
ARTÍCULO DE REVISIÓN

ESTADO EPILÉPTICO CONVULSIVO EN EL ADULTO

Gutiérrez-Manjarrez Francisco Alejandro*, García-Ramos Guillermo*

*Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CORRESPONDENCIA/*CORRESPONDENCE*

***Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez**
Departamento de Neurología y Psiquiatría.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.
Calle Vasco de Quiroga No. 15, colonia Sección
XVI Delegación Tlalpan.
Distrito Federal, C.P. 14000, México.
Teléfono (55) 548-709-00 extensión 2522 y 2523.
FAX (55) 565-594-42
frale78@hotmail.com

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 04 de Junio de 2009.

Aceptado el 30 de Octubre 2009.

Rev Eviden Invest Clin 2010; 3 (1): 26-36

CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN THE ADULT

Key words: status epilepticus, epilepsy

ABSTRACT

Status epilepticus (SE) is considered as the maximum expression of epilepsy. This review discusses new concepts of convulsive SE, descriptions and pathophysiological impact of treatment on prognosis in the context of current best evidence available nationally and internationally. Complex partial SE and other forms of SE are not discussed in this review.

RESUMEN

Palabras clave: estado epiléptico, epilepsia

El estado epiléptico (EE) es considerado como la máxima expresión de la epilepsia. Esta revisión discute los nuevos conceptos del EE convulsivo, descripciones fisiopatológicas y la repercusión del tratamiento sobre el pronóstico en el contexto de la mejor evidencia actual disponible tanto nacional como internacional. El EE parcial complejo y otras formas de EE no se discuten en esta revisión.

INTRODUCCION

La epilepsia es una enfermedad neurológica seria y relativamente frecuente.¹ Se estima una prevalencia mundial de 2.7 a 41.3 por cada 1000 personas, siendo mayor en países en desarrollo,² posiblemente influenciado por condiciones particulares en estos países como el poco acceso a servicios de salud, alto índice de enfermedades infecciosas relacionadas con mala higiene y poca accesibilidad a tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE). En México, se ha descrito una prevalencia de 11.4 a 20.3 en 1000 personas. Traducidas estas cifras a la población, se puede calcular que existen cerca de 10 a 20 millones de personas con epilepsia en nuestro país.³

El estado epiléptico (EE) es considerado como la máxima expresión de la epilepsia, debido a su importante morbilidad y mortalidad tanto a corto como a largo plazo.¹ Se debe recordar que definir epilepsia implica la presencia de dos o más crisis y no necesariamente el paciente con EE deberá ser diagnosticado con epilepsia, principalmente cuando este se presenta como manifestación clínica o subclínica de una enfermedad sistémica (por ejemplo, hipoglucemia), que al tratarse no se vuelve a presentar. El 30% de los pacientes que debutan con EE serán epilépticos y de los pacientes con diagnóstico establecido de epilepsia, el 5 a 15% sufren de EE en algún momento de su vida.⁴ De ellos 0.5 a 1% presentan al menos un episodio cada año.⁴

Por esto, el identificar y saber cómo tratar al paciente con EE debe formar parte del entrenamiento del médico general y su manejo integral es prioritario para el neurólogo y epileptólogo.

Esta revisión discute los nuevos conceptos del EE convulsivo, descripciones fisiopatológicas y la repercusión del tratamiento sobre el pronóstico en el contexto de la mejor evidencia actual disponible tanto nacional como internacional. El EE parcial complejo y otras formas de EE no se discuten en esta revisión.

CONCEPTOS

El término EE nunca ha tenido una verdad completa y su definición no es fácilmente trasladada a estudios clínicos o dentro de la práctica clínica diaria.⁵

La definición clásica de EE se centra en el tiempo de duración y en la cantidad de eventos presentes en el paciente, siendo históricamente definido como aquella condición con >30 minutos de actividad epiléptica continua o dos o más crisis secuenciales sin recuperar completamente el estado de alerta entre las crisis.^{6,7}

Algunas investigaciones muestran que crisis repetitivas llevan a auto-sostenerse y a ser farmacorresistentes a los 15-30 minutos y que pueden llevar a daño neuronal en el mismo tiempo.⁶ Con el paso de los años, la duración que fue aceptada para EE tiende a disminuir de 30 minutos en las guías del *"Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus"* a 10-20 minutos en el *"Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperation Study"*, y más recientemente por Lowenstein a 5 minutos.⁶ La razón de esta última definición radica en el hecho de que una crisis tónico clónica generalizada (CTCG) típica raramente dura >5 minutos y la terminación espontánea es más difícil después de este tiempo. A mayor duración de la crisis menor respuesta a FAE y aumenta el riesgo de daño neuronal. Esto se ve sustentado por la práctica clínica y hace poco recomendable el esperar >30 minutos para iniciar el tratamiento.⁷

Estas nuevas propuestas de clasificar al EE tomando en cuenta el tiempo de evolución clínica radica en la necesidad de tratar a estos pacientes lo más pronto posible, mejorando su sobrevida y disminuyendo morbilidad lo cual repercutirá en una mejor integración social.

La primera descripción de la evolución natural del EE fue hecha por Clark y Prout en 38 pacientes sin anticonvulsivantes. Describen tres fases, una fase temprana "pseudostado" (descrita como fase abortiva, imperfecta o incompleta); el estado convulsivo; y el estado de somnolencia.⁶ Chen y colaboradores, basados en estos datos proponen se les llame a las tres fases del EE como inminente, establecido y subclínico. Es a partir de estas contribuciones clínicas que surgen varias definiciones alrededor del EE y que se describen y analizan a continuación.

El EE temprano o inminente es aquel que se presenta con crisis continuas o intermitentes que duran >5 minutos, sin una completa recuperación del estado de alerta.⁶ Esta definición reconoce la necesidad de tratar a los pacientes de forma intravenosa con altas

dosis de FAE, debido a que el riesgo de desarrollar EE es alto, pero es importante reconocer que no todos estos pacientes tienen el mismo riesgo y el sobrediagnosticar EE puede llevar a incremento en morbilidad y mortalidad relacionado con el uso de FAE, así como incrementar los gastos económicos. El estudio de Richmond mostró que más del 40% de las crisis que duraron >10-29 minutos se detuvieron espontáneamente sin tratamiento y tuvieron una mortalidad del 2.6% contra 19% del EE que duró >30 minutos ($p<0.001$).⁸ No obstante, hay importantes argumentos estadísticos que apoyan el uso del criterio de 5 minutos, entre ellos considero que la más importante es que la duración media de una crisis convulsiva generalizada en los adultos va de 52.9 a 62.2 segundos. Ninguna de las crisis se presenta por más de 2 minutos.⁶

El EE establecido se refiere a los pacientes con crisis clínicas o electroencefalográficas que duran >30 minutos sin una completa recuperación del estado de conciencia entre crisis. Esta definición se acepta como la duración necesaria para consolidar el diagnóstico de EE tanto en la práctica clínica como para estudios clínicos.⁷ Este criterio solo aplica al EE convulsivo en adultos y niños mayores de 5 años.⁶

Otro término acuñado por Treiman es EE subclínico, que se presenta cuando tanto la expresión motora como electroencefalográfica es poco florida y el tratamiento puede ser mal dirigido resultando en un peor pronóstico para el paciente.⁶

En 10% de los pacientes tratados con FAE adecuados para EE, las crisis clínicas ceden o solo muestran hallazgos subclínicos, pero las descargas electrográficas continúan, lo cual lleva como definición a un EE parcialmente tratado.⁹

El EE refractario (EER) puede ser considerado como la última expresión del EE. Este es definido de forma diferente dependiendo del contexto en el cual se desarrolla, con dos características que se deben tomar en cuenta juntas o por separado.⁵ El primer criterio típico es la duración, variando de 5, 30 o hasta 60 minutos del inicio de la crisis, incluso hasta 120 minutos para algunos autores.¹⁰ El segundo criterio para hablar de EER es que continúen a pesar del uso adecuado de uno o dos FAE, fármaco de elección y a dosis apropiada, usualmente incluyendo una benzodiazepina y un agente de acción prolongada como la fenitoína,

fosfenitoína o fenobarbital.¹¹ Mayer y colaboradores apropiadamente combinaron estos criterios temporales y de tratamiento que incluyen 60 minutos del inicio de crisis y una inadecuada respuesta a benzodiazepinas y algún otro FAE en dosis apropiadas.¹² Esta especificación de dosis adecuada es importante porque los pacientes son frecuentemente tratados con dosis insuficientes, no garantizando realmente el diagnóstico de EER, si no más bien el de EE inadecuadamente o parcialmente tratado. El EER es un término utilizado para describir el estado epiléptico tónico clónico generalizado (EETCG), pero es racionalmente apropiado utilizarlo en otros tipos de EE cuando las crisis permanecen después de 60 minutos de tratamiento con dos FAE apropiados con dosis adecuadas.^{10, 11, 12}

El término EE prolongado (EEP) (EE >2hrs) es utilizado en algunos estudios poblacionales tanto retrospectivos como prospectivos para valorar la evolución y pronóstico a corto y largo plazo del EE. Es un término que aparece a finales del siglo pasado y es acuñado por Logroscino para la valoración epidemiológica de estos pacientes.¹³ Aunque hasta la fecha no existe una opinión clara sobre la verdadera importancia del EEP (EE >2hrs), hay revisiones que justifican un tratamiento agresivo en este contexto.^{5,7}

CLASIFICACION

En la siguiente tabla se presenta la clasificación del EE.⁵ (TABLA I)

EPIDEMIOLOGIA

Numerosos autores han descrito la etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento del EE, sin embargo, su epidemiología ha sido poco estudiada.¹⁴ Aunado al número de estudios hay otro factor a considerar que hace complicado traslapar resultados a la práctica clínica cotidiana, lo variado en la metodología utilizada, ya que se incluyen análisis prospectivos, retrospectivos y una gran variedad de definiciones en el contexto del EE.

Estudios poblacionales clásicos de EE incluyen el análisis prospectivo en Richmond, VA,¹⁵ el retrospectivo en Rochester, MN,¹⁶ el estudio en California, EUA,¹⁴ y dos prospectivos en Europa.

TABLA I. Clasificación del estado epiléptico

GENERALIZADO	FOCAL
CONVULSIVO	
EETCG Primariamente generalizado. Secundariamente generalizado. Mioclónico. Tónico. Clónico. Atónico.	EE ^a motor focal Epilepsia parcial continua.
NO CONVULSIVO	
Ausencia (clásica). Otras crisis no convulsivas generalizadas.	Otras focales sin características motoras: Afasia, EE sensitivo. EE ^a parcial complejo, con crisis parciales prolongadas o repetidas.

a. Estado epiléptico

De Lorenzo en Richmond, Virginia, encontró una incidencia anual de 41 por 100 000 habitantes con tasa de mortalidad de 9/100,000.^{7,15}

Hosdorffer en Rochester, Minnesota entre 1965 y 1984 encontró una tasa de incidencia anual de 18.3/100 000 habitantes, siendo más importante para el sexo masculino.^{7,16}

Wu y colaboradores evaluaron retrospectivamente pacientes hospitalizados en California, EUA, describiendo una distribución de edad bimodal en el EE en donde niños y ancianos experimentan la mayor incidencia.¹⁴ La incidencia del estado epiléptico tónico clónico generalizado (EETCG) que requirió hospitalización fué de 6.2/100,000 habitantes. La duración media de hospitalización para los pacientes fué de 7 días. Es evidente una disminución de la incidencia del 42% entre el año 1991 a 1998, y de la mortalidad en un 32% ($p=0.004$).^{7,14} Lo anterior por el mejor tratamiento para los pacientes epilépticos y con crisis repetitivas, mejor tratamiento prehospitalario y no se pueden descartar errores de recolección de información de un estudio retrospectivo.¹⁴

La incidencia para los dos estudios prospectivos europeos fue de 17.1/100,000 por año en Alemania⁷ y 10.3/100,000 por año en Suiza.¹⁷

Existe una distribución bimodal de la edad en la incidencia del EE, con altos valores después de los 60 años.⁵

Hay reportes conflictivos acerca de las diferencias en la incidencia del EE entre hombres y mujeres. En algunos estudios no hay diferencia importante¹⁴, pero en otros hay una mayor incidencia en hombres.¹⁷

ETIOLOGÍA

La etiología del EE depende de varios factores, entre ellos la edad y el grupo de población estudiada así como el lugar donde se realice el estudio. La mayor parte de la información al respecto proviene de países en desarrollo, que si bien no es completamente aplicable en nuestra población si es muy orientadora.

De acuerdo a la etiología, Hauser y DeLorenzo proporcionan la siguiente clasificación:^{4,13}

1. Sintomático agudo. Toda alteración neurológica que se presente como EE dentro de la primera semana de iniciada.
2. Sintomático remoto. Toda alteración neurológica que se presente como EE después de la primera semana de iniciada.
3. Idiopática. Sin causa demostrada pero se intuye que esta existe. (TABLA II)

La principal causa del EE son niveles bajos de FAE en sangre en pacientes con epilepsia crónica (34%), causas sintomáticas remotas (24%), eventos vasculares cerebrales (22%), anoxia o hipoxia (~10%), causas metabólicas (~10%), alcohol y supresión de drogas (~10%).^{6,18,19,20}

En una revisión en México las causas más frecuentes de EE fueron la presencia de lesiones perinatales 30%, cisticercosis intracraneal 20%, EVC 7%, trauma craneal 5%, neurolúes 5%, idiopáticos 30%, esclerosis tuberosa 5% y tumores intracraneales 2.5%⁴

TABLA II. Clasificación etiológica del EE^a

Sintomática aguda	Anoxia – Hipoxia Enfermedad cerebrovascular Tumores primarios o metastásicos Infección sistémica (no involucra SNC ^b) Infección de SNC ^b Alteraciones metabólicas Bajos niveles séricos de FAE ^c Sobredosis de drogas Relacionado con alcohol Trauma craneoencefálico
Sintomático remoto	Historia previa de lesión a SNC ^b <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular • Infección de SNC^b • Malformaciones congénitas • Malformaciones arteriovenosas • Trauma • Hemorragia • Tumor
Idiopática	Sin una causa aguda o remota identificable

a. Estado epiléptico. b. Sistema nervioso central. c. Fármaco antiepiléptico

FISIOPATOLOGIA

En el EE es bien conocido que existe una alteración en los mecanismos que “normalmente” detienen e incitan una descarga epiléptica típica. Dicha inhibición es mediada por los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, que es responsable de la terminación normal de una crisis.¹⁰ Por otro lado, la activación del receptor N-metil-D aspartame (NMDA) por el neurotransmisor excitatorio glutamato es necesario para la propagación de la actividad epiléptica.^{10,21}

El mecanismo por el que el EE induce muerte neuronal es originado por la excesiva liberación de glutamato, lo cual activa los receptores post-sinápticos de NMDA ocasionando la entrada de calcio dentro de la neurona con el subsecuente daño neuronal (citotoxicidad). Esto lleva a una cascada de eventos que terminan en la muerte celular.^{6,10,21}

A pesar de encontrar una extensa cantidad de publicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos potenciales para el desarrollo del EE auto-sostenido a partir de una crisis única, no hay aún una clara evidencia que explique por completo esta secuencia de eventos.²¹ La comprensión de estos mecanismos puede ayudar a prevenir el estado epiléptico de difícil control, sus consecuencias, daño cerebral y epileptogénesis.⁶ (TABLA III)

TABLA III. Mecanismos fisiopatológicos en el EE^{a,21}

- a. Alteración en la actividad de la calcio / calmodulina quinasa II.
- b. Peroxidación lipídica y formación de nitritos, llevando a una alteración GABAérgica y de los receptores glutamatergicos.
- c. Alteración en los niveles de acetilcolina.
- d. Estrés oxidativo en el hipocampo, resultado de factores tales como reducción de glutatión.
- e. Infraregulación del receptor de histamina H3.
- f. Reducción de los niveles de neuropéptidos anticonvulsivos endógenos (galanina, dinorfina), e incremento de neuropéptidos endógenos convulsivantes (sustancia P, neurocinina B).
- g. Pérdida de la inhibición de las sinapsis GABA y aceleración de la internalización de los receptores GABA A.

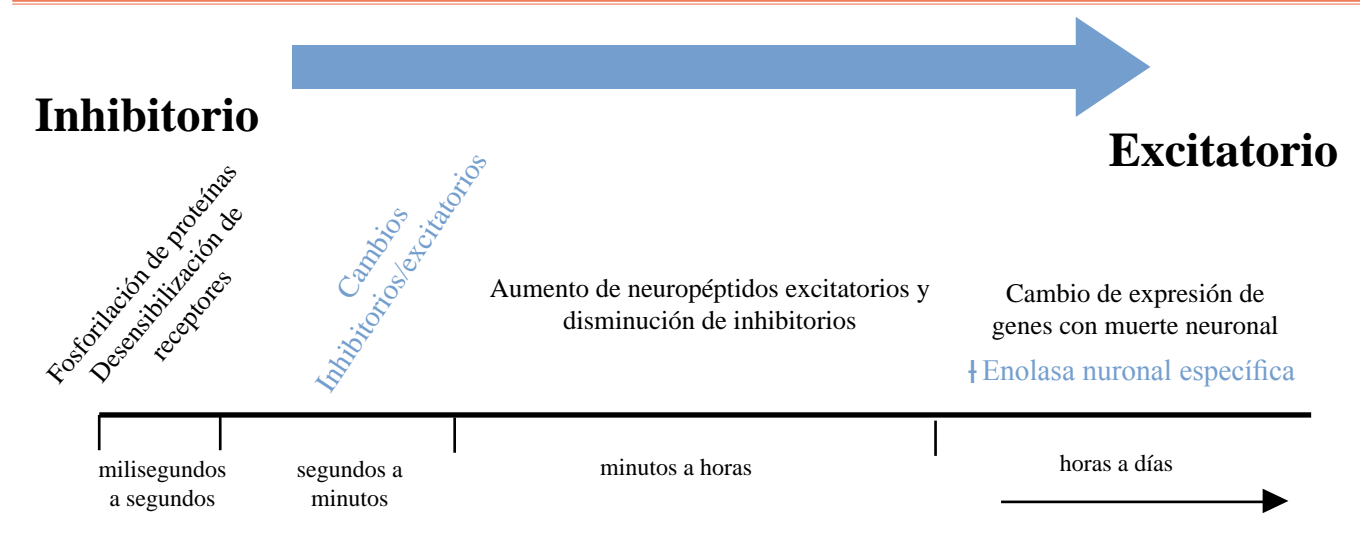
a. Estado epiléptico.

El EE produce varios cambios fisiológicos y bioquímicos en el cerebro, pero mecanismos cronológicos, los cuales son altamente especulativos y se cree forman parte importante en el EE auto-sostenido se dan a conocer recientemente a la opinión de la comunidad médica. En el primer milisegundo a segundos de una descarga eléctrica desorganizada se observan los efectos de la fosforilación de proteínas a nivel de la membrana celular neuronal.^{6,21} Canales iónicos se abren y cierran, neurotransmisores y moduladores son liberados y hay desensibilización de receptores. Durante segundos a minutos posteriores, la actividad sobre estos receptores causa algunas adaptaciones excitatorias importantes. De forma más tardía hay modificaciones en la expresión genética que tienen

efecto sobre la función de la neurona, moviendo los receptores existentes de la membrana sináptica hacia los endosomas, cambiando drásticamente la excitabilidad por alteración de los receptores inhibitorios y excitatorios disponibles en la hendidura sináptica.^{6,21}

En minutos a horas hay cambios en neuropeptidos moduladores. Estos cambios llevan a incremento de la expresión de neuropeptidos pro-convulsivos y disminución de neuropeptidos inhibitorios, contribuyendo a un estado de excitabilidad incrementada.⁶ Finalmente en horas, días y semanas después del EE hay cambios en la expresión genética irreversibles. Muchos de estos cambios llevan a muerte neuronal inducida por el EE. (FIGURA 1)

FIGURA 1. Eventos fisiopatológicos en el estado epiléptico



Otra característica del EE auto-sostenido es una progresiva y tiempo dependiente farmacoresistencia. Kapur y Macdonald encontraron que la potencia anticonvulsivante de las benzodiazepinas disminuye 20 veces con 30 minutos de EE auto-sostenido. Otros anticonvulsivantes (fenitoína) pueden perder su efecto más lentamente.^{22,23} Por esto el tratamiento temprano es mucho más efectivo que el tratamiento tardío.

DIAGNOSTICO

Cuando el paciente ha sufrido un cuadro sugestivo de EETCG llega a presentar manifestaciones que son fácilmente identificables, como son movimiento tónicos, clónicos, mioclónicos, atónicos, alteración del estado de alerta, etc.²⁴ Así mismo, existen hallazgos como traumatismos en cualquier parte del cuerpo,

dilatación de pupilas o relajación de esfínteres que hacen más sugestivo el diagnóstico. En otros casos el paciente llega al servicio de urgencias estuporoso o somnoliento.²⁵ En ambos escenarios el primer paso durante la evaluación diagnóstica es la comprobación de que el paciente mantiene constantes vitales dentro de la normalidad y de que la oxigenación es la adecuada.

Cuando el paciente se mantiene somnoliento o confuso puede ser difícil determinar clínicamente si está en un estado *pos-ictal*, un estado epiléptico no convulsivo o un deterioro de conciencia de etiología no epiléptica. Es en este escenario donde el estudio electroencefalográfico (EEG) tiene un gran peso para la evaluación diagnóstica ya que la presencia de actividad epileptiforme continua en el registro no deja

duda sobre la causa de la alteración del estado de conciencia del paciente.^{5,26,27} De la misma forma, el EEG nos será de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de crisis no epilépticas, como en el caso de algunos trastornos del movimiento, síncope o pseudocrisis.^{5,28}

El siguiente paso, una vez establecido el origen epiléptico del episodio será determinar la causa de la crisis, lo cual será posible en una de cada seis personas.²⁵ El origen de las crisis puede estar en trastornos precipitantes agudos que requieren una intervención inmediata o trastorno preexistente que no requiere esa rápida actuación pero que puede influir en el pronóstico y, por tanto, en la decisión de iniciar o no tratamiento. La historia clínica y la exploración física serán las que determinen las pruebas de imagen o de laboratorio que se van a realizar para determinar la etiología de las crisis.

En pacientes con EE se describen cambios en la señal de resonancia magnética (IRM) de localización cortical sin una distribución arterial determinada. La hiperintensidad en difusión (DWI) se corresponde con edema citotóxico, y en T2* (T₂WI) con edema vasogénico; la hiperseñal en FLAIR traduce edema mixto. La presencia de edema cerebral en el EE explica porque puede aparecer en la tomografía axial computarizada (TAC) un área hipodensa con borramiento de surcos y/o

pérdida de diferenciación corticosubcortical. En IRM con contraste se observa alteración de la barrera hematoencefálica y esto explica para algunos autores el componente de edema vasogénico y constituir la justificación fisiopatológica para considerar tratamiento con corticoesteroides en esta patología.²⁹ La mejoría clínica y electroencefalográfica como respuesta al tratamiento se corresponde con la reversibilidad de los cambios de señal en IRM y el hecho de que las regiones hiperintensas en DWI y T₂WI con bajo coeficiente de atenuación de difusión se normalizan, indican que estos cambios no predicen necrosis, como sucede cuando están causados por isquemia cerebral.^{29,30} La IRM DWI puede tener un valor pronóstico al informar sobre la extensión y la localización de las alteraciones de la señal y el posible daño estructural.^{29,30,31}

TRATAMIENTO

El EE es una emergencia neurológica. Tomando en cuenta la evidencia actual se sabe que mientras más se tarde en tratar el EE, menor respuesta farmacológica encontraremos.^{22,23,32,33} A mayor duración es más difícil responder a las demandas metabólicas del cerebro y pueden aparecer diferentes complicaciones neurológicas y sistémicas, en otras palabras, tiempo es cerebro. (TABLA IV)

TABLA IV. Efectos sistémicos del EE^a.

SISTEMA	EFEECTO
Pulmones	Acidosis respiratoria, sin importancia clínica.
Corazón	En animales, aumento de la presión pulmonar = edema pulmonar. Taquicardia.
Músculo	Arritmias fatales en 58%. Acidosis láctica.
Presión arterial sistémica	Rabdomiolisis.
Temperatura	Al inicio hay hipertensión, si se prolonga se normaliza o hay hipotensión arterial.
Frecuencia respiratoria	Se eleva con la duración del EE y puede ocasionar daño a hipocampo y corteza cerebral. Cambios en frecuencia y volumen.

a. Estado epiléptico.

Para agilizar y priorizar el tratamiento es necesario que cada centro tenga su propio protocolo de abordaje y manejo, para lo cual se exponen a continuación los más recomendados internacionalmente,^{6,18,25,32} con modificaciones que los hacen aplicables en nuestro país.

De 0 a 5 minutos es prioritario la estabilización de la vía aérea, capacidad ventilatoria y hemodinámica de nuestro paciente asegurando así el mantenimiento de los signos vitales.

Al minuto 5 se busca estabilizar los signos vitales, agregando la monitorización por gasometría de la oxigenación y de ser necesario dar soporte ventilatorio.^{25,32} Se coloca una vía intravenosa permeable con solución salina (soluciones glucosadas precipitan la fenitoína). Se toman muestras de sangre para medir niveles de FAE en suero (si los toma), glucosa sérica, electrolitos, urea y de considerar necesario perfil toxicológico, estudios de imagen de tórax, abdomen, cerebro (TAC o IRM) así como punción lumbar.^{25,32}

Después de controlados estos parámetros debe iniciarse a la mayor brevedad posible la administración de FAE (5 a 10 minutos), así como tiamina en caso que se sospeche déficit nutricional.^{1,4,6} Es relevante para elegir el mejor tratamiento conocer los medicamentos con implicaciones terapéuticas específicas sobre las vías inhibitorias y excitatorias neuronales que tienen un importante papel en el inicio y continuidad del EE.^{22,23} El tratamiento de primera línea son benzodiacepinas endovenosas, incluso se recomienda utilizarlas antes del ingreso hospitalario ya que son fármacos relativamente seguros (complicaciones respiratorias o circulatorias <10%) y su administración temprana incrementan la posibilidad de respuesta al tratamiento.³⁴ El fármaco utilizado más frecuentemente es diazepam (10-20 mg o 0.15 mg/kg). Lorazepam puede utilizarse también como tratamiento de primera línea,³⁵ pero no está comercializado en México para su uso intravenoso. Diazepam y lorazepam tienen la misma eficacia en el EE, pero el lorazepam tiene ventajas por su mayor tiempo de duración y menor frecuencia de recaídas.^{34,35} La administración rectal de diazepam es ampliamente utilizada en niños, pero en adultos no está aún clara su utilidad.²⁵ Midazolam es otra benzodiacepina que se puede utilizar principalmente en bomba de infu-

sión a dosis de 0.5 mg/kg/hr,³⁶ y estudios recientes evalúan su eficacia por vía intramuscular, intranasal y gingival.²⁵

Si al minuto 20 no se ha controlado el EE se puede administrar nuevos bolos de benzodiacepinas. A los 30 minutos de EE se inician FAE de segunda línea, como la fenitoína, fosfenitoína y el ácido valproico intravenoso.^{32,37,38} La dosis de impregnación tradicional de fenitoína es de 15 a 18 mg/kg en solución salina administrada a un velocidad <50 mg/min por el riesgo de complicaciones cardiovasculares.³² La fosfenitoína es una pro-droga de la fenitoína cuya ventaja radica en la menor frecuencia de reacciones locales en el sitio de administración.³² El ácido valproico a dosis de 40 a 60 mg/kg en bolo ha mostrado ser útil en EE generalizado, focal y no convulsivo, con la ventaja de no producir las alteraciones cardiovasculares vistas con la fenitoína.^{25,37} Algunos autores lo recomiendan incluso en aquellos pacientes en los que la fenitoína y fosfenitoína han fallado.²⁵

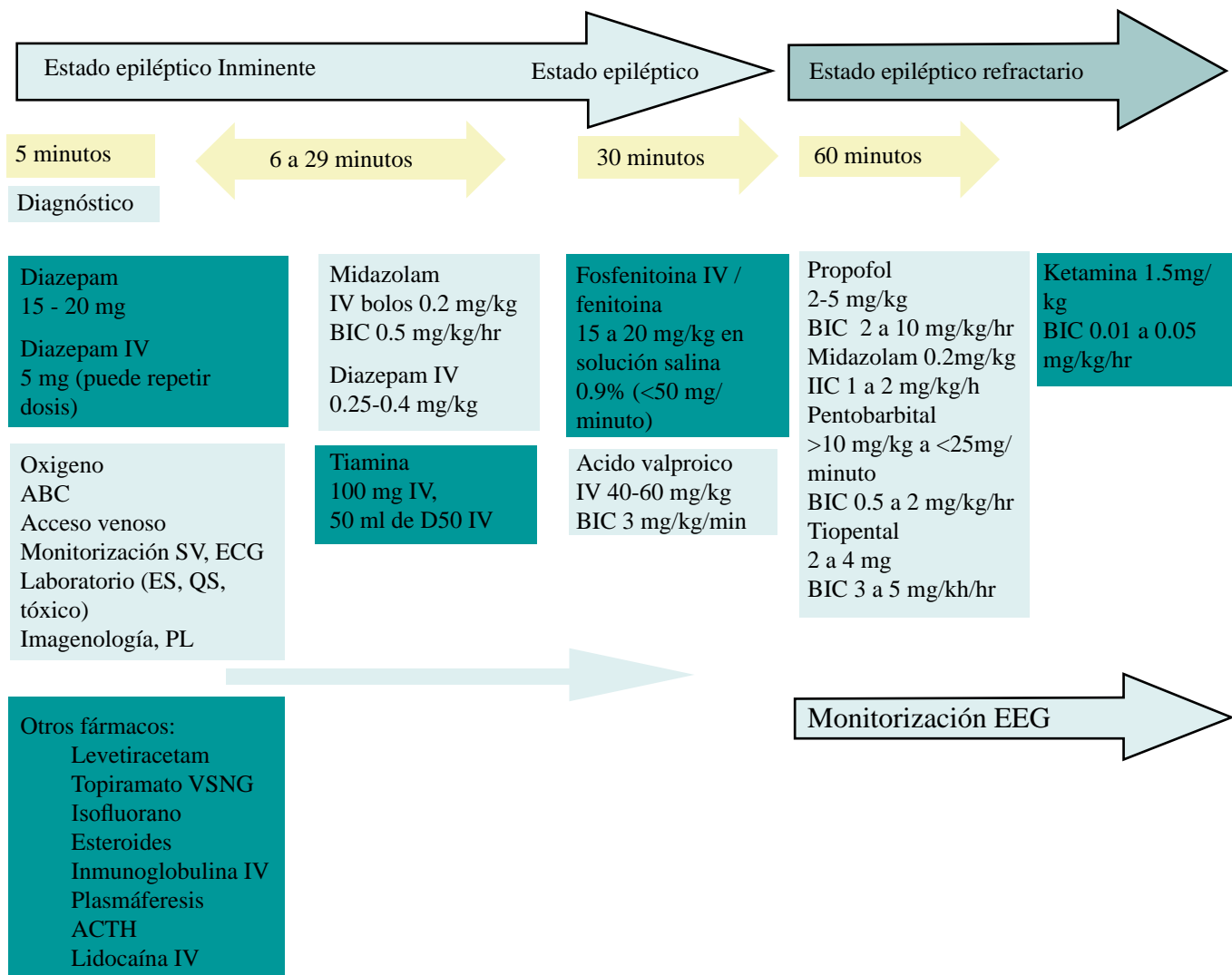
Llegados los 60 minutos se considera ya el EE como refractario y es necesario un tratamiento agresivo y el ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para intubación y monitorización EEG.³² En este momento se inicia la administración de anestésicos intravenosos, como el propofol, el pentobarbital, tiopental o midazolam, sin encontrar en la literatura algún estudio que compare la eficacia de cada uno de estos medicamentos en EE.^{36,39,40,41}

Actualmente hay nuevos tratamientos para el EE, como el topiramato vía sonda nasogástrica (150-1600 mg repartidos en dos tomas al día),⁴² levetiracetam vía sonda nasogástrica o intravenosa (1-3gr repartido en 2 a 3 dosis), ketamina endovenosa³³ o anestésicos inhalados como el isoflurano, inmunoglobulina IV, plasmaféresis y lidocaína.²⁵ En este momento no existe respaldo alguno de la utilidad de esteroides en el EE. (FIGURA 2)

PRONOSTICO

Varios factores pronósticos son importantes en predecir el resultado del EE como la etiología, edad, duración del EE y respuesta al tratamiento.⁶ La mortalidad tiene diferencias de acuerdo al lugar donde se reporta, con baja mortalidad en centros especializados en epilepsia e índices altos en hospitales universitarios.⁵

Figura 2. Algoritmo de tratamiento para el estado epiléptico



Durante un estudio retrospectivo en California se encontró una estancia hospitalaria de 10.9 días en 1991 y de 6.7 días en 1998 ($p=0.001$) con un rango de mortalidad del 10.7%.¹⁴

En Richmond, Virginia, la mortalidad fué del 22% de forma global, en el grupo pediátrico del 3% y en adultos del 26%. La mortalidad a corto plazo estuvo asociada a la etiología sintomática aguda de fondo.¹⁵

Otro estudio de pronóstico a corto plazo se realizó en Bologna, Italia. La principal causa de EE fueron las enfermedades sintomáticas agudas (48%), con el EVC como la etiología más frecuente (41%). Una tercera parte (39%) de los pacientes reportaron historia de epilepsia y la mortalidad a 30 días fue del 39%.⁵

Adicional a una mayor incidencia, los hombres tienen una mayor mortalidad. En el estudio de Rochester, los hombres con EE tuvieron dos veces más riesgo de morir en los primeros 30 días.¹⁶

Los pacientes con bajos niveles de FAE como etiología del EE tuvieron una mortalidad baja (8.6%), comparado con los pacientes con alguna enfermedad de fondo (32.7%).¹⁵

Las etiologías más frecuentes en el estudio de Richmond fueron niveles bajos de FAE (34%), seguido de eventos sintomáticos remotos (EVC antiguo, hemorragia, tumor o trauma) en 25% y EVC agudo en 22%. En este mismo estudio se asocia a importante mortalidad la anoxia (71%) e hipoxia (53%). Niveles bajos de FAE tuvieron una mortalidad del 4%.¹⁵

El tipo de crisis es difícil de comparar por la distribución de tipo de crisis en los estudios de EE. La crisis más común en el estudio de Richmond y Bologna fue la de inicio parcial y secundariamente generalizada (42 y 41%). El tipo de crisis final fue generalizada en el 74% de los adultos. Las características de las crisis no fueron un factor de riesgo independiente para mortalidad.¹⁵

Crisis repetitivas y prolongadas que duran <30 minutos (3%) tienen diferente mortalidad a las que exceden los 30 minutos (19%). Estos hallazgos hacen importante la duración del EE como determinante de mortalidad y sugieren que puede haber diferencias de fondo en los mecanismos fisiopatológicos de crisis cortas contra prolongadas.^{43,45}

Estudios han demostrado que EEP esta asociado con un mal pronóstico.⁴⁴ Lowestein encontró una relación importante entre la duración del EE y la respuesta al tratamiento.⁴⁴ El 80% de los pacientes que recibieron tratamiento antes de los 30 minutos de iniciado el EE respondieron a tratamiento de primera línea. Más del 60% de los pacientes que inician terapia después de las dos horas fallaron para responder a los FAE de primera línea. Concluye que el EEP se asocia a mal pronóstico. En la población de Richmond, la duración media del EE fue de 2 horas. La mortalidad de EE dentro de la primera hora fue del 2.7%, pero del 32% cuando

duro más de 1 hora. Cuando la mortalidad incrementa más de 2 horas no hay un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad en este estudio.¹⁵

CONCLUSIONES

- El estado epiléptico es una emergencia médica con importantes consecuencias neurológicas y sistémicas tanto a corto como largo plazo.
- Existen varias propuestas fisiopatológicas pero aún no se ha logrado comprender por completo el porqué se auto-perpetua una descarga epiléptica.
- Existe evidencia contundente que demuestra que el tratamiento temprano del estado epiléptico se relaciona con un mejor pronóstico.
- Hay nuevos fármacos antiepilépticos que demuestran su efectividad en esta patología pero por el momento en la práctica clínica lo recomendable será utilizar algoritmos de tratamiento ya establecidos.
- Es importante implementar de forma particular protocolos de tratamiento para el abordaje de estos pacientes tomando en cuenta la evidencia científica disponible.

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Norma Gachuz por el apoyo en la recolección y el análisis de la presente revisión.

REFERENCIAS.

1. KELSO A. R. C, COCK H. R. STATUS EPILEPTICUS. PRACTICAL NEUROLOGY. 2005;5:322-333.
2. BROWNE T, HOLMES G. EPILEPSY. N ENGL J MED. 2001;344:1145.
3. RUBIO F, RESÉNDIZ J, SENTÍES H, ALONSO M, SALGADO P, RAMOS J. EPILEPSIA. PROGRAMA PRIORITARIO DE EPILEPSIA. SECTOR SALUD. PRIMERA EDICIÓN. 2007
4. GARCÍA S, GARCÍA E, VILLAGÓMEZ A. UNA URGENCIA NEUROLÓGICA: ESTADO EPILEPTICO (STATUS EPILEPTICUS). REV MEX NEUROCI. 2000;1:12-18.
5. DRISLANE F. STATUS EPILEPTICUS. A CLINICAL PERSPECTIVES. HUMANA PRESS INC. 2005.
6. CHEN J, WASTERLAIN C. STATUS EPILEPTICUS: PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT IN ADULTS. LANCET NEUROL. 2006;5:246-256.
7. BASSIN S, SMITH T, BLECK T. CLINICAL REVIEW: STATUS EPILEPTICUS. CRITICAL CARE. 2002;6:137-142.
8. DeLORENZO R, GARNETT L, TOWNE A. COMPARISON OF STATUS EPILEPTICUS WITH PROLONGAD SEIZURE EPISODES LASTING FROM 10 TO 29 MINUTES. EPILEPSIA. 1999;40:164-169.
9. MEIERKORD H, HOLTkamp M. NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN ADULT: CLINICAL FORM AND TREATMENT. LANCET NEUROL. 2007;6:329-339.
10. MURTHY J. M. K. REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS. NEUROL INDIA. 2006; 54:354-358.
11. ROSSETTI A, LOGROSCINO G, BROMFIELD E. REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS. EFFECT OF TREATMENT AGGRESSIVENESS ON PROGNOSIS. ARCH NEUROL. 2005;62:1698-1702.
12. MAYER S, CLAASSEN J, LOKIN J, MENDELSON F, DENNIS L, FITZSIMMONS B. REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS. FREQUENCY, RISK FACTORS, AND IMPACT ON OUTCOME. ARCH NEUROL. 2002;59:205-210.
13. LOGROSCINO H. G, HESDORFFER D. C, CASCINO G. D, ANNEGERS J. F, BAGIELLA E. LONG-TERM MORTALITY AFTER A FIRST EPISODE OF STATUS EPILEPTICUS. NEUROLOGY 2002;58:537-541.

14. WU Y. W, SHEK D. W, GARCIA P. A, ZHAO S, JOHNSTON S. C. INCIDENCE AND MORTALITY OF GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CALIFORNIA. *NEUROLOGY*. 2002;58:1070-1076.
15. DeLORENZO RJ, HAUSER WA, TOWNE AR, BOGGS I, PELLOCK JM, PENBERTH L. A PROSPECTIVE, POPULATION-BASED EPIDEMIOLOGIC STUDY OF STATUS EPILEPTICUS IN RICHMOND VIRGINIA. *NEUROLOGY*. 1996;446:1029-1035.
16. HESDORFFER D, LOGROSCINO G, CASCINO G, ANNEGERS F, HAUSER W. INCIDENCE OF STATUS EPILEPTICUS IN ROCHESTER MINNESOTA 1965-1984. *NEUROLOGY*. 1998;50:735-742.
17. COEYTAUX, A. INCIDENCE OF STATUS EPILEPTICUS IN FRENCH – SPEAKING SWITZERLAND. *EPISTAR*. *NEUROLOGY*. 2000;55:693-697.
18. WALKER M. STATUS EPILEPTICUS: AN EVIDENCE BASED GUIDE. *BMJ*. 2005;331:673-677.
19. LOWENSTEIN D, ALLDREDGE B. STATUS EPILEPTICUS. *N ENGL J MED*. 1998;338:970-976.
20. MIRSKI M, VARELAS P. SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS IN THE CRITICALLY ILL. *CRIT CARE CLIN*. 2008;24:115-147.
21. MURDOCH D. MECHANISM OF STATUS EPILEPTICUS: AN EVIDENCE-BASED REVIEW. *CURR OPIN NEUROL*. 2007;20:213-216.
22. MARIK P, VARON J. THE MANAGEMENT OF STATUS EPILEPTICUS. *CHEST*. 2004;126:582-591.
23. PRASAD K, KRISHNAN P, AL-ROOMI K, SEQUEIRA R. ANTICONVULSANT THERAPY FOR STATUS EPILEPTICUS. *BR J CLIN PHARMACOL*. 2007;63:640-647.
24. WILLMORE J. EPILEPSY EMERGENCIES. THE FIRST SEIZURE AND STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 1998;51:S34-S38.
25. URRESTARAZU E, MURIE M, VITERI C. MANEJO DE LA PRIMERA CRISIS EPILEPTICA Y DEL STATUS EN URGENCIAS. *AN SIST SANIT NAVAR*. 2008;31:61-73.
26. GARZON E, FRANÇA R, CEIKI A. SERIAL EEG TURING HUMAN STATUS EPILEPTICUS. EVIDENCE FOR PLED AS AN ICTAL PATTERN. *NEUROLOGY*. 2001;57:1175-1183.
27. ALANIS M, CRUZ E, RAMOS J, LÓPEZ M. ESTADO EPILEPTICO NO CONVULSIVO. *ARCH NEUROCIEN*. 2006;3:159-166.
28. HOLTkamp M, OTHMAN J, BUCHHEIM K, MEIERKORD H. DIAGNOSIS OF PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC STATUS EPILEPTICUS IN THE EMERGENCY SETTING. *NEUROLOGY*. 2006;66:1727-1729.
29. SANTOS D, VÁZQUEZ F, RODRIGUEZ X, PRIETO J. RESONANCIA MAGNÉTICA Y ESTADO EPILEPTICO. *REV NEUROL*. 2006;43:309-310.
30. SIRVEN J, ZIMMERMAN R, CARTER J, DRZKOWSKI J, LARSON J. MRI CHANGES IN STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 2003;60:1866.
31. LANSBERG M, O'BRIEN M, NORBASH A, MOSELEY M, MORRELL M, ALBERS G. MRI ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH PARCIAL STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 1999;52:1021-1027.
32. ABOU K, HIRSCH L. UPDATES IN THE MANAGEMENT OF SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *NEUROL CLIN*. 2008;26:385-408.
33. ABOU K, HIRSCH L. ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *CRIT CARE*. 2007;22:637-659.
34. ALLDREDGE B, GELB A, ISAACS M, CORRY M, ALLEN F, ULRICH S, GOTTFELD M, O'NEIL N, NEUHAUS J, SEGAL M, LOWENSTEIN D. A COMPARISON OF LORAZEPAM, DIAZEPAM, AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL STATUS EPILEPTICUS. *N ENGL J MED*. 2001;345:631-637.
35. TREIMAN D, MEYERS P, WALTON N, COLLINS J, COLLING C, ROWAN J, HANDFORTH A, FAUGHT E, CALABRESE V, UTHMAN B, RAMSAY E, MAMDANI M. A COMPARISON OF FOUR TREATMENTS FOR GENERALIZED CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS. *N ENGL J MED*. 1998;339:792-798.
36. CLAASSEN J, HIRSCH L, EMERSON R, BATES J, THOMPSON T, MAYER S. CONTINUOUS EEG MONITORING AND MIDAZOLAM INFUSION FOR REFRACTORY NONCONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 2001;57:1036-1042.
37. LIMDI N, SHIMPI A, FAUGHT E, GOMEZ C, BURNEO J. EFFICACY OF RAPID IV ADMINISTRATION OF VALPROIC ACID FOR STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 2005;64:353-355.
38. MISRA U, KALITA J, PATEL R. SODIUM VALPROATE VS PHENYTOIN IN STATUS EPILEPTICUS: A PILOT STUDY. *NEUROLOGY*. 2006;67:340-342.
39. ROSSETTI A, REICHART, SCHALLER, DESPLAND, BOGOUSSLAWSKY. NEW TREATMENTS FOR REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS. *EPILEPSIA* 2004;45:757-763.
40. ABEND N, DLUGOS D. TREATMENT OF REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS: LITERATURE REVIEW AND A PROPOSED PROTOCOL. *PEDIATR NEUROL* 2008;38:377-390.
41. PARVIAINEN I, UUSARO A, KÄLVIÄINEN R, KAUKANEN E, MERVAALA E, RUOKONEN E. HIGH-DOSE THIOPENTAL IN THE TREATMENT OF REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS IN INTENSIVE CARE UNIT. *NEUROLOGY*. 2002;59:1249-1251.
42. TOWNE A, GARNETT L, WATERHOUSE E, MORTON L, DeLORENZO R. THE USE OF TOPIRAMATE IN REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 2003;60:332-334.
43. ROSSETTI A, LOGROSCINO G, BROMFIELD E. A CLINICAL SCORE FOR PROGNOSIS OF STATUS EPILEPTICUS IN ADULT. *NEUROLOGY*. 2006;66:1736-1738.
44. LOWENSTEIN DH. STATUS EPILEPTICUS AT AN URBAN PUBLIC HOSPITAL IN THE 1980s. *NEUROLOGY*. 1993;43:483-498.
45. CLAASSEN J, LOKIN J, FITZSIMMONS F, MENDELSON F, MAYER S. PREDICTORS OF FUNCTIONAL DISABILITY AND MORTALITY ALTER STATUS EPILEPTICUS. *NEUROLOGY*. 2002;58:139-142.