (tumores, enfermedad de Lafora, demencias. . .)
- Desconocidos o criptogénicos.

Cuando el EE ocurre en el contexto de las epilepsias genéticas (idiopáticas), la causa del estado puede no ser la misma que la enfermedad, y otros factores pueden desencadenar esa situación. Dentro de estos factores se encuentra la fiebre, los tóxicos, las alteraciones metabólicas, la reducción de fármacos antiepilépticos o el inicio de FAE inadecuados, u otros factores intrínsecos como la privación de sueño; en este caso, se consideran EE sintomáticos agudos.

1.4.3 Electroencefalograma

En el EE con síntomas motores, la presentación clínica frecuentemente es clara, y los artefactos por los movimientos pueden afectar al EEG, por lo que es de bajo valor diagnóstico; no obstante, es fundamental para las formas no convulsivas, donde frecuentemente no es posible un diagnóstico correcto sin EEG. (Bauer and Trinka 2010). De hecho, tal y como se ha descrito, el principal es el retraso en el diagnóstico de las formas no convulsivas, que además tiene su influencia en el pronóstico de estos pacientes. (Quigg, Shneker, and Domer 2001); (Semmlack et al. 2017) Desde el grupo de la

ILAE se ha propuesto la utilización de los Criterios de Salzburgo como una guía práctica para el diagnóstico de EE no convulsivo con el EEG. (Hirsch et al. 2013)

1.4.4 Edad

Por último, se tendrá en cuenta la edad, dado que las etiologías son diferentes, y hay algunos síndromes electroclínicos específicos relacionados con la edad: neonatal (< 30 días), infancia precoz (1 mes-2 años), infancia (2-12 años), adolescencia-adultos (12-59 años), tercera edad (> 60 años). (Trinka et al. 2015)

En la tabla 3 se enumeran ejemplos de EE que ocurren en diferentes grupos de edad. Los EE que ocurren en la edad neonatal pueden ser sutiles y difíciles de reconocer. Algunos tipos de EE se consideran una parte integral del síndrome electroclínico; otros pueden ocurrir en pacientes dentro de un determinado síndrome electroclínico, o cuando están presentes factores desencadenantes o causas desencadenantes, como la falta de sueño, intoxicación o medicación inadecuada como por ejemplo la lamotrigina en algunas formas de epilepsias mioclónicas progresivas, (Genton, Gelisse, and Crespel 2006), carbamazepina en la epilepsia mioclónica juvenil (Larch et al. 2009; Thomas, Valton, and Genton 2006) o epilepsias de ausencia. (Osorio, Reed, and Peltzer 2000)

Tabla 3. EE en síndromes electro-clínicos de acuerdo a la edad
<i>EE que ocurre en la edad neonatal y síndromes epilépticos de inicio en la infancia</i>
<ul style="list-style-type: none"> Estatus Tónico (e.j., en el síndrome de Ohtahara o síndrome de West) Estatus Mioclónico en el síndrome de Dravet Estatus focal EE Febril
<i>EE que ocurre principalmente en la infancia y adolescencia</i>
<ul style="list-style-type: none"> EE con síntomas autonómicos en epilepsia occipital infantil benigna de inicio temprano (síndrome de Panayiotopoulos) EENC en síndromes y etiologías específicas de epilepsia infantil (e.j, Cromosma 20 en anillo y otras alteraciones cromosómicas, síndrome de Angelman, epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas, otras encefalopatías mioclónicas infantiles) Estatus tónica en el síndrome de Lennox-Gastaut Estatus mioclónico en epilepsias mioclónicas progresivas EE de onda lenta durante el sueño Estatus afásico en el síndrome de Landau-Kleffner
<i>EE que ocurren principalmente en la adolescencia y la edad adulta</i>
<ul style="list-style-type: none"> Estatus mioclónico en la epilepsia mioclónica juvenil Estatus de ausencia en epilepsia de ausencia juvenil Estatus mioclónico en el síndrome de Down
<i>SE que ocurre principalmente en los ancianos</i>
<ul style="list-style-type: none"> Estatus mioclónico en la enfermedad de Alzheimer Estatus epiléptico no convulsivo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Estatus de ausencia de novo (o recurrente) de la edad tardía
Estas formas de EE se pueden encontrar predominantemente en algunos grupos de edad, pero no exclusivamente.

1.5 DIAGNÓSTICO

Como se ha mencionado previamente, el estado epiléptico puede presentarse en varias formas: convulsivo, no convulsivo, electrográfico. La presentación clínica inicial del estado epiléptico convulsivo no suele ser sutil y se caracteriza por movimientos tónicos, clónicos o tónico-clónicos de las extremidades. Este tipo de EE no suele generar dudas diagnósticas, a

diferencia de los EENC en donde algunos pacientes pueden presentar únicamente un cambio en el comportamiento o la cognición, en ausencia de manifestaciones motoras obvias, o bien presentar síntomas que pueden generar dudas diagnósticas de si trata de un EENC o de otras condiciones como por ejemplo estados post-críticos, o incluso un ictus agudo. (Guerrero, Dababneh, and Eisenschenk 2012)

Además, se ha demostrado que después de 2 horas de haber tratado un EEC con éxito con desaparición de la actividad convulsiva, un 48% presenta actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG), y el 14% cumple criterios de EENC. (DeLorenzo et al. 1998) En estos casos es fundamental el EEG para el diagnóstico, además éste ayuda para la localización y el seguimiento de estos pacientes.

1.5.1 Neuroimagen en el estado de mal epiléptico.

El papel más importante de la neuroimagen en la práctica clínica es ayudar en el diagnóstico e identificar la etiología de los EE. En las últimas 2 décadas se han ido utilizando diferentes técnicas de neuroimagen para evaluar al paciente en EE tanto en fases peri-críticas como post-crítica

1.5.1.1. Fisiopatología de las alteraciones peri-críticas en las imágenes

La actividad epiléptica causa un aumento de la demanda metabólica en la corteza cerebral involucrada, que se acompaña de un aumento temporal del flujo sanguíneo cerebral en dicha región. (Cole 2004); (Duncan R 1992)

Si esta actividad crítica persiste, como ocurre en el EE, se produce un aumento de la demanda de glucosa y oxígeno, la cuál no puede ser compensada adecuadamente por el aumento del flujo sanguíneo. (Blennow,

Nilsson, and Siesjo 1985); (Bruehl, Hagemann, and Witte 1998) Como resultado, la relación flujo/metabolismo se altera desencadenando una glucólisis anaeróbica en las neuronas, un fallo de las bombas transmembrana de $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPasa}$, lo cual produciría como consecuencia un edema citotóxico. (Szabo et al. 2005); (Cole 2004); (Toledo, Munuera, Sueiras, Rovira, and Rovira 2008).

Las anomalías en la RM peri-crítica se caracterizan por áreas de difusión restringida, lo que apoya la teoría de que se produce un edema citotóxico durante el EE, estas alteraciones se observan como áreas hiperintensas en secuencias DWI y restricción en ADC. En algunos casos, se puede observar una hiperintensidad DWI y en ADC con las hiperintensidades correspondientes en las secuencias FLAIR que representan un edema vasogénico. (Yu and Tan 2008)

Estas alteraciones son con frecuencia de naturaleza transitoria y, por lo tanto, desaparecen del todo o al menos parcialmente en los exámenes de resonancia magnética de control. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en EE prolongados, estas alteraciones pueden estar presentes durante mucho tiempo y pueden generar daños estructurales permanentes, como la necrosis cortical laminar, la esclerosis mesial temporal y la atrofia focal del cerebral. (Nakae et al. 2016); (Pohlmann-Eden et al. 2004); (Meletti and Giovannini 2018). (Figura 4)

Como hallazgos interesantes, sobre todo en los EE focales, diferentes estudios observaron patrones coherentes y reproducibles de alteraciones en la RM en las áreas de mayor actividad de las crisis (Ej., estructuras de neocortex o mesolímbicas) así como en áreas complejas (Ej., el núcleo pulvinar

homolateral, el tálamo, el cerebelo contralateral, los ganglios basales) lo cuál demuestra que durante los EE, se involucran complejas redes cortico-subcorticales (Toledo, Munuera, Sueiras, Rovira, and Rovira 2008); (Szabo et al. 2005)

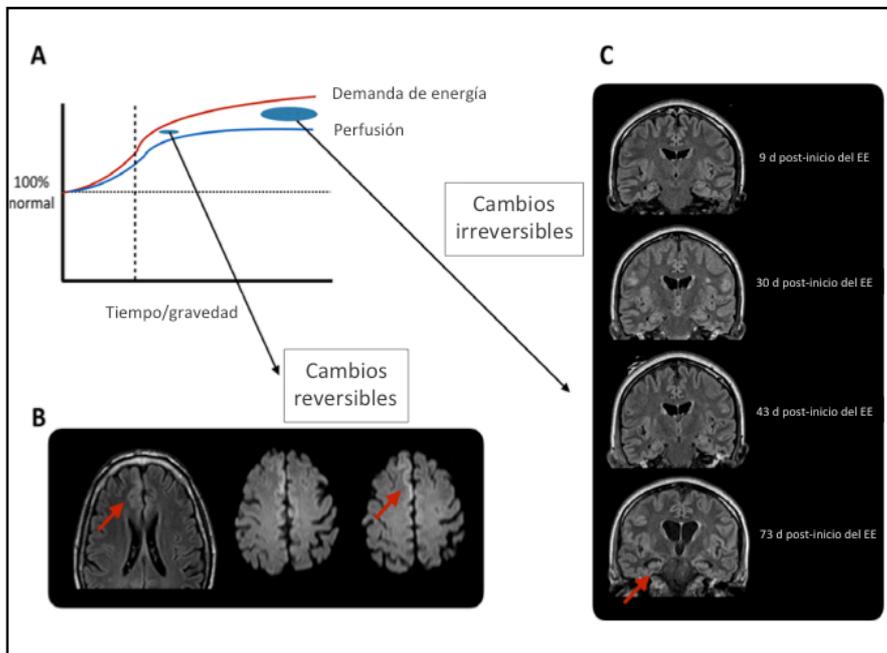


Figure 4. Dibujo que ilustra una posible relación entre el suministro de energía, la demanda de energía y los cambios observados en las imágenes peri-críticas. **A.** Después de la compensación inicial entre la demanda de energía y la perfusión (línea de puntos), se puede observar un desajuste entre ambos. Dependiendo de la duración del EE y del aumento de la demanda de energía, pueden desarrollarse cambios tisulares reversibles o irreversibles (**B** y **C**, respectivamente). Para satisfacer el aumento de la demanda de glucosa y oxígeno de la corteza epileptogénica, aparece primero la hiperperfusión ictal, secundariamente aparece edema vasogénico y citotóxico, como resultado de la descompensación entre el metabolismo y la perfusión. **B.** Secuencia FLAIR que muestra hiperintensidad de señal que involucra la corteza frontomesial derecha, con una señal correspondiente incrementada en la difusión. Estas anomalías reversibles se observaron en la RM adquirida el día después de haber cesado un EENC de 6 horas de duración en una mujer de 64 años. **C.** Secuencias FLAIR coronal que muestran atrófica difusa progresiva y desarrollo de esclerosis bilateral del hipocampo en un estado epiléptico súper refractario de larga duración en una mujer de 36 años. d: días desde el inicio del estado. Adaptado de: (Meletti and Giovannini 2018)

1.5.1.2 Métodos de neuroimagen para ayudar al diagnóstico de los EE.

En los EE (sobre todo en los EENC), diferentes métodos de neuroimagen pueden mostrar los signos de hiperperfusión cerebral focal y aumento del metabolismo que se ha mencionado previamente que se producen, lo que podría ser útil para el diagnóstico del mismo.

Las imágenes de RM de perfusión se han utilizado con éxito para medir la hiperperfusión crítica durante crisis parciales continuas (Calistri et al. 2003) y en EE focales. (Flacke et al. 2000); (Szabo et al. 2005); (Toledo, Munuera, Sueiras, Rovira, Álvarez-Sabín, et al. 2008).

Alteraciones hemodinámicas relacionadas con una actividad crítica focal también fueron descritas en RM funcional utilizando imágenes BOLD (blood oxygen level dependent). (Detre et al. 1995).

Recientemente, también se ha utilizado secuencia de perfusión arterial spin labeling (ASL), para el diagnóstico del EE focal. (Kanazawa et al. 2015). Esta es una técnica de imagen de perfusión no invasiva que utiliza agua marcada magnéticamente en la sangre como un marcador endógeno. Dos estudios han evaluado específicamente la sensibilidad de la ASL en pequeños grupos de pacientes con EENC. (Matsuura et al. 2015); (Shimogawa et al. 2017) Esta técnica mostró un aumento de la perfusión en el 100% de los pacientes cuando la imagen fue ictal (Shimogawa et al. 2017) y en el 63% de los pacientes cuando la RM fue peri-ictal (Matsuura et al. 2015)

La Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión de monofotónica (SPECT) se han utilizado también en este contexto en poblaciones seleccionadas de pacientes.

(Cenic et al. 2000); (Kutluay et al. 2005); (Siclari, Prior, and Rossetti 2013) Ambas técnicas fueron útiles para establecer el diagnóstico de EE focal cuando la clínica era confusa o el EEG no mostraba anomalías epileptiformes clara.

No obstante, la disponibilidad de la RM cerebral, el PET o el SPECT cerebral frecuentemente no es posible en urgencias, que es cuando el médico se enfrenta a un posible paciente con EE.

Otra herramienta más accesible para medir la perfusión sanguínea cerebral es la Tomografía computarizada de perfusión (TC-P). Esta prueba se utiliza de manera habitual para diagnóstico del ictus, (Wintermark et al. 2006) pero existen pocos estudios que evalúen su uso en el EE. Estos estudios sugieren que la TC-P podría ser una herramienta importante en urgencias para apoyar el diagnóstico de un EE observándose en las secuencias de perfusión un área de hiperperfusión representado por un aumento del volumen de sangre cerebral (rCBV) y del flujo sanguíneo cerebral (rCBF). (Wiest et al. 2006); (Hauf et al. 2009); (Lie et al. 2011)

Así mismo, la TC-P se ha utilizado con éxito en otras patológicas no vasculares entre las que se encuentran los traumatismos craneoencefálicos, los tumores, las encefalitis y los abscesos. En todas estas patologías la TC-P ha demostrado ser una prueba rápida y segura, de utilidad para el diagnóstico y en ocasiones para el pronóstico de los pacientes. (Keedy, Soares, and Wintermark 2012); (Wintermark et al. 2004); (Nguyen et al. 2004)

1.6 PRONÓSTICO

El pronóstico a corto y a largo plazo del EE depende fundamentalmente de 4

factores: etiología, edad, duración y nivel de conciencia.

Uno de los principales factores es la etiología, que varía considerablemente según el grupo de edad (Towne et al. 1994). Las convulsiones febriles en el contexto de una infección representan más de la mitad de los casos de los EE en la infancia, (Delorenzo et al. 1996); (Aicardi y Chevrie 1970); lo que se asocia a una baja mortalidad en comparación a los EE en la edad adulta.

Por el contrario, los EE en los adultos se deben con mayor frecuencia a lesiones neurológicas agudas, como un ictus, un traumatismo craneoencefálico, una infección del sistema nervioso central (SNC), un tumor cerebral, o una lesión anóxico-isquémica (Towne et al. 1994); (Delorenzo et al. 1996); (Knake et al. 2001). Otras causas frecuentes de EE en adultos son los niveles bajos de fármacos antiepilépticos (FAE), abstinencia al alcohol, alteraciones metabólicas, consumo de tóxicos (Delorenzo et al. 1996). En la población adulta, el EE conlleva una mortalidad alrededor del 20%, que podría aumentar hasta el 50% en los mayores de 80 años (Delorenzo et al. 1996). La enfermedad vascular aguda desempeña un papel importante en la mortalidad, con una tasa aproximadamente del 40%, mientras que las infecciones del SNC, los traumatismos craneales, los trastornos metabólicos sistémicos y las etiologías sintomáticas progresivas presentan al menos un 30% de mortalidad. Los casos asociados con retirada o bajos niveles de FAE y el abuso de alcohol tienen pronósticos relativamente favorables. (Delorenzo et al. 1996); (Towne et al. 1994)

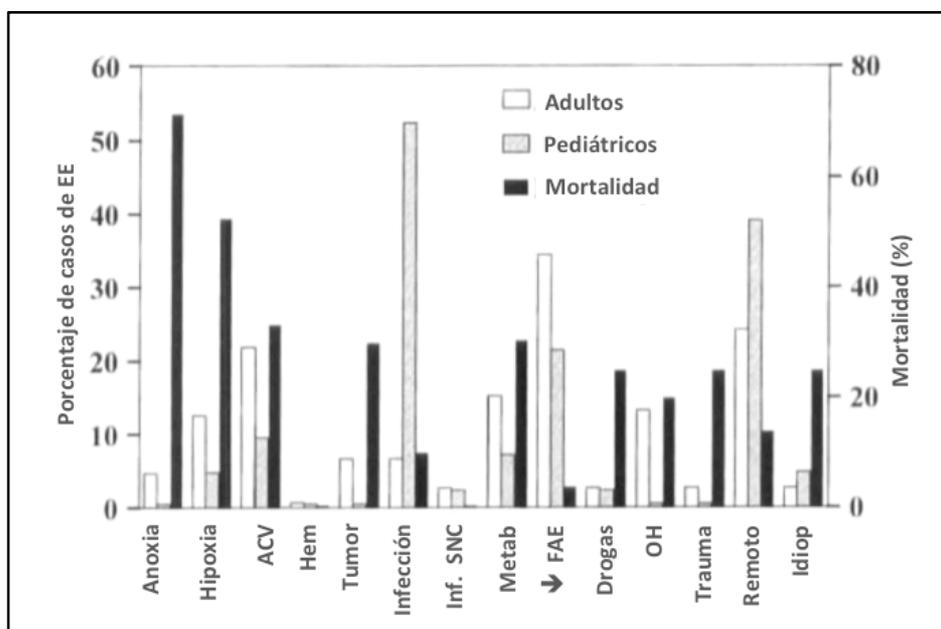


Figura 5. Etiologías del estado de mal epiléptico (EE) en adultos y niños. Mortalidad por etiologías en adultos. Las etiologías incluyen: ACV, accidentes cerebrovasculares; Hem, hemorragia; Infec, infección sistémica con fiebre; CNS Infec, infecciones del SNC; Metab, metabólico; ↓ FAE, dosis bajas de fármacos antiepilépticos; OH, relacionados al consumo de alcohol; Idiop, idiopático. Adaptado de DeLorenzo et al. (Delorenzo et al. 1996)

La edad avanzada es otro de los factores pronósticos, en parte debido a la mayor mortalidad asociada a la propia etiología subyacente así como a las comorbilidades médicas asociadas en estos paciente. (Towne et al. 1994); (A. O. Rossetti et al. 2006); (Chin, Neville, and Scott 2004); (Koubeissi and Alshekhlee 2007)

Otro factor importante implicado en el pronóstico es la duración del EE. En diferentes series basadas en EE convulsivos, una mayor duración (en concreto de 60 min) se relacionaba con una mayor mortalidad (Towne et al. 1994); (Neligan and Shorvon 2011); (Kellinghaus et al. 2019) y a su vez, hay una

relación directa entre la duración y el retraso en el inicio del tratamiento. (Semmlack et al. 2017); (Cheng 2016). Estos datos también se observaron en series de EENC (Gutiérrez-Viedma et al. 2018); (Hill et al. 2017), donde parte del retraso en el inicio del tratamiento era debido a la dificultad para identificar las EENC sutiles o con síntomas inespecíficos.

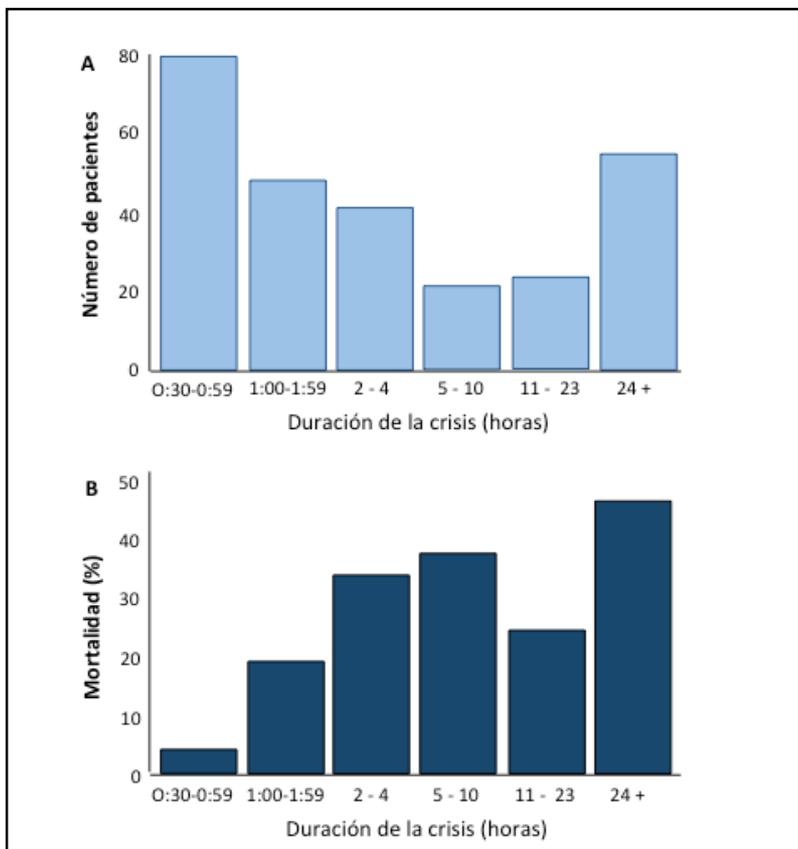


Figura 6. Duración de las crisis y mortalidad en una serie de pacientes en EE. A: Duración de la crisis en función del número de pacientes en cada subgrupo de tiempo. B: duración de las crisis en relación con el porcentaje de mortalidad. (Towne et al. 1994)

Otras variables como la alteración del nivel de conciencia y el tipo de EE

también se han descrito como factores relacionados con el pronóstico de los EE. (A. O. Rossetti et al. 2006)

Por otro lado, dentro del pronóstico no solamente hay que tener en cuenta la mortalidad, sino también otras posibles secuelas, como alteraciones cognitivas, la discapacidad funcional tras un EE o el desarrollo de epilepsia en pacientes que previamente no eran epilépticos. Datos de algunos estudios realizados en pacientes indican que la edad, la etiología, la estancia prolongada y la duración probablemente también influyen en estas secuelas a medio y largo plazo. (Cheng 2016); (Santamarina et al. 2015); (Sculier et al. 2018)

1.6.1 Escalas Pronósticas

Para evaluar el pronóstico en un EE de manera precoz, se han desarrollado algunas escalas. La más conocida es la escala STESS (Status Epilepticus Severity Score), una herramienta clínica simple propuesta por Rossetti et al. (Andrea O. Rossetti, Logroscino, and Bromfield 2006), que sirve para predecir el pronóstico individual de los pacientes antes de obtener los resultados de las pruebas de diagnóstico. Esta puntuación consta de cuatro variables que están disponibles en la presentación: antecedentes de crisis epilépticas, edad, tipo de crisis y nivel de conciencia (tabla 4). Los estudios realizados por estos investigadores concluyeron que esta escala puede identificar pacientes con una alta probabilidad de supervivencia después de un EE; esta evolución favorable ocurriría en los pacientes con una puntuación en la STESS ≤ 2 . Propusieron que en estos casos, no estaría justificado un tratamiento muy agresivo de manera precoz de manera rutinaria y así se podría quizás evitar las complicaciones asociadas a la misma. (Andrea O.

Rossetti, Logroscino, and Bromfield 2006), (Andrea O. Rossetti et al. 2008)

Tabla 4. Escala Status Epilepticus Severity Score (STESS)		
Variables		STESS
Nivel de conciencia	• Alerta o somnoliento/confuso	0
	• Estuporoso o en coma	1
Peor tipo de crisis	• Parcial simple, parcial compleja, ausencia mioclónica	0
	• Crisis Convulsiva Generalizada	1
	• No convulsiva en coma	2
Edad	• < 65 años	0
	• ≥ 65 años	2
Historia de crisis previas	• Si	0
	• No	1
Total		0-6

Fuente: adaptado de Rossetti et al. (Andrea O. Rossetti, Logroscino, and Bromfield 2006)

Posteriormente se ha desarrollado otra escala que fue desarrollada por Leitinger et al. en el año 2015. (Leitinger, Höller, et al. 2015) Esta escala, denominada Epidemiology based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE), considera los patrones de etiología, edad, comorbilidad y electroencefalografía (EEG). (Figura 7)

Estos investigadores refieren que esta escala no solo es mejor para predecir una evolución desfavorable en relación a la escala STESS, sino que también es útil para predecir aquellos pacientes con un pronóstico favorable (NPV = 100 %, PPV = 68.8 %, CC = 89.1 %). Además, refieren que la escala EMSE asigna puntuaciones a las variables de predicción basadas en datos de grandes estudios epidemiológicos. Esto hace que el EMSE sea confiable y pueda adaptarse a diferentes regiones del mundo, donde se pueden encontrar

diferentes etiologías de EE y de comorbilidades. (Leitinger, Höller, et al. 2015), (Leitinger, Kalss, et al. 2015). Sin embargo, el cálculo de esta escala es más complejo y requiere de resultados de pruebas complementarias para ello como el EEG, que en ocasiones puede no estar disponible con facilidad, lo cual puede dificultar su utilización en la práctica clínica habitual. (Yuan, Gao, and Jiang 2018)

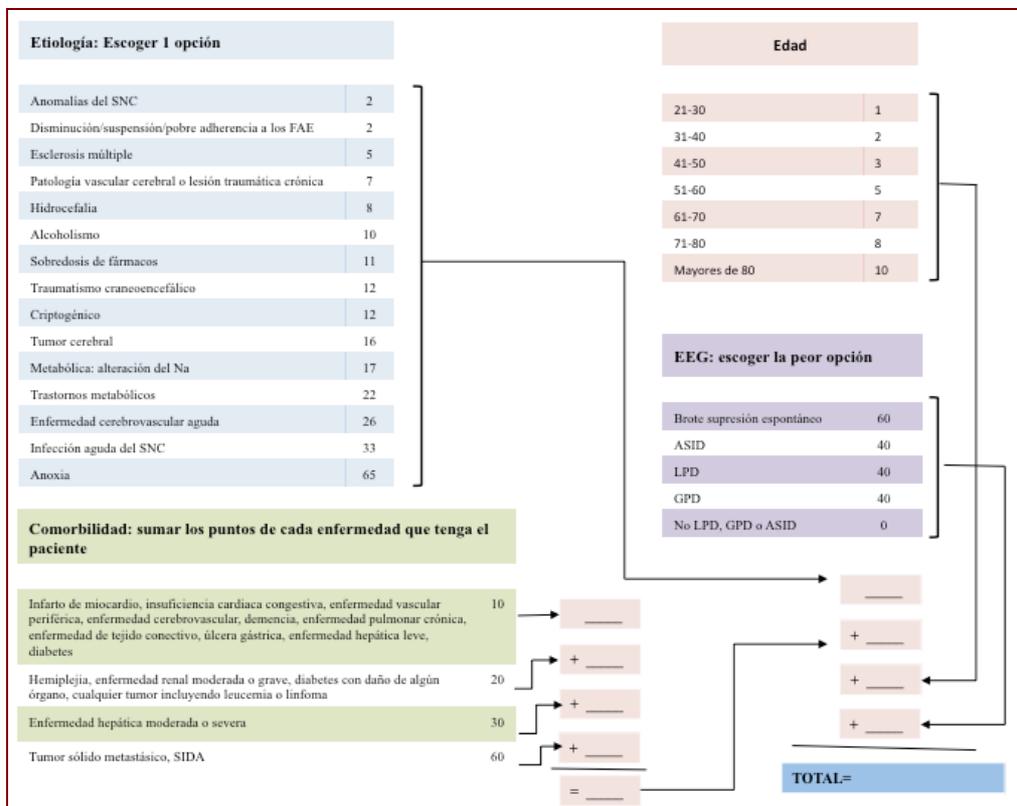


Figura 7. Escala EMSE. Adaptado de Leitinger et al. (Leitinger, Höller, et al. 2015)

Otro problema que existe es que el EMSE no considera el tipo de EE. Cuando los casos de estado epiléptico no convulsivo (EENC) se incluyen en un estudio, generalmente hay un peor resultado. Por ejemplo, el EE sutil tiene una tasa de mortalidad mucho más alta que la del estado epiléptico

convulsivo, con valores del 65% en comparación con el 27%, respectivamente. (Meierkord and Holtkamp 2007), la escala EMSE no incluye esta variable, lo cuál puede deberse a que los EENC tienen muchas causas diferentes con tasas de mortalidad muy diferentes y esto hace que sea difícil incluir a los EENC en su modelo de puntuación. (Yuan, Gao, and Jiang 2018)

CAPITULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Sabemos que el EE es una patología neurológica frecuente con una alta tasa de morbi-mortalidad, en la cuál el realizar un diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental.

Como hemos mencionado previamente, un problema importante que existe en el manejo del EE es el diagnóstico precoz del mismo, sobre todo en el no convulsivo. El retraso en el tratamiento antiepiléptico como consecuencia de esta dificultad diagnóstica contribuye a la duración del EE, y por tanto una mayor probabilidad de daño cerebral y a un pronóstico más desfavorable. La única herramienta para el diagnóstico en estos casos es el EEG, que en ocasiones puede no encontrarse disponible en un servicio de urgencias durante 24 horas.

Pruebas de neuroimagen como la RM de perfusión o el SPECT cerebral pueden medir la hiperperfusión crítica que ocurren durante las crisis epilépticas y ayudar al diagnóstico de los EE, sin embargo, estas pruebas son incluso en ocasiones menos accesibles que el EEG en un servicio de urgencias. Estudios previos sugieren que la TC de perfusión puede ser útil para el diagnóstico del EE, pero son escasos y la mayoría retrospectivos.

Por estos motivos en primer lugar creemos que la TCP podría ser una herramienta de diagnóstico útil para pacientes con estado de mal epiléptico, pudiendo determinar una zona de hiperperfusión que podría tener además de un valor diagnóstico, una utilidad para la localización del área epileptógena.

Por otro lado, la identificación de factores clínicos que puedan predecir la evolución de los pacientes en EE es muy importante, dado que estos podrían ser útiles para la decisión terapéutica, así como para establecer un pronóstico. Con este fin, como hemos también mencionado previamente, Rossetti et al, han desarrollado una escala clínica pronóstica sencilla (Status Epilepticus Severity Score, o STESS). Sin embargo, esta escala tiene sus limitaciones y tampoco tiene en cuenta la situación funcional previa del enfermo, como se tiene, por ejemplo, en el manejo de otros trastornos neurológicos agudos como el ictus. Sabemos que las comorbilidades coexistentes podrían estar asociadas con un mal pronóstico a corto plazo en la EE y que las diferentes comorbilidades a veces pueden afectar el estado funcional de los pacientes.

La Escala de Rankin modificada (mRS) es una medida objetiva y fiable para medir el grado de discapacidad o dependencia de un paciente.

Por este motivo presumimos que la mRS basal del paciente podría ser un factor pronóstico relacionado con el pronóstico a corto plazo en el EE y que se podría incluir la condición funcional basal del paciente (es decir, la mRS) en el STESS para mejorar la predicción de mortalidad.

2.2 OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta tesis son:

- 1- Medir prospectivamente las alteraciones de perfusión cerebral mediante la TC-P durante la fase aguda en pacientes que presentan un EE.
- 2- Determinar si existen patrones de alteraciones de la perfusión que sean de utilidad para el diagnóstico del EE.
- 3- Determinar si el mRS basal de los pacientes en EE puede ser un factor pronóstico a corto plazo
- 4- Demostrar si la inclusión de esta variable en el STESS puede mejorar la capacidad de predicción de mortalidad del EE.

CAPITULO 3. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

**3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL
EPIiléPTICO**

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

**3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL
EPILEPTICO**

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

3.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PMID: 31166616 . DOI: [10.1111/epi.16063](https://doi.org/10.1111/epi.16063)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

**3.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE
MAL EPILÉPTICO**

PMID: 27415411 - DOI: [10.1111/ene.13073](https://doi.org/10.1111/ene.13073)

CAPITULO 4. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Este apartado se organiza en 2 partes. Cada parte resume los resultados de cada estudio.

4.1 UTILIDAD DE TC DE PERFUSIÓN EN EL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

En este estudio se investiga la utilidad diagnóstica de la TC de perfusión en pacientes con EE.

Incluimos pacientes consecutivos con EE, diagnosticados por semiología clínica y EEG, en los que se realizó de forma prospectiva una TC-P en fase ictal. En los casos posibles se realizó una TC-P de seguimiento una vez resuelto el EE y se compararon con las TC-P realizadas en fase aguda.

Además, incluimos un grupo de control apareados por edad y sexo que presentaron EE *mimics* o fenómenos post-ictales en los que también se realizó un TC-P durante el periodo del estudio.

4.1.1 Resultados

En este estudio se incluyeron 19 pacientes evaluados de forma consecutiva en la fase ictal del EE

La edad media fue de $69,47 \pm 15,9$ años, y el 68,4% fueron varones. Los datos clínicos, y la TC basal se encuentran resumidos en la tabla 5. Los datos específicos de cada caso individual se muestran en la tabla 10 en la sección de anexos

Tabla 5. Características de los pacientes		
	Pacientes en EE (N=19)	Grupo control (N=10)
Edad Media	69.47 ± 15.9	55.8 ± 24.0
Varones	13(68.4%)	8/10 (80%)
Antecedentes de epilepsia	9 (47.4%)	6/10 (60%)
Etiología de los EE		
• Sintomático remoto	5 (26.3)	-
• Sintomático agudo	5 (26.3)	-
• Criptogénico	9 (47.4%)	-
Clínica presente durante la TC-P		
• Normal	0 (0%)	2 (20%)
• Alteración del nivel de conciencia	7 (36.8%)	2 (20%)
• Déficits focales o síntomas focales	8 (42%)	6 (60%)
• Crisis focales motoras continuas	4 (21%)	0 (0%)
Alteraciones en la TC		
• Sin alteraciones significativas	10 (52.6%)	6 (60%)
• Lesiones isquémicas crónicas	3 (15.8%)	3 (30%)
• Gliosis posthemorrágicas	2 (10.5%)	0 (0%)
• Infarto isquémico subagudo	2 (10.5%)	1 (10%)
• Gliosis postquirúrgica	2 (10.5%)	0 (0%)
EE: estado epiléptico; TC: tomografía computarizada; TC-P: tomografía computarizada de perfusión		

En 14 de los 19 pacientes, el diagnóstico se basó en las características clínicas y fue confirmado por EEG inmediatamente antes del estudio TC-P, con un intervalo medio entre el inicio de los 2 exámenes de $37,4 \pm 12$ min. Los 5 pacientes restantes tuvieron crisis epilépticas repetidas que fueron presenciados y confirmados por el personal médico. (tabla x anexos)

El análisis visual de los mapas de perfusión mostró áreas de hiperperfusión cortical en 14/19 (78.9%) pacientes, que fueron concordantes con la clínica y/o los hallazgos EEG. (Tabla x anexos)

El análisis cuantitativo mostró un aumento significativo para el flujo sanguíneo cerebral (rCBF) [$p = 0.002$] y para el volumen sanguíneo cerebral (rCBV) [$p = 0.004$], y una disminución en los valores de el tiempo al pico (TTP) [$p < 0.001$] y para el tiempo de transito medio (MTT) [$p = 0.001$] al comparar con los valores correspondientes en la región contralateral (Figura 8a).

Los valores medios de los índices de asimetría (IA) fueron 12.8 para rCBF, 13.7 para rCBV, -3.0 para TTP y -3.7 para MMT.

La presencia de alteraciones en TC-P ictales fueron independientes de los factores demográficos, la etiología, el tipo, la duración y la semiología del EE.

En TC-P de seguimiento, 8 de 9 pacientes mostraron una disminución visual de las áreas de hiperperfusión observadas en el TC-P ictal (Figuras 9a y 9b), y una disminución cuantitativa significativa en el rCBV ($p = 0.035$) y el rCBF ($p = 0.024$) (Figura 8b)

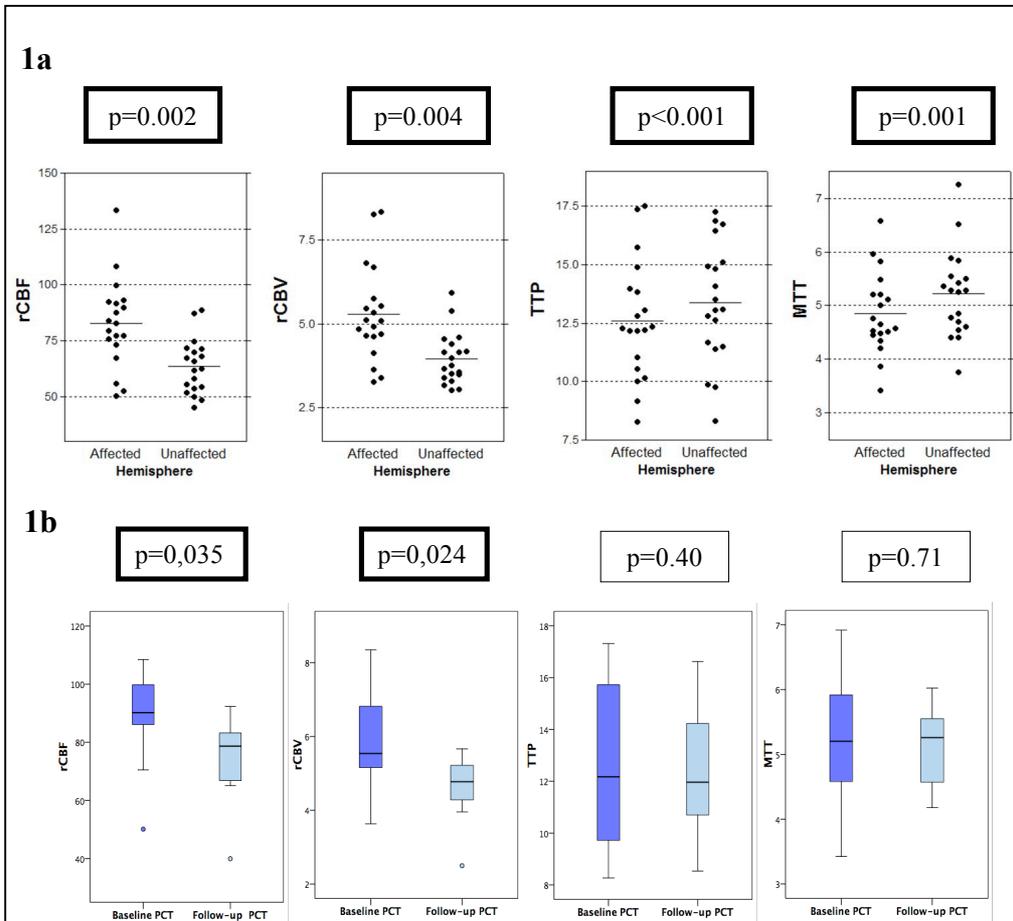


Figura 8. a) La comparación entre la región cortical afectada y la región contralateral no afectada muestra valores significativamente mas elevados para rCBF y rCBV y disminuidos para TTP y MTT en el hemisferio afectado. b) La comparación entre las TC-P ictales y las TC-P de seguimiento realizada una vez resultado el EE muestra valores significativamente mas elevados de rCBF y rCBV durante el EE

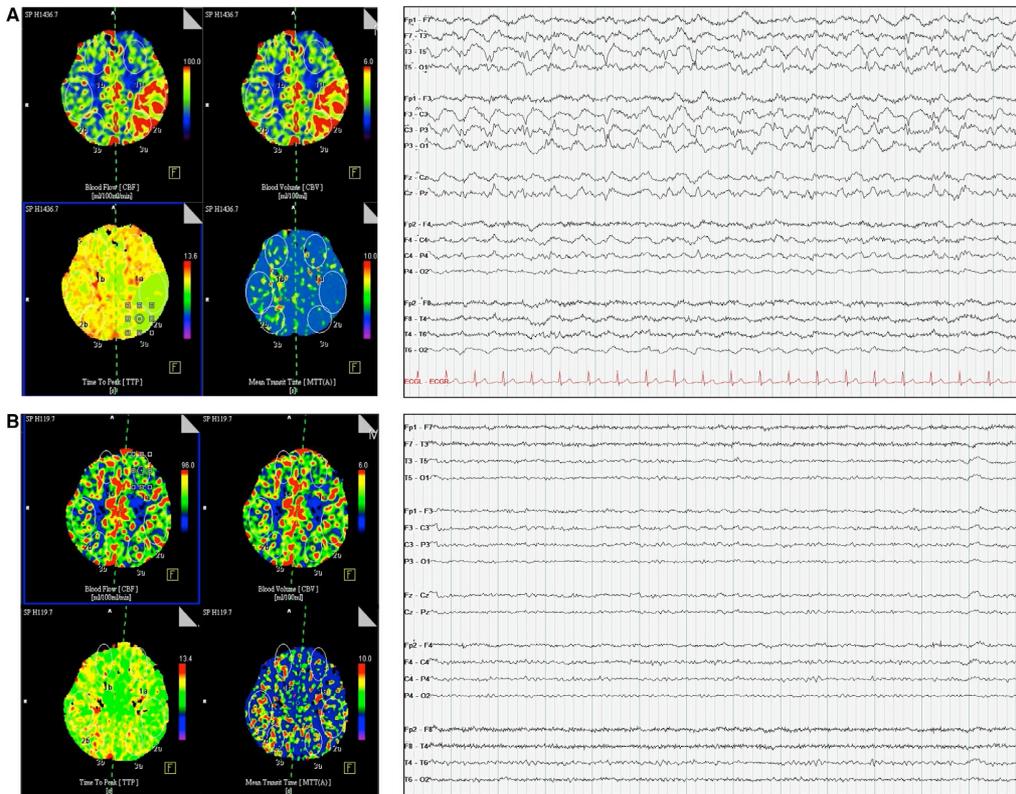


Figura 9. Imágenes de la TC de perfusión y registro EEG del paciente 9. a) Hiperperfusión cortical parietal izquierda durante un EENC (estatus afásico). El EEG muestra actividad epileptiforme rítmica parietal izquierda. b) Perfusión cortical normal después de la resolución EE en el mismo paciente.

En el grupo control se incluyeron 10 pacientes. Nueve de 10 pacientes tenían un diagnóstico de crisis única o repetitivas. En este subgrupo, 5 pacientes mostraron déficits neurológicos focales post-ictales ("fenómeno de Todd") en el momento de la TC-P. Un paciente presentó crisis de origen psicógeno con un déficit neurológico transitorio posterior.

El análisis visual de las TC-P en el grupo de control mostró perfusión normal (6 pacientes), hipoperfusión focal (3 pacientes) e hiperperfusión focal sutil (1 paciente). El análisis cuantitativo en este grupo encontró una disminución significativa en el rCBF y rCBV en el hemisferio afectado, que fueron definidos por los hallazgos clínicos y EEG (Figura 10).

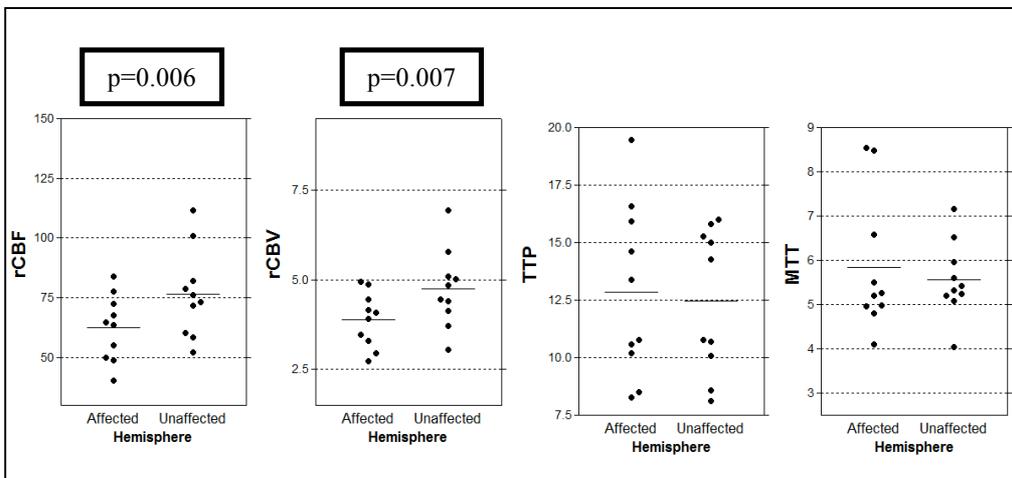


Figure 10. La comparación de los valores cuantitativos en la TC-P en el grupo de control entre la región cortical afectada y la región contralateral no afectada muestra una disminución significativa de rCBF y rCBV en los hemisferios afectados.

El análisis cuantitativo comparativo de los IA entre pacientes con EE y los controles mostró diferencias para rCBF, rCBV y MTT. Los pacientes con EE mostraron valores en la TC-P ictal más altos para rCBF ($p = 0.001$) y rCBV ($p = 0.002$), y más bajos para TTP ($P = 0.001$) y MTT ($P = 0.001$) que los controles (Figura 11).

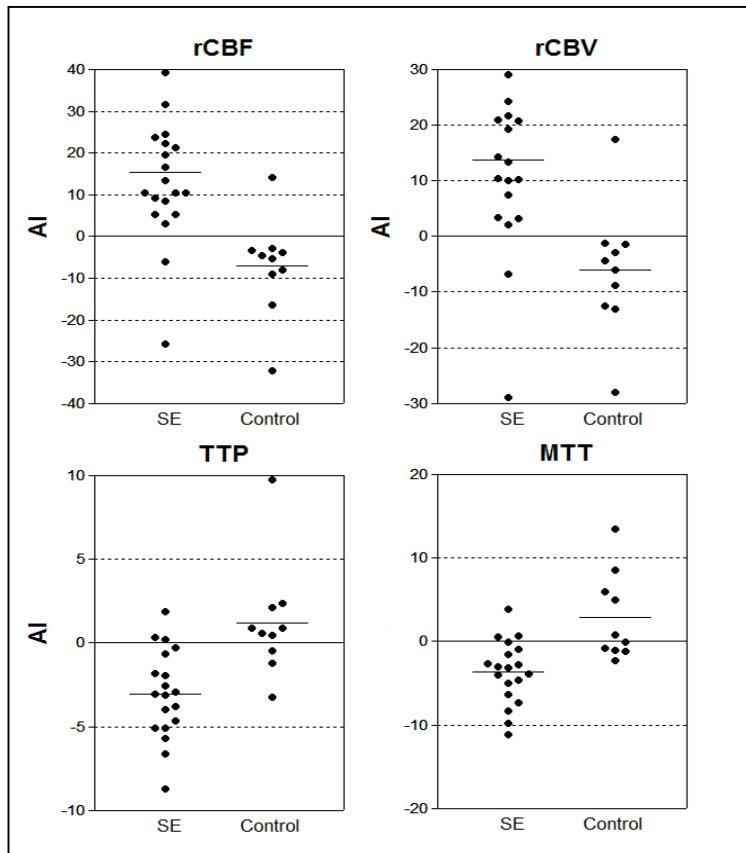


Figura 11. La comparación de los parámetros de perfusión entre pacientes con EE y los controles demuestra valores significativamente más altos para rCBF y rCBV, y más bajos para MTT en el grupo con EE.

La sensibilidad para la detección de hiperperfusión para el diagnóstico del EE fue 78.95% y la especificidad del 90%.

4.2 NUEVA ESCALA PARA EL PRONÓSTICO DEL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Este estudio se centra en el pronóstico de los pacientes con EE.

Se valora si la escala Rankin modificada (mRS) es un factor pronóstico a corto plazo en el EE y si añadiendo esta variable al STESS se puede mejorar la predicción del pronóstico en estos pacientes.

Para ellos se realizó un registro retrospectivo de todos los pacientes adultos (≥ 16 años) que presentaron un EE y fueron ingresados en nuestro hospital entre marzo de 2011 y marzo de 2014.

4.2.2 Resultados

De un registro de 162 pacientes con EE se incluyeron 136 pacientes.

La edad media fue de 62.01 ± 17.62 años [19-95]. El 54.4% de los pacientes eran hombres., 60,2% de los pacientes tuvo un EE de novo. La mortalidad total fue del 22,1%.

Las etiologías más comunes de los EE fueron sintomáticas agudas (47,1%) y sintomáticas remotas (32,4%), que fueron principalmente secundarias a lesiones vasculares (30,9%) y tumorales (19,9%). Los datos demográficos y las variable clínicas más relevantes se encuentran resumidos en la Tabla 6

Tabla 6. Variables de interés para predecir el riesgo de mortalidad				
	Total	Vivos	Muertos	P
	136 (100%)	106 (77.9%)	30 (22.1%)	
Edad (media, DE)	62.01 (\pm 17.6)	60.1 \pm 17.2	68.5 \pm 17.6	0.022
Hombres	74 (54.4%)	56 (52.8%)	18 (60%)	0.486
Antecedentes de crisis	54 (39.7%)	46 (43.4%)	8 (26.7%)	0.098
Tipo de crisis				
• PS o PC	80 (58.8%)	68 (64.1%)	12 (40%)	0.018
• CG	42 (30.9%)	33 (31.1%)	9 (30%)	0.906
• EENC (en coma)	14 (10.3%)	5 (4.7%)	9 (30%)	<0.001
Nivel de conciencia				
• Alerta o somnoliento/confuso	92 (67.6%)	82 (77.3%)	10 (33.3%)	<0.001
• Estuporoso o coma	44 (32.4%)	24 (22.6%)	20 (66.6%)	
mRS (median, IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	0.002
Etiologías				
• Sintomático agudo	64 (47.1%)	43 (40.6%)	21 (70%)	0.004
• Sintomático remoto	44 (32.4%)	41 (38.7%)	3 (10%)	0.003
• Sintomático progresivo	11 (8.1%)	10 (9.4%)	1 (3.3%)	0.455
• Criptogénico/Idiopático	17 (12.5%)	12 (11.3%)	5 (16.7%)	0.531
STESS (Mediana, IQ)	3 (1-3)	2(1-3)	3.5(2-5)	<0.001
Tratamiento con anestésicos	41 (30.1%)	28 (26.4%)	13 (43.3%)	0.075
PS: Parcial simple; PC: parcial complejo; CG: convulsión generalizada; EENC: Estatus epiléptico no convulsivo (en coma)				

En el análisis univariante, encontramos que la edad, el presentar un EE no convulsivo en coma, una alteración importante del estado de conciencia, la etiología, la puntuación en el STESS y el mRS se asociaron con una mayor mortalidad.

En cuanto a la edad, el mejor punto de corte para predecir la mortalidad en nuestra serie (curva ROC) fue de 70 años ($p = 0,003$).

Los resultados del análisis de regresión logística mostraron que el STESS (OR 1.863 [1.345 a 2.577]; $p < 0.001$) y el mRS (OR 1.459 [1.004 a 2.19]; $p = 0.047$) fueron los únicos predictores independientes de mortalidad (Tabla 7)

Tabla 7. Modelo de regresión logística			
	Coefficiente (SE)	OR (95% IC)	<i>p</i>
STESS (0-6)	0,622 (0,166)	1,863 (1,345-2,577)	<0,001
mRS (0-5)	0,378 (0,190)	1,459 (1,004-2,19)	0,047

Teniendo en cuenta los valores de los coeficientes de la regresión logística, en los que se observa un mayor peso en la escala STESS y los resultados de la curva ROC del mRS que se utilizó para predecir la mortalidad, dividimos la escala del mRS en 3 grupos asignando las siguientes puntuaciones: 0 (mRS=0); 1 (mRS=1 a 3) y 2 (mRS>3); También modificamos el punto de corte de edad a 70 años siguiendo los resultados de nuestra curva ROC con respecto a la edad. Finalmente obtuvimos una nueva escala con una puntuación total entre 0 y 8 puntos, que llamamos STESS modificado (mSTESS) Tabla 8

Tabla 8. STESS modificado (mSTESS)	
Variables	Puntuación
Nivel de Conciencia	
- Vígil/confuso	0
- Estuporoso/coma	1
Tipo de crisis	
- Parcial simple o complejo	0
- Convulsivo generalizado	1
- No convulsivo en coma	2
Edad	
- <65 años	0
- > 65 años	2
Antecedentes de Epilepsia	
- Si	0
- No	1
mRS	
- 0	0
- 1-3	1
- ≥ 4	2
TOTAL	0-8

La capacidad de esta escala para predecir muerte es del 77.5%, superior a la del STESS. El mejor punto de corte de la nueva escala para predecir exitus fue de 4 que comparando con el punto de corte establecido del STESS (STESS \geq o = 3) apreciamos que tenemos valores generales mejores en la capacidad de predicción del exitus, con una precisión global mucho mayor (81,1% vs 59,6%).

La capacidad predictiva del STESS, mRS y mSTESS se detallan en la Figura 12. Observamos que la escala modificada (mSTESS) tiene una mayor capacidad para predecir la mortalidad (80.1%) en comparación con STESS (74,3%).

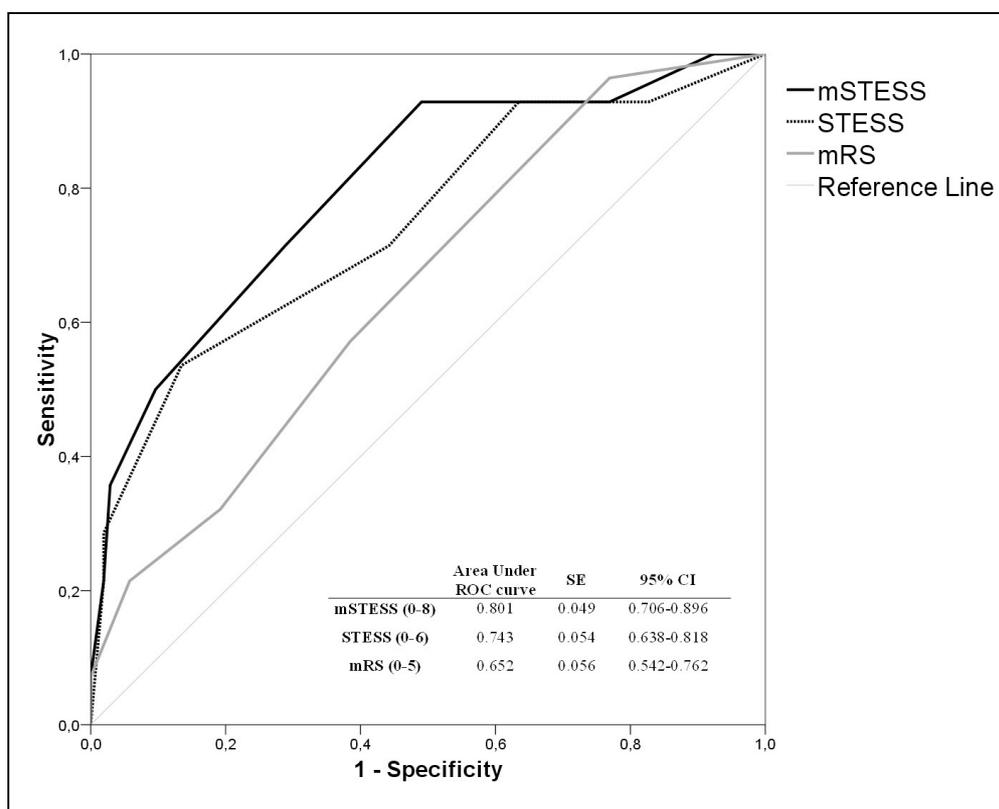


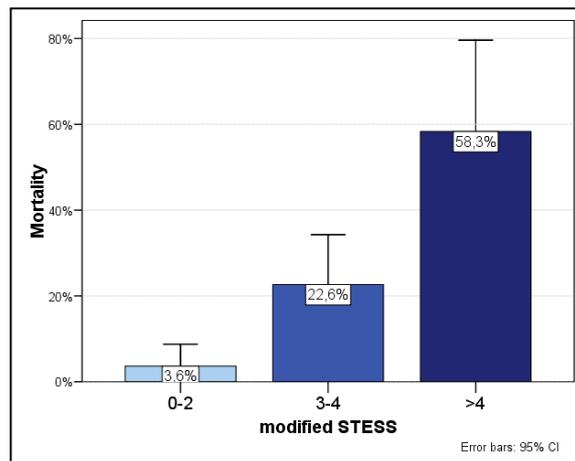
Figura 12. Capacidad predictiva de mortalidad de la nueva escala frente al STESS

El mejor punto de corte para predecir la mortalidad en el mSTESS fue de cuatro. Cuando comparamos el valor establecido del STESS ≥ 3 , apreciamos una mejoría en la capacidad de predecir exitus con una precisión general más alta (81,8% frente a 59,6%), como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Comparación de los resultados entre STESS \geq 3 y mSTESS $>$ 4

	Sens	Esp	PPV	NPV	Precisión general	OR (CI 95%)	<i>p</i>
STESS \geq 3	73.3%	55.7%	31.9%	88.1%	59.6%	3.452 (1.410-8.451)	0.007
mSTESS $>$ 4	50%	90.4%	58.3%	87.0%	81.8%	9.400 (3.504-25.217)	$<$ 0.001

Esta nueva escala nos proporciona un mejor valor predictivo positivo (VPP) que el STESS, lo que nos permite identificar mejor a aquellos pacientes con un mayor riesgo de mortalidad. Además, en la curva ROC observamos otro punto de corte que nos permitió calificar a los pacientes con muy bajo riesgo de muerte (mSTESS $<$ 0 = 2), de esta manera diferenciamos tres grupos de pacientes según el riesgo de exitus: mSTESS 0-2 = bajo riesgo; 3-4: riesgo intermedio; $>$ 4: alto riesgo. (Figura 13)

**Figura 13.** Predicción de mortalidad basada en el valor mSTESS según el grupo de riesgo.

CAPÍTULO 5. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral se centra en 2 aspectos relevantes dentro del manejo del estado de mal epiléptico. Por un lado, nos planteamos la dificultad diagnóstica que en muchas ocasiones suele existir en el EE y por otro lado también quisimos investigar factores pronósticos y formas de predecir mejor la evolución que puedan tener los pacientes de forma a poder ayudar a la hora de decidir el manejo terapéutico.

Nuestro primer estudio valora de forma prospectiva una serie consecutiva de pacientes con diagnóstico confirmado de EE en los que se investiga las alteraciones de la TCP y la utilidad de esta prueba. Estos hallazgos son consistentes con los cambios hemodinámicos descritos con otros exámenes complementarios en series previas de pacientes con EE (Calistri et al. 2003), (Szabo et al. 2005).

Los estudios previos realizados en relación a la utilidad de la TCP en el EE se tratan sobre todo de estudios retrospectivos en los que se había realizado una TCP por la sospecha de ictus y que posteriormente se acabó diagnosticándose de un EE. (Wiest et al. 2006); (Hauf et al. 2009); (Austein et al. 2018); (Strambo et al. 2018); (Cauwenberge et al. 2018)

Por ello nuestra intención fue realizar un estudio prospectivo enfocado exclusivamente a pacientes con un diagnóstico de EE en los que se realizó una TCP con el objetivo de analizar los cambios de perfusión que se producen durante el mismo y encontramos que casi el 80% mostró alteraciones en la TCP, tanto en el análisis visual como en el análisis cuantitativo. Los cambios de perfusión observados en nuestros pacientes fueron similares a los que se

describen en otras series para las crisis de inicio focal y EE; es decir, afectación cortical con preservación relativa de la sustancia blanca subyacente. (Austein et al. 2018), (Strambo et al. 2018), (Keedy, Soares, and Wintermark 2012). Nuestros resultados coinciden con los de estudios anteriores en los cuales se demostró que durante la crisis epiléptica la T-CP puede evidenciar un acortamiento del MTT, con incremento en los mapas de flujo y volumen (CBF y CBV) concordante con un estado hiperémico focal. (Wiest et al. 2006), (Hauf et al. 2009), (Lie et al. 2011), (Austein et al. 2018), (Strambo et al. 2018), (Cauwenberge et al. 2018), (Payabvash et al. 2015)

En nuestro estudio, los hallazgos de hiperperfusión en la TCP identificaron pacientes en EE con una alta especificidad (90%) y una sensibilidad aceptable (79%). Van Cauwenberge et al, realizaron recientemente un estudio retrospectivo, en el cual la TCP detectó hiperperfusión en pacientes en EE con 86% de especificidad y 38% de sensibilidad. En el subgrupo de pacientes que habían presentado crisis confirmadas durante la TC, la sensibilidad aumentó al 59%. (Cauwenberge et al. 2018). Este estudio tiene algunas limitaciones como por ejemplo el hecho que los EEG se realizaron en promedio 30 horas más tarde que la TCP, y que al tratarse de un estudio retrospectivo en ocasiones fue difícil conocer si realmente el paciente estaba en la fase ictal o bien postictal según los criterios clínicos. (Cauwenberge et al. 2018) La mayor sensibilidad de nuestro estudio comparando con el de Van Cauwenberge et al. probablemente se podría deber a los criterios de selección más restringidos de nuestro estudio en un tamaño de muestra pequeño, en el que sólo se incluyeron pacientes con EE confirmados.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, aunque se haya seguido un protocolo estricto, el EE y las crisis epilépticas son procesos dinámicos con

cambios continuos a lo largo del tiempo. La investigación con SPECT cerebral en humanos ha demostrado un cambio de hiperperfusión ictal a hipoperfusión postictal en aproximadamente 50-100 segundos después del cese de las convulsiones. (Van Paesschen 2004) A pesar de que la TCP tarda unos segundos en adquirirse, conseguir realizar esta prueba en el momento exacto en el que está ocurriendo una crisis es difícil y lo ideal sería realizar una TCP con un registro EEG-~~en~~ simultaneo lo cuál podría aclarar mejor la ausencia de áreas de hiperperfusión en algunos de los pacientes (21%) en EE en los que no se observaron anormalidades de perfusión, sin embargo el poder realizar esto quizás sea factible para investigación pero muy difícil de obtener en la práctica clínica diaria.

Finalmente, en este estudio realizamos una TC-P de seguimiento en 9 de nuestros pacientes una vez resuelto el EE. En el análisis visual, el flujo sanguíneo se había normalizado en todos los pacientes que mostraban hiperperfusión durante la fase ictal. No obstante, se encontraron diferencias cuantitativas para las secuencias de CBV y CBF, pero no para MTT o TTP, hallazgos que probablemente estén relacionados con los métodos utilizados en el análisis de imágenes.

Desde una perspectiva terapéutica no solo es importante el realizar el diagnóstico de forma precoz, sino que también es importante contar con herramientas que permitan realizar un pronóstico preciso de los pacientes con EE en una etapa temprana.

El STESS es una herramienta útil en este aspecto; sin embargo, esta herramienta tiene un efecto techo, particularmente en pacientes mayores de 65 años que no tienen epilepsia preexistente.

Estudios previos determinaron que la edad de los pacientes es un importante factor de riesgo de mortalidad en el EE. Los pacientes de edad avanzada probablemente tienen una mayor mortalidad asociada debido a una combinación de la patología subyacente así como a las comorbilidades médicas. (Towne et al. 1994); (A. O. Rossetti et al. 2006); (Chin, Neville, and Scott 2004); (Koubeissi and Alshekhlee 2007). Además, los pacientes mayores son menos resistentes a las complicaciones de los EE y a los propios tratamientos, lo cual también podría contribuir a una mayor incidencia de resultados desfavorables. Por otro lado sabemos que a lo largo del tiempo ha habido una mejora significativa en la tasa de supervivencia de ciertos grupos de edad. En nuestra serie, el mejor punto de corte para predecir la mortalidad fue de 70 años.

Se ha demostrado que las comorbilidades pueden influir en el pronóstico de los EE. Estudios anteriores han sugerido que los pacientes con un mayor número de afecciones comórbidas tienen un peor resultado. (Koubeissi and Alshekhlee 2007) Los datos proporcionados por EMSE sugieren un papel importante para las comorbilidades. [18]

Sabemos que las diferentes comorbilidades pueden afectar el estado funcional de los pacientes; que fue por lo que planteamos la hipótesis de que el uso de una puntuación fácil y rápida para evaluar el estado funcional a la llegada de emergencia, como la Escala de Rankin modificada, podría ser útil para predecir el pronóstico de los pacientes con EE.

En nuestra serie, observamos que el estado funcional basal del paciente (medida por el mRS) se asoció de forma independiente con la mortalidad en los pacientes con EE.

Al agregar esta variable al STESS (aumentando también el punto de corte de la edad), obtuvimos una nueva puntuación: el STESS modificado (≥ 4 mSTESS NPV 87.0%, PPV 58.3%, precisión global 81.8%). Esta nueva escala nos permitió no solo mejorar la predicción de mortalidad sino también clasificar a los pacientes que tenían un riesgo muy bajo de muerte (mSTESS ≤ 2).

Con esta nueva escala, observamos que el efecto techo del STESS disminuye; por ejemplo, un paciente de 70 años sin epilepsia preexistente y una buena situación inicial (mRS = 0), obtendría en nuestra escala 3 puntos que corresponderían al riesgo intermedio de mortalidad y no a un pronóstico desfavorable como en el STESS. Además, el mayor valor de PPV en nuestra puntuación nos permite identificar mejor a aquellos pacientes con un riesgo de mortalidad realmente mayor.

Siguiendo la metodología de Rossetti et al (Andrea O. Rossetti, Logroscino, and Bromfield 2006), (Andrea O. Rossetti et al. 2008), no incluimos la etiología en nuestra nueva escala, dado que en muchas ocasiones la causa solo puede determinarse después de varios estudios, lo cual podría implicar un retraso de varias horas o incluso días, tiempo que es crucial para la decisión del tratamiento terapéutico.

CAPITULO 6. CONCLUSIONES-

- El análisis visual y cuantitativo de los mapas de perfusión pueden detectar una hiperperfusión regional en un porcentaje elevado de los pacientes en EE, observándose alteraciones significativas en CBF, CBV, TTP y MMT al comparar con el lado contralateral y en CBV y CBF al comparar con los controles.
- La TC-P podría ser una herramienta útil para el diagnóstico de EE, fundamentalmente en el EENC.
- La situación funcional basal, evaluado por el mRS se asocia con la mortalidad en el EE
- El STESS modificado (mSTESS), puede ser una escala más precisa para predecir el pronóstico a corto plazo de pacientes con EE.

CAPITULO 7. LINEAS DE FUTURO

El EE estatus epiléptico representa una de las urgencias neurológicas más frecuentes con una tasa de morbi-mortalidad importante y un alto costo para la sanidad, lo que puede suponer además una importante carga social.

Los datos aportados por esta tesis proporcionan información sobre los factores pronósticos que pueden influir en el EE como es la situación basal previa, lo cuál podría ser un factor clínico muy relevante a la hora de decidir posibles opciones terapéuticas, considerando la escala propuesta en nuestro estudio.

Además hemos establecido la utilidad diagnóstica que puede tener la tomografía computarizada cerebral de perfusión en el EE, lo cuál podría ser una herramienta muy útil en los servicios de urgencias, dado que el retraso en el tratamiento antiepiléptico como consecuencia de la dificultad diagnóstica que a veces supone esta patología contribuye al incremento del daño cerebral preexistente y por tanto, a un pronóstico más desfavorable suponiendo esto una mayor morbi-mortalidad, más días de ingresos y mayor necesidad de rehabilitación en los pacientes que sobreviven.

La investigación futura podría desarrollarse en diferentes cohortes y entornos hospitalarios para confirmar y ampliar nuestros resultados

Tanto la utilización de nuestra escala como la TC-P en el manejo del EE podrían incluirse dentro del proyecto "Código crisis" con la idea de mejorar el diagnóstico y manejo terapéutico mediante las herramientas propuestas

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi, J., Chevrie J. 1970. "Convulsive Status Epilepticus in Infants and Children: A Study of 239 Cases." *Epilepsia* 11 (2): 187–97. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1970.tb03880.x>.
2. Austein, Friederike, Monika Huhndorf, Johannes Meyne, Helmut Laufs, Olav Jansen, and Thomas Lindner. 2018. "Advanced CT for Diagnosis of Seizure-Related Stroke Mimics." *European Radiology* 28 (5): 1791–1800. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5174-4>.
3. Bauer, Gerhard, and Eugen Trinka. 2010. "Nonconvulsive Status Epilepticus and Coma." *Epilepsia* 51 (2): 177–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02297.x>.
4. Betjemann, John P, and Daniel H Lowenstein. 2015. "Status Epilepticus in Adults." *The Lancet Global Health* 4422 (15): 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3).
5. Blennow, G., B. Nilsson, and B. K. Siesjo. 1985. "Influence of Reduced Oxygen Availability on Cerebral Metabolic Changes during Bicuculline-Induced Seizures in Rats." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 5 (3): 439–45. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1985.59>.
6. Bruehl, C., G. Hagemann, and O. W. Witte. 1998. "Uncoupling of Blood Flow and Metabolism in Focal Epilepsy." *Epilepsia* 39 (12): 1235–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01320.x>.
7. Calistri, Valentina, Francesca Caramia, Federico Bianco, Francesco Fattapposta, Flavia Pauri, and Luigi Bozzao. 2003. "Visualization of Evolving Status Epilepticus with Diffusion and Perfusion MR Imaging." *AJNR American Journal of Neuroradiology* 24 (4): 671–73. [papers3://publication/uuid/C86BBFB8-2342-4BBD-B281-A968E8399DAF](https://pubs.rsna.org/doi/10.3174/ajnr.A2342).
8. Care, Neurocrit, Bhavpreet S Dham, Krystal Hunter, and Fred Rincon. 2014. "The Epidemiology of Status Epilepticus in the United States." <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9935-x>.

9. Cauwenberge, Margot G A Van, Sven Dekeyzer, Omid Nikoubashman, Manuel Dafotakis, and Martin Wiesmann. 2018. “Can Perfusion CT Unmask Postictal Stroke Mimics ?” <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006501>.
10. Cenic, A., D.G. Nabavi, R.A. Craen, A.W. Gelb, and T.Y. Lee. 2000. “A CT Method to Measure Hemodynamics in Brain Tumors: Validation and Application of Cerebral Blood Flow Maps.” *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (3): 462-70. <https://doi.org/10.1006/ajnr.1999.1911>.
11. Chen, J. W.Y., D. E. Naylor, and C. G. Wasterlain. 2007. “Advances in the Pathophysiology of Status Epilepticus.” *Acta Neurologica Scandinavica* 115 (SUPPL.186): 7–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00803.x>.
12. Chen, James WY, and Claude G Wasterlain. 2006. “Status Epilepticus: Pathophysiology and Management in Adults.” *The Lancet Neurology* 5 (3): 246–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70374-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70374-X).
13. Cheng, Jocelyn Y. 2016. “Latency to Treatment of Status Epilepticus Is Associated with Mortality and Functional Status.” *Journal of the Neurological Sciences* 370: 290–95. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.004>.
14. Chin, Richard F M, B. G R Neville, and R. C. Scott. 2004. “A Systematic Review of the Epidemiology of Status Epilepticus.” *European Journal of Neurology* 11 (12): 800–810. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00943.x>.
15. Cole, Andrew J. 2004. “Status Epilepticus and Periictal Imaging” 45: 72–77.
16. Company, Elsevier Publishing. 1970. “Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures,” 102–12.
17. Corsellis JA, Bruton CJ. 1983. “Neuropathology of Status Epilepticus in Humans.” *Adv Neurol* 1, no. 34: 29–39.
18. DeLorenzo, R. J., E. J. Waterhouse, A. R. Towne, J. G. Boggs, D. Ko, G. A. DeLorenzo, A. Brown, and L. Garnett. 1998. “Persistent Nonconvulsive Status Epilepticus after the Control of Convulsive Status Epilepticus.” *Epilepsia* 39 (8): 1023–31. <https://doi.org/10.1111/j.1528-3795.1998.00800.x>.

- 833–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x>.
19. Delorenzo, R J, A R Towne, J G Boggs, J M Pellock, L Penberthy, and C A Fortner. 1996. “A Prospective , Population-Based Epidemiologic Study of Status Epilepticus in Richmond , Virginia,” 2799–2803.
 20. Detre, John A., Joseph I. Sirven, David C. Alsop, Michael J. O’Connor, and Jaqueline A. French. 1995. “Localization of Subclinical Ictal Activity by Functional Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Invasive Monitoring.” *Annals of Neurology* 38 (4): 618–24. <https://doi.org/10.1002/ana.410380410>.
 21. Duncan R. 1992. “Epilepsy, Cerebral Blood Flow, and Cerebral Metabolic Rate.” *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 4: 105–21.
 22. Flacke, S., U. Wüllner, E. Keller, F. Hamzei, and H. Urbach. 2000. “Reversible Changes in Echo Planar Perfusion- and Diffusion-Weighted MRI in Status Epilepticus.” *Neuroradiology* 42 (2): 92–95. <https://doi.org/10.1007/s002340050021>.
 23. Fountain, Nathan B. 2000. “Status Epilepticus : Risk Factors and Complications” 41.
 24. Genton P Gelisse, Crespel A. 2006. “Lack of Efficacy and Potential Aggravation of Myoclonus with Lamotrigine in Unverricht-Lundborg Disease” 47 (12): 2083–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00829.x>.
 25. Guerrero, Waldo R., Haitham Dababneh, and Stephan Eisenschenk. 2012. “The Role of Perfusion CT in Identifying Stroke Mimics in the Emergency Room: A Case of Status Epilepticus Presenting with Perfusion CT Alterations.” *International Journal of Emergency Medicine* 5 (1): 5–8. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-5-4>.
 26. Gutiérrez-Viedma, Álvaro, Beatriz Parejo-Carbonell, María Luz Cuadrado, Irene Serrano-García, Belén Abarrategui, and Irene García-Morales. 2018. “The Relevance of Timing in Nonconvulsive Status Epilepticus: A Series of 38 Cases.” *Epilepsy and Behavior* 82: 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.029>.
 27. Hauf, M., J. Slotboom, A. Nirkko, F. Von Bredow, C. Ozdoba, and R. Wiest.

2009. “Cortical Regional Hyperperfusion in Nonconvulsive Status Epilepticus Measured by Dynamic Brain Perfusion CT.” *American Journal of Neuroradiology* 30 (4): 693–98. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1456>.
28. Hesdorber, D C, J F Annegers, and W A Hauser. 1998. “Incidence of Status Epilepticus In,” 735–42.
29. Hill, Chloe E., Alomi O. Parikh, Colin Ellis, Jennifer S. Myers, and Brian Litt. 2017. “Timing Is Everything: Where Status Epilepticus Treatment Fails.” *Annals of Neurology* 82 (2): 155–65. <https://doi.org/10.1002/ana.24986>.
30. Hirsch, L. J., S. M. Laroche, N. Gaspard, E. Gerard, A. Svoronos, S. T. Herman, R. Mani, et al. 2013. “American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 Version.” *Journal of Clinical Neurophysiology* 30 (1): 1–27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>.
31. Jones, Dorothy M., Nadia Esmaeil, Stephen Maren, and Robert L. Macdonald. 2002. “Characterization of Pharmacoresistance to Benzodiazepines in the Rat Li-Pilocarpine Model of Status Epilepticus.” *Epilepsy Research* 50 (3): 301–12. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00085-2](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00085-2).
32. Kanazawa, Yuka, Takato Morioka, Shuji Arakawa, Yoshihiko Furuta, Asako Nakanishi, and Takanari Kitazono. 2015. “Nonconvulsive Partial Status Epilepticus Mimicking Recurrent Infarction Revealed by Diffusion-Weighted and Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Images.” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24 (4): 731–38. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.026>.
33. Kapur, Jaideep, and Robert L. Macdonald. 1997. “Rapid Seizure-Induced Reduction of Benzodiazepine and Zn²⁺ Sensitivity of Hippocampal Dentate Granule Cell GABA(A) Receptors.” *Journal of Neuroscience* 17 (19): 7532–40.
34. Keedy, Alexander, Bruno Soares, and Max Wintermark. 2012. “A Pictorial Essay of Brain Perfusion-CT: Not Every Abnormality Is a Stroke!” *Journal of Neuroimaging* 22 (4): 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00716.x>.
35. Kellinghaus, Christoph, Andrea O. Rossetti, Eugen Trinka, Nicolas Lang,

- Theodor W. May, Iris Unterberger, Stephan Rüegg, et al. 2019. “Factors Predicting Cessation of Status Epilepticus in Clinical Practice: Data from a Prospective Observational Registry (SENSE).” *Annals of Neurology* 85 (3): 421–32. <https://doi.org/10.1002/ana.25416>.
36. Knake, Susanne, Felix Rosenow, Mathias Vescovi, Wolfgang H Oertel, Hanshelge Mueller, Angelika Wirbatz, Niki Katsarou, and Hajo M Hamer. 2001. “Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A Prospective , Population-Based Study” 42 (6): 714–18.
37. Koubeissi, Mohamad, and Amer Alsheklee. 2007. “In-Hospital Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus: A Large US Sample.” *Neurology* 69 (9): 886–93. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269791.96189.70>.
38. Kutluay, Ekrem, Jeannie Beattie, Erasmo A. Passaro, Jonathan C. Edwards, Daniela Minecan, Cassandra Milling, Linda Selwa, and Ahmad Beydoun. 2005. “Diagnostic and Localizing Value of Ictal SPECT in Patients with Nonconvulsive Status Epilepticus.” *Epilepsy and Behavior* 6 (2): 212–17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.12.001>.
39. Larch, Julia, Iris Unterberger, Gerhard Bauer, Johannes Reichsoellner, Giorgi Kuchukhidze, and Eugen Trinka. 2009. “Myoclonic Status Epilepticus in Juvenile Myoclonic Epilepsy” 11 (4): 309–14.
40. Leitinger, M., Y. Höller, G. Kalss, A. Rohracher, H. F. Novak, J. Höfler, J. Dobesberger, G. Kuchukhidze, and E. Trinka. 2015. “Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE).” *Neurocritical Care* 22 (2): 273–82. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0080-y>.
41. Leitinger, M., G. Kalss, A. Rohracher, G. Pilz, H. Novak, J. Höfler, I. Deak, et al. 2015. “Predicting Outcome of Status Epilepticus.” *Epilepsy and Behavior* 49: 126–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.066>.
42. Lie, Chuh Hyoun, Mirko Seifert, Jörg Poggenborg, Gereon R. Fink, and Lothar Burghaus. 2011. “Perfusion Computer Tomography Helps to Differentiate Seizure and Stroke in Acute Setting.” *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (10): 925–27. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.06.009>.

43. Lothman, Eric W., and Robert C. Collins. 1981. "Kainic Acid Induced Limbic Seizures: Metabolic, Behavioral, Electroencephalographic and Neuropathological Correlates." *Brain Research* 218 (1–2): 299–318. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)91308-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)91308-1).
44. Matsuura, Keita, Masayuki Maeda, Keisuke Okamoto, Tomohiro Araki, Yoichi Miura, Kazuhide Hamada, Kenji Kanamaru, and Hidekazu Tomimoto. 2015. "Usefulness of Arterial Spin-Labeling Images in Periictal State Diagnosis of Epilepsy." *Journal of the Neurological Sciences* 359 (1–2): 424–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.009>.
45. Meierkord, Hartmut, and Martin Holtkamp. 2007. "Non-Convulsive Status Epilepticus in Adults: Clinical Forms and Treatment." *Lancet Neurology* 6 (4): 329–39. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70074-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70074-1).
46. Meldrum, B. S., R. A. Vigouroux, P. Rage, and J. B. Brierley. 1973. "Hippocampal Lesions Produced by Prolonged Seizures in Paralyzed Artificially Ventilated Baboons." *Experientia* 29 (5): 561–63. <https://doi.org/10.1007/BF01926665>.
47. Meletti, Stefano, and Giada Giovannini. 2018. "Neuroimaging of Status Epilepticus," no. November 2017: 1–7. <https://doi.org/10.1111/epi.14499>.
48. Nakae, Yoshiharu, Yosuke Kudo, Ryoo Yamamoto, Yuichi Dobashi, Yuichi Kawabata, Shingo Ikeda, Mutsumi Yokoyama, et al. 2016. "Relationship between Cortex and Pulvinar Abnormalities on Diffusion-Weighted Imaging in Status Epilepticus." *Journal of Neurology* 263 (1): 127–32. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7948-4>.
49. Neligan, A., and S. D. Shorvon. 2011. "Prognostic Factors, Morbidity and Mortality in Tonic-Clonic Status Epilepticus: A Review." *Epilepsy Research* 93 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.09.003>.
50. Nguyen, Jeremy B., Brandon R. Black, Melissa M. Leimkuehler, Vandana Halder, Joseph V. Nguyen, and Naveed Ahktar. 2004. "Intracranial Pyogenic Abscess: Imaging Diagnosis Utilizing Recent Advances in Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging." *Critical Reviews in Computed*

- Tomography* 45 (3): 181–224. <https://doi.org/10.1080/10408370490478492>.
51. Novy, Jan, Giancarlo Logroscino, and Andrea O. Rossetti. 2010. “Refractory Status Epilepticus: A Prospective Observational Study.” *Epilepsia* 51 (2): 251–56. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x>.
 52. Osorio, Ivan, R C Reed, and Jill N Peltzer. 2000. “Refractory Idiopathic Absence Status Epilepticus: A Probable Paradoxical Effect of Phenytoin and Carbamazepine” 41 (7): 887–94.
 53. Paesschen, W. Van. 2004. “Ictal SPECT.” *Epilepsia* 45 (s4): 35–40. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.04008.x>.
 54. Payabvash, S., M. C. Oswood, C. L. Truwit, and A. M. McKinney. 2015. “Acute CT Perfusion Changes in Seizure Patients Presenting to the Emergency Department with Stroke-like Symptoms: Correlation with Clinical and Electroencephalography Findings.” *Clinical Radiology* 70 (10): 1136–43. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.06.078>.
 55. Penberthy, L T, A Towne, L K Garnett, J B Perlin, and R J Delorenzo. 2005. “Estimating the Economic Burden of Status Epilepticus to the Health Care System,” 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.06.001>.
 56. Pichler, M, and S Hocker. 2017. “Management of Status Epilepticus” 140. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00009-X>.
 57. Pohlmann-Eden, B., A. Gass, C. N.A. Peters, R. Wennberg, and I. Bluemcke. 2004. “Evolution of MRI Changes and Development of Bilateral Hippocampal Sclerosis during Long Lasting Generalised Status Epilepticus.” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75 (6): 898–900. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.015354>.
 58. Quigg, Mark, Bassel Shneker, and Paul Domer. 2001. “Current Practice in Administration and Clinical Criteria of Emergent EEG.” *Journal of Clinical Neurophysiology* 18 (2): 162–65. <https://doi.org/10.1097/00004691-200103000-00007>.
 59. Rossetti, A. O., S. Hurwitz, G. Logroscino, and Edward B. Bromfield. 2006. “Prognosis of Status Epilepticus: Role of Aetiology, Age, and Consciousness

- Impairment at Presentation.” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77 (5): 611–15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.080887>.
60. Rossetti, Andrea O., Giancarlo Logroscino, and Edward B. Bromfield. 2006. “A Clinical Score for Prognosis of Status Epilepticus in Adults.” *Neurology* 66 (11): 1736–38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223352.71621.97>.
61. Rossetti, Andrea O., Giancarlo Logroscino, Tracey A. Milligan, Costas Michaelides, Christiane Ruffieux, and Edward B. Bromfield. 2008. “Status Epilepticus Severity Score (STESS): A Tool to Orient Early Treatment Strategy.” *Journal of Neurology* 255 (10): 1561–66. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>.
62. Santamarina, E., M. Gonzalez, M. Toledo, M. Sueiras, L. Guzman, N. Rodríguez, M. Quintana, G. Mazuela, and X. Salas-Puig. 2015. “Prognosis of Status Epilepticus (SE): Relationship between SE Duration and Subsequent Development of Epilepsy.” *Epilepsy and Behavior* 49: 138–40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.059>.
63. Sculier, Claudine, Marina Gaínza-Lein, Iván Sánchez Fernández, and Tobias Loddenkemper. 2018. “Long-Term Outcomes of Status Epilepticus: A Critical Assessment.” *Epilepsia* 59 (June): 155–69. <https://doi.org/10.1111/epi.14515>.
64. Semmlack, Saskia, Désirée Yeginsoy, Rainer Spiegel, Kai Tisljar, Stephan Rüegg, Stephan Marsch, and Raoul Sutter. 2017. “Emergency Response to Out-of-Hospital Status Epilepticus.” *Neurology* 89 (4): 376–84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004147>.
65. Shimogawa, Takafumi, Takato Morioka, Tetsuro Sayama, Sei Haga, Yuka Kanazawa, Kei Murao, Shuji Arakawa, Ayumi Sakata, and Koji Iihara. 2017. “The Initial Use of Arterial Spin Labeling Perfusion and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images in the Diagnosis of Nonconvulsive Partial Status Epileptics.” *Epilepsy Research* 129: 162–73. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008>.
66. Siclari, Francesca, John O. Prior, and Andrea O. Rossetti. 2013. “Ictal Cerebral Positron Emission Tomography (PET) in Focal Status Epilepticus.” *Epilepsy*

- Research* 105 (3): 356–61. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.03.006>.
67. Sloviter, Robert S. 1987. “Decreased Hippocampal Inhibition and a Selective Loss of Interneurons in Experimental Epilepsy.” *Science* 235 (4784): 73–76. <https://doi.org/10.1126/science.2879352>.
68. Standley, Cynthia A, Brian A Mason, and David B Cotton. 1995. “Differential Regulation of Seizure Activity in the Hippocampus of Male and Female Rats,” no. October.
69. Strambo, Davide, V Rey A O Rossetti, Ph Maeder, and V Dunet P Browaeys. 2018. “Perfusion-CT Imaging in Epileptic Seizures,” no. 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9095-1>.
70. Strzelczyk, Adam, Susanne Knake, Wolfgang H Oertel, Felix Rosenow, and Hajo M Hamer. 2013. “Inpatient Treatment Costs of Status Epilepticus in Adults in Germany.” *Seizure: European Journal of Epilepsy* 22 (10): 882–85. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.08.003>.
71. Szabo, Kristina, Annkathrin Poepel, Bernd Pohlmann-edén, Jochen Hirsch, Tobias Back, Oliver Sedlaczek, Michael Hennerici, and Achim Gass. 2005. “Diffusion-Weighted and Perfusion MRI Demonstrates Parenchymal Changes in Complex Partial Status Epilepticus,” 1369–76. <https://doi.org/10.1093/brain/awh454>.
72. Thomas, Pierre, Luc Valton, and Pierre Genton. 2006. “Absence and Myoclonic Status Epilepticus Precipitated by Antiepileptic Drugs in Idiopathic Generalized Epilepsy,” 1281–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awl047>.
73. Toledo, Manuel, Josep Munuera, Maria Sueiras, Rosa Rovira, José Álvarez-Sabín, and Alex Rovira. 2008. “MRI Findings in Aphasic Status Epilepticus.” *Epilepsia* 49 (8): 1465–69. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01620.x>.
74. Toledo, Manuel, Josep Munuera, Maria Sueiras, Rosa Rovira, and Alex Rovira. 2008. “BRIEF COMMUNICATION MRI Findings in Aphasic Status Epilepticus” 49 (8): 1465–69. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01620.x>.
75. Towne, Alan R., John M. Pellock, Daijin Ko, and Robert J. DeLorenzo. 1994. “Determinants of Mortality in Status Epilepticus.” *Epilepsia* 35 (1): 27–34.

<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x>.

76. Trinka, Eugen, Hannah Cock, Dale Hesdorffer, Andrea O. Rossetti, Ingrid E. Scheffer, Shlomo Shinnar, Simon Shorvon, and Daniel H. Lowenstein. 2015. "A Definition and Classification of Status Epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus." *Epilepsia* 56 (10): 1515–23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>.
77. Trinka, Eugen, Julia Höfler, and Alexander Zerbs. 2012. "Causes of Status Epilepticus." *Epilepsia* 53 (SUPPL. 4): 127–38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x>.
78. Vignatelli, L, R Rinaldi, M Galeotti, P De Carolis, and R D Alessandro. 2005. "Epidemiology of Status Epilepticus in a Rural Area of Northern Italy : A 2-Year Population-Based Study," 897–902.
79. Wiest, Roland, Ferdinand von Bredow, Kaspar Schindler, Barbara Schauble, Johannes Slotboom, Caspar Brekenfeld, Luca Remonda, Gerhard Schroth, and Christoph Ozdoba. 2006. "Detection of Regional Blood Perfusion Changes in Epileptic Seizures with Dynamic Brain Perfusion CT-A Pilot Study." *Epilepsy Research* 72 (2–3): 102–10. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.07.017>.
80. Wintermark, Max, Adam E. Flanders, Birgitta Velthuis, Reto Meuli, Maarten Van Leeuwen, Dorit Goldsher, Carissa Pineda, et al. 2006. "Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke." *Stroke* 37 (4): 979–85. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000209238.61459.39>.
81. Wintermark, Max, Guy Van Melle, Pierre Schnyder, Jean Pierre Revelly, François Porchet, Luca Regli, Reto Meuli, Philippe Maeder, and René Chiroléro. 2004. "Admission Perfusion CT: Prognostic Value in Patients with Severe Head Trauma." *Radiology* 232 (1): 211–20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2321030824>.
82. Yu, Jin-tai, and Lan Tan. 2008. "Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Demonstrates Parenchymal Pathophysiological Changes in Epilepsy." *Brain Research Reviews* 59 (1): 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.04.008>.

83. Yuan, Fang, Qiong Gao, and Wen Jiang. 2018. “Prognostic Scores in Status Epilepticus — a Critical Appraisal,” no. December 2017: 1–6. <https://doi.org/10.1111/epi.14483>.

ANEXOS

Tsbla 9 (anexos). Escala de Rankin Modificada		
Nivel	Grado de discapacidad	
0	Asintomático	Sin limitaciones
1	Muy leve	El paciente presenta algunos síntomas pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo
2	Leve	El paciente presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero independiente en las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)
3	Moderado	El paciente necesita asistencia para algunas de las actividades instrumentales pero no para las ABVD
4	Moderado-Grave	El paciente necesita asistencia para las ABVD, pero no necesita cuidados de forma continua
5	Grave	El paciente necesita cuidados (profesional o no) durante todo el día
6	Muerte	

Tabla 10 (anexos). Datos clínicos y hallazgos de los EEG, TC y TP-P en pacientes con EE						
P	Sexo	Edad	Semiología	EEG crítico	TC basal	TC-P
1	H	83	Crisis motoras repetidas	ND	No alteraciones significativas	Hiperperfusión fronto-parietal izquierda
2	M	69	Estatus afásico	Crisis focales frecuentes con punta onda fronto-rolándicas y temporales izquierdas	Gliosis postoperatoria parietal izquierda (cx de meningioma). Microcalcificaciones frontales izquierdas	Hiperperfusión fronto-parieto-temporal izquierda
3	H	55	Inicio focal que evoluciona a convulsivo bilateral → EENC con alteración de la conciencia	Crisis focales frecuentes con actividad epileptiforme temporo-parieto-occipital izquierdas	Infarto isquémico crónico fronto-parietal izquierdo y occipital izquierdo izquierdo	No alteraciones significativas
4	H	68	Estatus afásico	Crisis focales frecuentes con actividad epileptiforme continua en región parieto-rolándica izquierda	Lesión isquémica parietal izquierda (subaguda)	Hiperperfusión temporo-parietal izquierda
5	H	69	EENC sin alteración del nivel de conciencia (con nistagmus crítico)	Crisis focales frecuentes con actividad epileptiforme a nivel occipito-temporo-parietal derecho	No alteraciones significativas	Hiperperfusión hemisferio derecho
6	H	84	EENC con alteración de la conciencia (con automatismos)	ND	No alteraciones significativas	Hiperperfusión temporo-parietal izquierda
7	H	57	Crisis motoras focales repetidas	ND	No alteraciones significativas	Hiperperfusión fronto-temporal leve
8	M	69	EENC sin alteración del nivel de conciencia (alucinaciones visuales lateralizadas a la izquierda)	Crisis focales frecuentes con patrón ictal rítmico occipito-parieto-temporal derecho	No alteraciones significativas	Hiperperfusión parietal derecha
9	M	82	Estatus afásico	Actividad deltha rítmica continua a nivel parietal izquierda + ondas agudas epileptiformes en regiones fronto-rolándicas	No alteraciones significativas	Hiperperfusión parietal izquierda
10	H	71	EENC con alteración de la conciencia (con automatismos)	ND	Infarto isquémico crónico temporoparietal izquierdo	Hiperperfusión fronto-parieto-temporal izquierda
11	M	63	Estatus afásico con clónicas hemifaciales derechas	Descargas periódicas lateralizadas continuas en región parietal izquierda (+descargas periódicas lateralizadas bilaterales fronto temporales)	Lesión hemorrágica crónica parietal izquierda	Hiperperfusión fronto-parietal izquierda

12	H	55	EENC en coma	Descargas periódicas lateralizadas continuas en región fronto-rolándica derecha/ Descargas periódicas lateralizadas + actividad rápida	Infarto isquémico temporo parietal derecho (subagudo)	No alteraciones significativas
13	H	89	Epilepsia parcial continua	ND	No alteraciones significativas	Hiperperfusión temporoparietal derecha
14	H	84	Estatus versivo	Crisis focales frecuentes fronto-temporales derechas	Lesión hemorrágica crónica frontal derecha	Hiperperfusión frontal derecha
15	H	25	Inicio focal que evoluciona a convulsivo bilateral → EENC con alteración de la conciencia	Crisis focales frecuentes, con actividad epileptiforme continua en región fronto>temporal derecha	No alteraciones significativas	No alteraciones significativas
16	H	60	EENC en coma	Descargas periódicas lateralizadas continuas en región frontal derecha/Actividad deltha rítmica temporo-parietal	No alteraciones significativas	Hiperperfusión hemisférica derecha
17	M	90	EENC en coma	Descargas periódicas lateralizadas continuas en región fronto-rolandica izquierda / Descargas periódicas lateralizadas + actividad rápida	No alteraciones significativas	Hiperperfusión del hemisferio izquierdo
18	M	85	Estatus afásico	Descargas periódicas lateralizadas continuas en regiones temporo-parieto-occipital izquierdas	Infarto isquémico crónico temporal izquierdo	Hiperperfusión fronto-parieto-temporal izquierda
19	H	62	EENC sin alteración del nivel de conciencia (alucinaciones visuales)	Crisis focales frecuentes, con actividad epileptiforme continua en regiones occipito-parieto-temporal izquierdas	Gliosis post-quirúrgica en lóbulo occipital izquierdo (cirugía por malformación vascular)	Hiperperfusión occipital izquierda

EEG, electroencefalograma; TC, tomografía computarizada; TC-P, TC de perfusión; EENC, Estatus epiléptico no convulsivo; ND, no disponible.

