



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRAN"

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

ESTADO EPILÉPTICO NO CONVULSIVO: FACTORES DE RIESGO Y  
PRONÓSTICO A CORTO PLAZO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

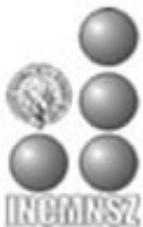
DR. GUILLERMO ANTONIO MOLINA DE DIOS

DIRECTOR DE TESIS:

DR GUILLERMO SALVADOR GARCIA RAMOS

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## ÍNDICE

Portada.....	1-2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Introducción y Marco teórico .....	5-11
Objetivos.....	12
Hipótesis.....	12
Justificación.....	12
Material y métodos.....	13
Tipo de estudio.....	13
Población, lugar y tiempo .....	13
Recursos humanos, materiales, y financiamiento del estudio.....	13
Criterios de inclusión, exclusión , eliminación .....	14
Método.....	15
Análisis estadístico de los datos.....	16
Resultados.....	16
Discusión.....	17
Conclusión.....	17
Tablas y Graficas.....	18-20
Referencias.....	21-23

## RESUMEN

**Introducción:** El estado epiléptico no convulsivo (EENC) es la condición de actividad epiléptica en el electroencefalograma (EEG), sin obvia actividad tónico-clónica. Los pacientes con EENC tienen alterado el nivel de consciencia, y usualmente se trata de sujetos con condiciones graves, por lo que su presentación clínica puede ser muy sutil, asociada con una alta mortalidad.

**Objetivo:** Analizar los factores de riesgo asociados con el EENC y con su mortalidad a corto plazo.

**Métodos:** Este es un estudio retrolectivo observacional sobre pacientes con EENC, definido aquí como un estado prolongado de alteración de la consciencia, con actividad paroxística continua o descargas epileptiformes en el electroencefalograma, en ausencia de actividad motora conspicuas. Se revisaron los archivos clínicos, de neuroimagen y electrofisiológicos. Se construyó un análisis multivariable para identificar factores predictores independientes de muerte hospitalaria.

**Resultados:** Se analizaron los casos de 43 pacientes (62.8% mujeres, mediana de la edad: 44 años, rango: 18-97 años) que cumplían criterios de EENC. Un 37.2% tenía el diagnóstico previo de epilepsia. Un 41.9% de los pacientes tuvo como etiología presumible del EENC a una lesión cerebral focal (neoplasias, lesiones isquémicas focales o difusas, etc.), un 23.3% neuroinfección, un 14% mal apego a antiepilépticos y el resto de causas misceláneas. La neuroimagen mostró alguna alteración en 42 pacientes, pero ésta fue congruente con la clínica y con EEG en 58%. El EEG ictal mostró puntas u ondas agudas en 41.9%, y el EEG interictal mostró estos grafoelementos en 23.3%. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 4 días (rango: 0-120 días). La mortalidad intrahospitalaria fue de 30.2% (n=13). Los factores de riesgo independientes asociados a muerte fueron la edad >50 años (OR: 15.38, IC del 95%: 1.58-149.33) y la duración del EENC >24 h (OR: 20.83, IC del 95%: 2.05-211.42).

**Conclusión:** El EENC implica una alta mortalidad, que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada y con lesiones focales del SNC. La duración del EENC se asocia a mayor probabilidad de muerte, lo que quizá se deba a un retraso en el diagnóstico y/o tratamiento inadecuado.

**Palabras clave:** epilepsia, crisis epiléptica, estado epiléptico convulsivo, estado epiléptico no convulsivo, electroencefalograma.

## INTRODUCCION Y MARCO TEORICO

La definición de crisis epiléptica según el comité de clasificación y terminología de la liga internacional contra la epilepsia (ILAE) es un evento transitorio de signos y síntomas debidos a actividad neuronal anormalmente excesiva y/o sincrónica en el cerebro. En la literatura se describe que hasta un 10% de la población tendrá una crisis, la incidencia de crisis convulsivas varía según la población estudiada, por ejemplo en Estados Unidos de Norte América la incidencia de primera crisis es de 60 a 70 x 100,000 habitantes (2), mientras que en países en desarrollo esta incidencia no se ha logrado estimar de forma adecuada, esto debido a la falta de recursos y en algunos casos por falta de consenso.

Epilepsia se define como una patología caracterizada por 2 o más ataques epilépticos, que no hayan ocurrido en el mismo día o crisis epiléptica única con un riesgo mayor al 50% de presentar una segunda crisis (1, 3).

El entendimiento de estos dos trastornos (crisis y epilepsia) es indispensable para comprender el estado epiléptico, este último es definido por la ILAE como una crisis epiléptica con una duración mayor igual a 30 minutos, o serie de crisis epilépticas que entre ellas el paciente no recupera el estado de alerta (1)

El estado epiléptico es conocido habitualmente en su forma convulsiva, en la que el paciente sufre de movimientos tónicos y/o clónicos de las extremidades, habitualmente acompañado de trauma (facial, lingual y corporal), descontrol de esfínteres (urinario y fecal), cambios en el sistema autonómico (palidez, dilatación pupilar, piloerección, cambios en la presión arterial y frecuencia cardiaca) y en ocasiones una causa habitual de muerte súbita. Este conjunto de eventos hace del estado epiléptico convulsivo una emergencia neurológica de suma importancia, dadas las características grotescas del estado convulsivo este es difícil de ser confundida con otras entidades (4).

Desde el advenimiento del electroencefalograma se ha logrado detectar que no todas las crisis epilépticas son manifestadas con movimientos bruscos de las extremidades (convulsión), dando a conocer que ciertos tipos de crisis epilépticas tienen manifestaciones más sutiles y diversas que la fenomenología motora, encontrándose con crisis de tipo: discognitivas, movimientos sutiles de pequeños grupos musculares, mioclonías, así como movimientos oculares rítmicos. (5)

La primera clasificación de estado epiléptico fue dada por Gastaut en 1983, donde lo divide en generalizado y parcial (6), la introducción del término no convulsivo fue dada por Treiman en 1995, quien divide al estado epiléptico en convulsivo y no convulsivo o sutil. Otra propuesta de clasificación del estado epiléptico por edad de aparición se ha sugerido, pero con poco éxito. (7, 8)

La definición de crisis epiléptica no convulsiva es variable, algunos autores lo toman como una expresión fenotípica dada por cambios en el estado mental, otros lo definen como un cambio en los procesos conductuales y mentales desde un estado basal, asociada a descargas epileptiformes en el electroencefalograma (5), sin embargo esta definición no toma en cuenta los aspectos motores sutiles que pueden estar presente en las crisis no convulsivas, por esta razón Kaplan define esta entidad como: "Respuesta cerebral de tipo epiléptica, que es dependiente de, la integridad y desarrollo cerebral, de la presencia o ausencia de encefalopatía, y de la localización anatómica de la actividad epiléptica", esta definición toma en cuenta la focalidad de la crisis, y su expresión según la funcionalidad previa del encéfalo, esto como diferencia de las crisis convulsivas generalizadas. (9)

La definición actual del estado epiléptico no convulsivo es la misma que la del convulsivo, con la diferencia de que la crisis debe ser no convulsiva, y con una duración mayor a 30 minutos, o repetitivas sin recuperación del estado de alerta entre estas.

Se ha descrito que alrededor del 20 al 30% de los estados epilépticos son de tipo no convulsivo, a su vez el estado epiléptico no convulsivo se divide en 2 grandes grupos: generalizado y focal. El generalizado comprende a las ausencias típicas, ausencias atípicas y ausencias de inicio tardío, mientras que el focal se subdivide en: parcial simple, parcial complejo y sutil. (9, 10)

La ILAE en su última propuesta de clasificación de crisis epilépticas, no menciona la clasificación del estado epiléptico (1), por lo que la última clasificación de esta entidad es en el 2006, donde lo dividen en: epilepsia parcial continua, estatus epiléptico del área motora suplementaria, aura continua, estatus epiléptico focal discognitivo, estado epiléptico tónico clónico, tónico, estado microlónico, estado de ausencia y sutil. Esta clasificación pone de manifiesto lo complicado que es clasificar esta entidad. (11)

La incidencia del estado epiléptico es variable según la población estudiada y zona geográfica, en un centro neurológico de Alemania la incidencia del estado epiléptico convulsivo fue de 17.1 por 100,000 habitantes (12), mientras que en Virginia EUA la incidencia fue de 41 por 100,000 habitantes (13), la incidencia de estado epiléptico convulsivo y no convulsivo en la unión europea se estimó en 14.4 por 100,000 habitantes, esto pone de manifiesto la variabilidad fenotípica de esta entidad, así como la dificultad que entraña el poder detectar esta patología, también es de tomar en cuenta que la definición de estado epiléptico fue distinta en estos estudios, lo que hace aún más difícil calcular de forma adecuada la incidencia, mortalidad y otros datos epidemiológicos del estado epiléptico. (14)

La mortalidad del estado epiléptico varía por los mismos motivos que la incidencia, sin embargo se calcula que va del 3 al 30%, el rango de mortalidad se altera aún más cuando se subdivide al estado epiléptico en sus subtipos ya mencionados. El estudio epidemiológico más grande que evaluó la mortalidad del estado epiléptico fue con 11,000 pacientes en EU, y puso de manifiesto los siguientes factores de riesgo para la mortalidad: Uso de ventilación mecánica, edad mayor de 60 años, enfermedad cerebro vascular, sexo femenino y un alto índice de comorbilidad. (15)

En cuanto a la etiopatogenia de las crisis epilépticas está dada por la descarga neuronal anormalmente excesiva ya sea en un grupo de somas corticales (focal), o de la totalidad de la corteza cerebral (ej: ausencias o crisis tónico clónicas generalizadas). El origen de esta descarga es multifactorial, desde lesiones estructurales focales como lo son los eventos vasculares cerebrales, o por cambios en el umbral convulsivo dados por alteraciones en la homeostasis corporal. La etiología de las crisis no convulsivas se puede dividir de varias formas, la propuesta de la ILAE sugiere dividirla en: genética, criptogénico (desconocido) y estructural metabólico (1, 3). Sin embargo una propuesta etiológica más operacional es dividir las crisis en provocadas y no provocadas, con esto se hace hincapié en la diferenciación de patología estructural y adquirida contra genética y criptogénica. (16, 17)

La Etiología del estado epiléptico depende de la homeostasis cerebral previa al evento, esto enmarcado en dos contextos, uno es en el cerebro sano el cual al ser dañado responde con hiperexcitabilidad neuronal de novo, el otro es en el cerebro previamente epiléptico el cual es más susceptible a generar descargas epilépticas de forma autónoma, siempre y cuando haya un evento desencadenante (desvelo, fiebre, uso de alcohol, etc.). Por estos motivos la etiología del estado epiléptico es diferente al de las crisis aisladas o al de la epilepsia.

La variación geográfica impacta de forma variable la etiología del estado epiléptico, mientras que en el África subsahariana el VIH y sus complicaciones cerebrales llega a ser más del 20% de las causas del estado epiléptico, en ciertas zonas de Europa el uso de enervantes ocupa un gran porcentaje de estos eventos. A su vez la etiología del estado epiléptico varía en una misma población, como lo demostró el estudio de Smith el cual comparó la etiología entre población urbana y rural, demostrando que en comunidades urbanas la etiología principal fue generada por malos hábitos (drogas, alcohol, mal apego a

fármacos antiepilépticos, etc.), y en comunidades rurales los factores sintomáticos constituyeron las principales causas de esta entidad (eventos vasculares cerebrales, etiología estructural remota, y retiro de fármacos antiepilépticos por descripción medicas) (18)

En general las etiologías más comúnmente descritas del estado epiléptico en adultos son (19):

1. Bajas concentraciones de fármacos antiepilépticos (34%)
2. Causas sintomáticas remotas (24%)
3. Evento vascular cerebral (22%)
4. Anoxia o hipoxia (~10%)
5. Causas metabólicas (~10%)
6. Alcohol, supresión de drogas y fármacos (~10%)
7. Trauma craneal (< 1 semana)

Una vez iniciado el insulto al sistema nervioso central y después de la aparición de la actividad neuronal excesiva, la duración habitual de una crisis aislada es de 62.2 seg. (DS 14 seg.), sin embargo en el estado epiléptico aparece una propagación de cortical de esta respuesta hipersincrónica, así como la autopersistencia de esta actividad por periodos prolongados. Desde las primeras descripciones de la historia natural del estado epiléptico por Clark y Proust en 1903 se han descrito 3 fases del mismo:

1. IMPERFECTA – Crisis repetidas con incremento paulatino en duración, y decremento paulatino del tiempo interictal
2. STATUS – Caracterizada por el mantenimiento de la actividad anormal de forma continua
3. ESTUPOROSA – Descrita como el momento en el cual continua la actividad neuronal anormal, pero ya sin expresión motora, también llamado sutil. (19)

Actualmente se ha estudiado la fisiopatología de cada una de estas etapas, y se han descritos los cambios moleculares que aparecen en cada etapa. En los primeros milisegundos a segundos de iniciado el evento, inicia la cascada de fosforilación de proteínas intracelulares, esto permite la apertura de canales iónicos excitatorios y cierre de canales inhibitorios, así como el aumento de calcio intracelular, dando como resultado la despolarización neuronal, y liberación de neurotransmisores y neuromoduladores, a esta etapa molecular se le llama inminencia de estado epiléptico, esta fase se caracteriza clínicamente por convulsiones intermitentes o con duración de más de 5 minutos, sin recuperación completa de la consciencia, esto equivale a más de 18 desviaciones estándar de una crisis habitual. Cuando la crisis se prolonga por más de 15 minutos comienza a ser autosostenida y fármacoresistente. (20)

La segunda etapa molecular o también llamada estatus estabilizado, se describe después de 30 minutos de la actividad neuronal continua, en este momento el daño al sistema nervioso central es irreversible, y el 63% de todas las crisis epilépticas se convierten en estado epiléptico por definición patológica del mismo, a nivel intracelular hay cambios plásticos en moduladores neuropeptídicos, con incremento de neuropéptidos proconvulsivos y depleción de neuroinhibitorios. (21)

Y la última etapa, también llamada sutil es el momento en el que la expresión motora y electroencefalográfica se hacen mucho menos evidentes, poniendo en evidencia el agotamiento neuronal, y la muerte neuronal masiva, lo que impide que las neuronas dañadas puedan continuar descargando y por lo tanto se inhibe la expresión motora evidente, y solamente un pequeño número de neuronas con capacidades funcionales logran continuar con esta actividad anormal. Esta fase dura de horas a días, y aparece un cambio en la expresión génica, muerte neuronal inducida por convulsión y adaptación plástica inducida por convulsión. A este nivel el pronóstico es muy malo para la vida a corto plazo. (19, 21)

Un avance en la comprensión del estado epiléptico está dado por la teoría del tráfico de neurotransmisores, la cual documenta que después de 60 minutos de iniciado el estado epiléptico, aparece una disminución en receptores sinápticos tipo GABA en neuronas corticales y un aumento subsecuente de receptores de glutamato de tipo NMDA, por ende una disminución de la inhibición cortical y un aumento de la excitabilidad cerebral. (19)

La detección y sospecha es parte fundamental para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo (EENC), ya que este es un diagnóstico que puede pasarse por alto hasta para el clínico más experimentado en el tema, por esta razón el uso de estudios de gabinete llega a ser fundamental para el abordaje de esta patología. El cuadro clínico puede ser muy sugestivo de EENC, como en el caso del estado parcial continuo, en el cual el movimiento rítmico y constante de una extremidad o grupo muscular hace sospechar del diagnóstico, pero la dificultad aparece cuando el EENC aparece en su forma sutil, cuando solo ciertos actos motores menores aparecen, o peor aun cuando se manifiesta con alteraciones cognitivas como delirium, llanto, risa, alucinaciones, etc.

Por esta razón el espectro semiológico del EENC se divide en 2 grandes grupos:

1. Síntomas negativos – Coma, letargo, mutismo, amnesia, catatonía, afasia, confusión y anorexia.
2. Síntomas positivos – Delirium, agitación, agresión, llanto, risa, automatismos, parpadeo, ecolalia, alucinaciones, ilusiones, mioclonías, desviación ocular, nistagmo, náusea, vómito, perseveración y temblor.
3. Combinación de negativos con positivos – Ejemplo: Coma con mioclonías y nistagmos. (22)

Dada la variabilidad clínica del EENC, la expresión fenotípica del mismo puede aparecer en múltiples patologías ajenas al EENC, por ejemplo una lesión en tronco encefálico puede dar como resultado una conducta pseudobulbar con labilidad emocional (llanto y/o risa), una encefalopatía metabólica es capaz de generar un cuadro de delirium y mioclonías (encefalopatía urémica, delirium tremens), algunos efectos adversos de fármacos pueden originar nistagmo no agotable (fenitoína).

A su vez, varias patologías cerebrales pueden presentarse con la combinación de síntomas generados por la propia patología sumados a un EENC, por ejemplo: un evento vascular cerebral puede generar desviación ocular, perseveración y a su vez estar en un EENC caracterizado por mioclonías focales y alteraciones electroencefalográficas focales. (23)

Esto hace que el diagnóstico diferencial de esta entidad, sea largo y complejo, sin embargo los diagnósticos diferenciales más comúnmente mencionados en la literatura son:

1. Encefalopatía metabólica

2. Migraña con aura
3. Amnesia postraumática
4. Confusión postictal prolongada
5. Cuadros de psicosis y otras alteraciones psiquiátricas
6. Intoxicaciones y síndromes de supresión de drogas
7. Amnesia global transitoria
8. Ataque isquémico transitorio (19)

En vista de lo complicado que llega a ser el diagnóstico clínico en esta entidad, los estudios de gabinete tienen un papel fundamental en el diagnóstico de esta patología, dando un especial aporte los estudios neurofisiológicos, sobre todo del electroencefalograma de superficie (EEGs), el cual detecta la corriente eléctrica extracelular de las dendritas (piramidales) localizadas en la lámina más externa de la corteza cerebral (capa molecular), esto lo logra con electrodos colocados en el cuero cabelludo, y por lo tanto detecta la actividad de la corteza cerebral en contacto con el cráneo, pero es de especial interés recordar que no detecta la actividad de la corteza que no está en contacto con el cráneo, como lo es la corteza frontal medial, corteza del cíngulo, ínsula y temporal medial. (24, 25)

La función del EEGs es básica e indispensable en el diagnóstico del EENC, con una especificidad del 100%, mientras que la sensibilidad es muy variable entre el tipo de EENC, con sensibilidades cercanas al 99% en el EENC generalizado, y tan baja como 40% para EENC frontal y EENC parcial complejo. (9, 10)

Otras funciones del EEGs son: Documentar duración de las crisis, y numero de crisis no convulsivas, documentar foco epileptógeno, detectar actividad epileptiforme residual y actividad epileptiforme subclínica, descartar pseudocrisis, y detectar la buena o mala respuesta a tratamiento. (10)

Otros estudios neurofisiológicos de importancia son el magneto electroencefalograma, colocación de electrodos subdurales y electrodos profundos cerebrales, sin embargo debido al poco manejo de estos estudios y a la carencia de equipo y personal calificado en el manejo e interpretación de estos estudio en la mayoría de los centros hospitalarios, solo se mencionan como técnicas de rescate en los EENC. Y dado el buen rendimiento y uso expandido del EEGs, se le refiere como el estándar de oro en el diagnóstico del EENC. (26)

En base a estudios de la actividad eléctrica cerebral durante el estado epiléptico se adaptaron criterios diagnósticos electroencefalográficos, los cuales consisten en la aparición de descargas ictales continuas (más de 30 minutos) o descargas recurrentes sin regresar a un EEG preictal o estado clínico previo, caracterizadas por grafoelementos de tipo:

1. Espigas y/o ondas agudas, de tipo focal o generalizadas, repetitivas o rítmicas
2. Duración de la descarga de más de 10 segundos
3. Cambios paroxísticos de la actividad EEG de base
4. Enlentecimiento focal o generalizado postictal con atenuación de voltaje
5. Mejoría clínica o del EEG después del uso de fármacos antiepilépticos intravenosos (26)

De la misma forma en la que se describieron las fases moleculares y clínicas del estado epiléptico, también se han descrito las etapas electroencefalográficas, en las cuales después del insulto agudo al SNC, aparecen descargas eléctricas aisladas de menos de 10 segundos de duración, las cuales comienzan a ser más frecuentes y duraderas, hasta la aparición de crisis convulsivas (más de 10 segundos), estas crisis poco a poco se van combinando hasta llegar a convertirse en una crisis sostenida y de duración variable (alrededor de 30 minutos), seguido de esta etapa hay un periodo de atenuación de la actividad eléctrica por el agotamiento y muerte neuronal, y una última fase en la que solo se detectan descargas eléctricas periódicas sobre un ritmo de base lento y de bajo voltaje. (10)

El Diagnóstico de EENC es dependiente de encontrar alteraciones EE, sin embargo para poder obtener este registro se requiere monitoreo continuo por 24 horas para lograr documentar el EENC en el 80% de los casos, y este monitoreo llega a extenderse a más de 48 horas para poder detectar la actividad anormal en pacientes comatosos. En la mayoría de los centros hospitalarios no se cuenta con el equipo de monitoreo continuo, ni el personal calificado para su realización, por lo que, al tener la sospecha de un EENC el traslado al área de electroencefalografía no debe retrasarse ya que esto podría alterar la interpretación del EEGs, y en lugar de ser detectado en una fase inminente o inicial, se corre el riesgo de detectarlo en una fase periódica o tardía, en la cual el diagnóstico se hace menos evidente y es fácil de confundir con otro tipo de patologías (ej: encefalopatías metabólicas). (27)

Otro punto de importancia en el EENC, es la respuesta clínica y electroencefalográfica a la aplicación parenteral de fármacos antiepilépticos (FAE), no solo como tratamiento del estado, sino que también es un criterio diagnóstico de gran valor en los casos en que el trazo del EEGs no es contundente para afirmar el diagnóstico. La respuesta positiva a este test se describe como significativa mejoría del estado clínico y/o aparición de un trazo electroencefalográfico normales y ausentes previamente (gradiente anteroposterior), mientras que la desaparición de la actividad epiléptica pero con la aparición de enlentecimiento difuso, sin mostrar ritmos normales no cumple como criterio diagnóstico. (26, 28)

Este test se complica en pacientes comatosos con encefalopatía metabólica de base, ya que haya o no actividad epileptiforme, no sabemos si los cambios del EEG al FAE nos llevan a un estado basal (actividad del EEG normal, pero en estos pacientes el EEG puede mostrar datos de encefalopatía). (28, 29)

En el estudio de Town et al, describe el monitoreo electroencefalográfico de 24 horas, de 250 pacientes con estado de coma (estructural y/o metabólico) en una unidad de terapia intensiva, sin datos clínicos de EENC, encontrando que 8% de estos sufrieron un EENC. Otro estudio con monitoreo multimodal con electroencefalografía intracortical (EIC) y EEGs en 14 pacientes con trauma craneal establecido, el EIC documento crisis convulsivas sutiles en 10 pacientes, mientras que el EEGs no detecto ninguna, esto nos habla de lo que nos falta por entender en cuanto al EENC (30, 31, 32)

En cuanto al tratamiento del EENC se usa el mismo algoritmo de tratamiento que el estado epiléptico convulsivo (EEC), con la distinción de que el monitoreo electroencefalográfico es requerido desde el inicio del tratamiento, mientras que en el EEC el uso del EEGs se describe cuando la respuesta a FAE intravenoso no tiene efecto clínico. (30, 31)

El tratamiento del EENC no debe retrasarse ya que por cada minuto en crisis hay muerte neuronal de más de 10,000, 000 de neuronas corticales. La primera fase del tratamiento se enfoca al mantenimiento de signos vitales (TAS mayor de 120), colocación de accesos venosos y búsqueda de causas metabólicas agudas y fácilmente corregibles (hipoglucemia, desequilibrio ácido base y de electrolitos séricos), no debe haber retraso en el uso de FAE de vida media corta, en especial benzodiazepinas IV, el estudio de Treiman et al comparo la respuesta de diferentes benzodiazepinas de vida media corta en

384 pacientes en EEC temprano, encontrando una leve superioridad del Lorazepam contra las otras benzodiazepinas, barbitúricos y fenitoína IV. Mostrando los diferentes porcentajes de efectividad para suprimir el EEC:

- Lorazepam (0.1 mg/Kg) = 65%
- Fenobarbital (15 mg/Kg) = 58%
- Diazepam (0.15 mg/Kg) más DFH (18 mg/Kg) = 56%
- Fenitoína (18mg/Kg) = 44% (33)

En este mismo estudio, se comparó la respuesta de los mismos fármacos para mitigar el EENC (sutil) en 134 pacientes, encontrando una desalentadora disminución del porcentaje de efectividad de los mismos fármacos, siendo el más útil el fenobarbital (33):

- Fenobarbital(15 mg/Kg) = 24%
- Lorazepam (0.1 mg/Kg) = 17.9%
- Diazepam(0.15 mg/Kg) mas DFH (18 mg/Kg) = 8.3%
- Fenitoína (18mg/Kg) = 7.7%

Si el primer FAE falla en terminar el EE, el 7.3% de pacientes restantes responden al 2do y solo el 2% al 3er FAE, la falta de respuesta a 2 FAE de primera o segunda línea y con diferente mecanismo de acción y/o un EE con duración mayor de 60 minutos se denomina estado epiléptico refractario. (33)

Dentro de las complicaciones agudas descritas para esta entidad, destaca la muerte súbita, alteraciones ácido base, rabdomiólisis, hipoxia, arritmias y neumonía, razón por la que el monitoreo multimodal es obligado en estos pacientes. Sin embargo las complicaciones a largo plazo se han estudiado menos, pero la de mayor importancia es la epileptogénesis, el riesgo de padecer otra crisis no provocada, después de una crisis convulsiva habitual es de 13% vs 41% posterior a un EE, esto es 3.31 veces más frecuente en EE que en una crisis, y llega a ser 18.8 veces más frecuente en el EE provocado (ej: anoxo-isquemia)(34)

## Objetivos

El objetivo general del estudio es analizar los factores de riesgo asociados con el EENC y con su mortalidad a corto plazo.

Los objetivos específicos fueron demostrar la relación entre el EENC y su etiología, la edad de aparición del EENC, la duración del EE, la congruencia con la neuroimagen, su relación con los grafoelementos y la mortalidad en estos pacientes.

## Justificación

Al demostrar la correlación del EENC con la etiología, edad, duración del EENC, neuroimagen y mortalidad, podremos conocer los factores de riesgo para la mortalidad y desenlace en este grupo de pacientes, y así generar un pronóstico temprano con base en la historia clínica y estudios de gabinete iniciales de todo paciente que acuda por esta entidad.

## Hipótesis

La hipótesis de investigación fue que en los pacientes con diagnóstico de EENC, con una edad mayor de 50 años, una etiología focal cerebral, con duración del evento mayor a 24 horas y alteraciones en la neuroimagen, tendrán una mortalidad significativamente mayor que sus similares sin estas variables.

La hipótesis nula fue que en los pacientes con diagnóstico de EENC, con una edad mayor de 50 años, una etiología focal cerebral, con duración del evento mayor a 24 horas y alteraciones en la neuroimagen, no tendrán una mortalidad significativamente mayor que sus similares sin estas variables.

## MATERIAL

### Tipo de Investigación:

1. Estudio de observacional de cohorte, retrolectivo, longitudinal.

### Población, lugar y tiempo:

1. Pacientes con EENC confirmado.
2. Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.
3. Periodo del 01-1-2010 al 04-8-2013

### Recursos:

2. Humanos:
  - a. Médicos del Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.
3. Materiales:
  - a. Archivos clínicos, de neuroimagen y electrofisiológicos.
4. Financieros:
  - a. Avalado por los investigadores interesados y material proporcionado por la institución.
5. Patrocinadores:
  - a. Ninguno

**Criterios de inclusión:**

Todo paciente que se le haya realizado el diagnóstico de EENC ya sea confirmado por EEG o por respuesta positiva a FAE intravenosos, y que se le haya realizado en el transcurso intrahospitalario los siguientes estudios:

Historia clínica completa y evolución intrahospitalaria, neuroimagen (Tomografía axial computada o resonancia magnética) y EEGs.

**Criterios de exclusión:**

Paciente no sospechoso de EENC ya sea por clínica o por EEG, pacientes en los que no cumplieran criterios electroencefalográficos de EENC y que además no tuvieran respuesta positiva a FAE intravenosos, pacientes a los que no se les haya realizado imagen cerebral ni EEG en el transcurso intrahospitalario, pacientes cuyos expedientes se encontraron incompletos o que no especificaran duración y tratamiento del EENC y paciente cuyo evento haya aparecido antes del 01-01-2010.

**Criterios de Eliminación:**

Paciente que no haya terminado su protocolo de estudio por fallecimiento o alta voluntaria del hospital

## METODOS

Previo asesoramiento por las normas éticas de la institución, se realizó un estudio de cohorte que incluyó a todo paciente que ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el diagnostico corroborado por EEG o respuesta positiva a FAE intravenoso de EENC, además de cumplir criterios de inclusión y no tener de exclusión y eliminación ya mencionados, esto en el periodo del 01-1-2010 al 04-8-2013, con un tamaño de muestra que fue dado por cuotas, obteniendo un total de 43 pacientes.

Se realizó la recolección de datos de la historia clínica, de la neuroimagen y de los reportes electrofisiológicos en periodo ictal y EEG interictal (en caso de contar con este último), con este material se prosiguió a la recolección de las múltiples variables consideradas como vitales para el análisis de datos:

Edad, sexo, toxicomanías, comorbilidades, presencia o ausencia de epilepsia previa, uso de FAE previo al evento y tipo de FAE previo, etiología del evento, tipo clínico y electroencefalográfico del EENC, respuesta a FAE, tipo y duración del tratamiento instaurado, tipo de neuroimagen realizado e interpretación por neuroradiólogo, tiempo y duración de su estancia en el área de cuidados críticos, requerimiento de ventilación mecánica y desenlace para la vida.

Los datos obtenidos se colocaron una hoja de recolección de datos, previamente elaborada por los investigadores, para ordenamiento de los mismos y como base de datos del estudio, en los tiempos antes descritos, con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación antes descritos.

Buscando la correlación del EENC con el pronóstico de evolución a corto plazo.

Se decidieron estas variables, ya que son factores de riesgo conocidos para la mortalidad en pacientes con estado epiléptico convulsivo, pero poco se han estudiado para el no convulsivo y en población mexicana.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construyó un análisis multivariable para identificar factores predictores independientes de muerte hospitalaria.

Los resultados se expresaron como valores promedios +/- desviación estándar para las variables cuantitativas y como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

El análisis de datos fue realizado usando el paquete de software SPSS 15 .

## RESULTADOS

Se analizaron los casos de 43 pacientes que cumplían con los criterios establecidos de EENC, 27 pacientes (62.8% mujeres), con una mediana de la edad de 44 años (rango: 18-97 años), de los cuales 16 tenían antecedente de epilepsia previa (37.2%). Y 40 pacientes (96%) pacientes contaban con comorbilidades previas, mientras a mayor edad se encontró mayor comorbilidad (tabla1).

Un 41.9% de los pacientes tuvo como etiología presumible del EENC una lesión cerebral focal (neoplasias, lesiones isquémicas focales o difusas, etc.), un 23.3% neuroinfección, un 14% mal apego a antiepilépticos y el resto de causas misceláneas (figura 1).

La neuroimagen mostró alguna alteración en 42 pacientes, pero ésta fue congruente con la clínica y con EEG en 58%.

El EEG ictal mostró puntas u ondas agudas en 41.9%, PLEDs en 5 pacientes, brote supresión y brote atenuación en 9 y respuesta electro clínica a FAEs en 22 pacientes, y el EEG interictal mostró estos grafoelementos solo en el 23.3%. La topografía de la actividad anormal fue generalizado en 15 pacientes, y focal en 28 pacientes con predominio en regiones frontales y temporales, lo cual es acorde con lo reportado en la literatura

El tratamiento instaurado para el EENC se basó principalmente en FAEs intravenosos: fenitoina en 34 pacientes, benzodiacepinas en 27 pacientes, propofol 18 pacientes, levetiracetam 14 y ácido valproico en 7.

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 4 días (rango: 0-120 días). La mortalidad intrahospitalaria fue de 30.2% (n=13) y la mortalidad presumible al EENC fue de 25.5% (n=11), sin embargo para el análisis de factores de riesgo se decidió tomar la mortalidad total, ya que es difícil diferenciar la causa de muerte en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo independientes asociados a muerte fueron la edad >50 años (OR: 15.38, IC del 95%: 1.58-149.33) y la duración del EENC >24 h (OR: 20.83, IC del 95%: 2.05-211.42) (figura 2 y 3).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSION

El EENC implica una alta mortalidad, lo que lo convierte en una urgencia neurológica, afectando principalmente a pacientes de edad avanzada, pacientes previamente epilépticos y con lesiones focales del SNC.

La duración del EENC es un factor de importante a discutir, ya que a mayor duración del mismo, más difícil es su manejo, ya que este tiende a ser farmacoresistente y autosostenido con el paso del tiempo, por lo tanto la duración del EENC se asocia a mayor probabilidad de muerte, una probable explicación de este retraso en el diagnóstico y tratamiento quizá se deba a la falta de sospecha clínica de esta entidad, a la falta del recurso en ciertas instituciones, así como a la ausencia de monitoreo continuo de la actividad cerebral en las unidades de terapia intensiva generales.

Con los resultados del presente estudio podemos afirmar que hay una relación positiva entre la edad de aparición del EENC y de la duración del EENC con la mortalidad intrahospitalaria.

Nuestros resultados se anexan al de varios grupos en el mundo que han estudiado el comportamiento del EENC, siendo concordante con los resultados publicados en la literatura médica

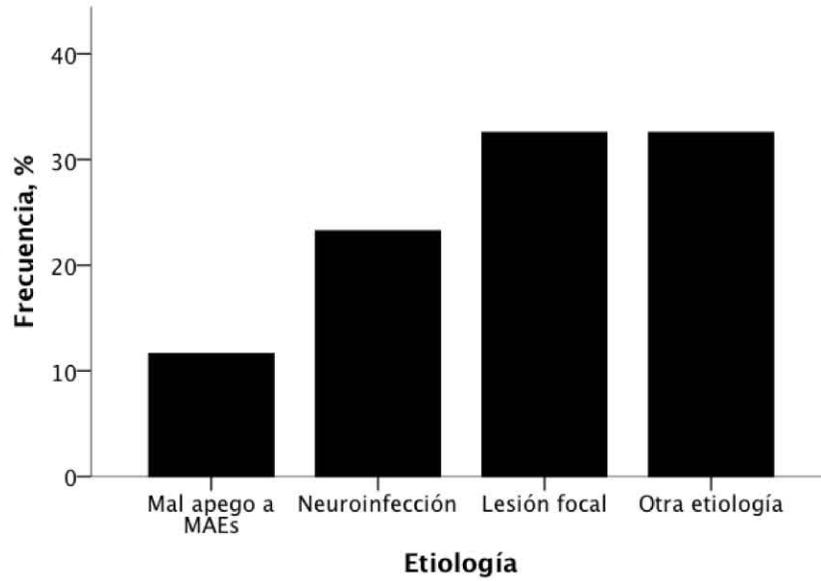
TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Datos demográficos de la población estudiada

Variable	n (%)
<b>Sexo</b>	
Hombres	16 (37.2)
Mujeres	27(62.8)
<b>Edad</b>	44 años media (rango 18 a 97)
<b>Antecedente de EENC previos</b>	
Epilepsia previa	16 (37.2)
EENC como evento inicial	27 (62.8)
<b>Tipo de EENC</b>	
Generalizado	15 (34.8)
Focal	28(65.2)
<b>Duración promedio</b>	4.6 días(15 min–30 días)
<b>Tratamiento del EENC*</b>	
Benzodiacepinas	27(62.8)
Propofol	18 (41.8)
Barbitúricos	4 (9.3)
Fenitoína	34 (79)
Levetiracetam	14 (32.5)
Valproato	7 (16.2)
<b>EEG ictal*</b>	
Punta onda	6 (14)
Ondas agudas focales	13 (30.2)
PLEDS	5 (11.6)
Polipunta onda lenta	5 (11.6)
Polipuntas	7 (16.2)
Oposición o cancelación de fase	3 (6.9)
Delta alterno y Delta Brush	4 (9.3)
Brote atenuación y brote supresión	9 (20.9)
Respuesta electro-clínica a fármaco antiepiléptico	22 (60.4)
<b>Topografía de la actividad anormal del EEG*</b>	
Frontal	13 (30.2)
Parietal	3 (6.9)
Occipital	3 (6.9)
Temporal	11 (25.5)
Hemisférico	8 (18.6)
Generalizado	15 (34.8)
<b>Etiología del EENC*</b>	
TCE	5 (11.6)
Infección del SNC	10 (23.3)
Mal apego a tratamiento farmacológico de epilepsia previa	6 (14)
Mal apego a tratamiento no farmacológico de epilepsia previa	3 (6.9)
Anoxo-isquemia	4 (9.3)
Tumoral	3 (6.9)
Metabólico	11 (25.5)
Enfermedad vascular cerebral	8 (18.6)
<b>Imagen cerebral</b>	
Congruente con el tipo de EENC	25 (58.2)
No congruente	18 (41.8)
<b>Muerte</b>	13(30.2)

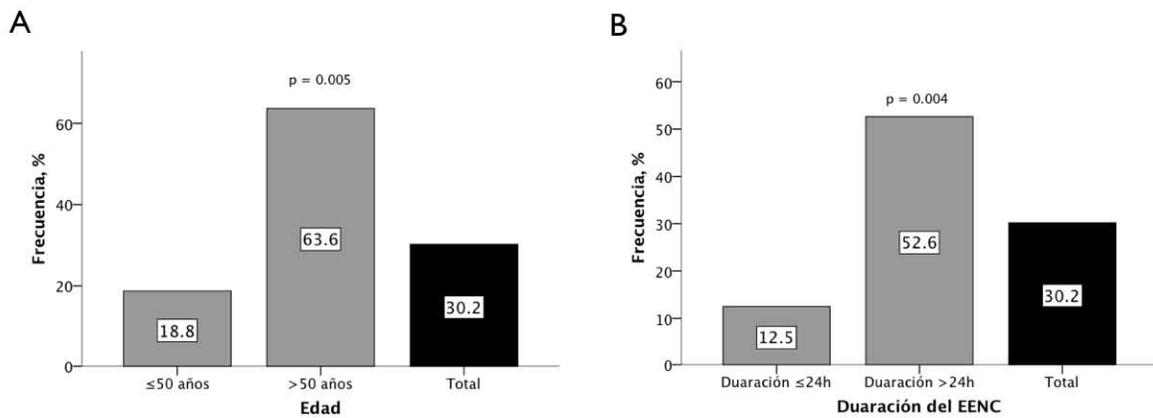
\*La suma de estos porcentajes no totalizan 100%, ya que un paciente puede tener mas de una característica estudiada.

**Figura 1.** Etiologías más frecuentes del estado epiléptico no convulsivo en la cohorte estudiada (n=43).\*

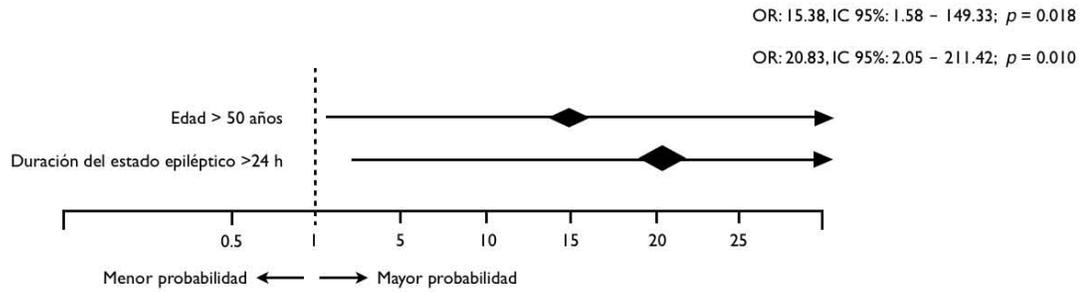


\* Se presenta la etiología más importante. Un total de 4 pacientes tuvieron neuroinfección más una lesión focal, en cuyo caso la infección fue considerada como la posible etiología principal del estado epiléptico no convulsivo.

**Figura 2.** Relación de la edad (A) y la duración del estado epiléptico no convulsivo (B) con la frecuencia de muerte intrahospitalaria.



**Figura 3.** Gráfica de bosque sobre factores asociados significativamente con la mortalidad intrahospitalaria (30.2%) en pacientes con estado epiléptico no convulsivo (n = 59): Análisis multivariado mediante regresión logística binaria.\*



\*Ajustado por género, comorbilidades, hallazgos de imagen, subtipo de estado epiléptico no convulsivo y etiología.

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85
- 2-Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008;49Suppl 1:50-7.
- 3- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803.
- 4-Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emerg Med Clin N Am*. 2011 Feb; 29(1): 1–13
- 5-Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):329-39.
- 6- Gastaut H. Classification of status epilepticus. *Adv Neurol* 1983;34:15-35
- 7- Treiman. Electroclinical features of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995 Jul;12(4):343-62.
- 8- Shorvon SD. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
- 9- Peter W, Kaplan MB, Frank W, Drislane, MD. Nonconvulsive status Epilepticus. 2009 New York. Demos Medical Publishing, LLC.
- 10- Drislane, F. Status Epilepticus, a clinical perspective. Totowa New Jersey. Ed Humana 2005 p 11-31
- 11- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1558-68.
- 12- Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):714-8.
- 13-DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1029-35.
- 14- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):348-55.
- 15-Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):886-93.
- 16-Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, Hopp J, Shafer P, Morris H, Seiden L, Barkley G, French J. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an

evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007 Nov 20;69(21):1996-2007.

17- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):965-72.

18- Jack Jallo Christopher M. *Neurotrauma and critical care of the brain*. Thieme medical publisher, New York. 2009.

19- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):246-56.

20- Wasterlain CG. Inhibition of cerebral protein synthesis by epileptic seizures without motor manifestations. *Neurology*. 1974 Feb;24(2):175-80.

21- Kokaia M, Holmberg K, Nanobashvili A, Xu ZQ, Kokaia Z, Lendahl U, Hilke S, Theodorsson E, Kahl U, Bartfai T, Lindvall O, Hökfelt T. Suppressed kindling epileptogenesis in mice with ectopic overexpression of galanin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Nov 20;98(24):14006-11. Epub 2001 Nov 6.

22- Kaplan, Peter W. Nonconvulsive Status Epilepticus: A Debate on Its Definition, Comorbidity, Treatment, and Outcome. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1999 Jul ;16(4):305.

23- Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Simple partial status epilepticus: causes, treatment, and outcome in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jul;61(1):90-2.

24- S J M Smith. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg* 2005;76:112–117

25- Sundaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Can J Neurol Sci*. 1999 Nov;26(4):255-62.

26- JL Fernández-Torre. Estado epiléptico no convulsivo en adultos en coma. *Rev Neurol*, 2010; 50(5): 300 – 308

27- Murthy JM, Jayashree Naryanan T. Continuous EEG monitoring in the evaluation of non-convulsive seizures and status epilepticus. *Neurol India* 2004;52:430-5

28- Gerhard Bauer, Eugen Trinka. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010 Dec; 51(2): 177-190.

29- Murthy JM. Nonconvulsive status epilepticus: An under diagnosed and potentially treatable condition. *Neurol India* 2003;51:453-4

30- Raoul Sutter, Stephan Rüegg and Peter W. Kaplan. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. *Neurol Clin Pract* 2012;2:275-286

31- Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, De Lorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000 Jan. 25;54(2):340-345.

32- Miyahara A, Saito Y, Sugai K, et al. Reassessment of phenytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. *Epilepsy Res* 2009;84:201–209.

33- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N. Engl J Med 1998; 339: 792-98

34- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. Ann Neurol. 1998 Dec;44(6):908-12