

Estado Epiléptico no Convulsivo

Aguirre Constanza, Aedo Alberto

División de neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

El estado epiléptico no convulsivo (EENC) se constituye en la actualidad como un desafío en la práctica clínica neurológica, ya que un acertado diagnóstico y un adecuado manejo terapéutico repercuten directamente en la morbimortalidad de los pacientes afectados. A pesar de haberse acuñado el concepto hace décadas, aún no existe mucho consenso en su definición, en su clasificación diagnóstica o en su tratamiento. La presente monografía tiene como objetivo revisar los aspectos terapéuticos que en la actualidad se manejan.

Metodología

Se realizó una búsqueda en el catálogo SIBUC y en PubMed, con los siguientes conceptos: “Non-epileptic status”, “Non-convulsive status”, “Non-convulsive epileptic status”, “Treatment”. Se seleccionaron artículos en inglés y español.

Definición del EENC

El término “estado epiléptico” fue descrito a principios del siglo XIX por médicos ingleses y franceses con diferentes nombres: *furor epilepticus* o *epileptic mania*¹. A partir de 1929, con el advenimiento del electroencefalograma (EEG), comenzaron a diferenciarse subtipos según etiología, clínica, tratamiento y pronóstico. En 1931, Jackson describió estados prolongados de *fuga*, asociados a la epilepsia². En 1945, Lennox definió el estado de ausencia³ y Gastaut, en 1956, definió los estados de *fuga* como fenómenos epilépticos⁴, describiendo el estado epiléptico parcial complejo (EEPC). En 1965, Niedermeyer y Khalifeh identificaron como EENC casos de ‘estupor con punta-onda’⁵. El último cambio significativo lo introdujo Treiman en 1984, con el concepto de “estado epiléptico convulsivo generalizado sutil”⁶.

Actualmente, la definición de EENC no ha sufrido mayores cambios. En 2007, Meierkord y Holtkamp hablaron de “cambio en el comportamiento o estado mental respecto del estado basal asociado con descargas epileptiformes continuas en el EEG”⁷, y en 2008 Maganti et al, lo definieron como “condición con estado prolongado de alteración del nivel de conciencia asociado a actividad paroxística continua o descargas eléctricas en el EEG”⁸. Ambas definiciones subrayan aspectos esenciales: cambios clínicos, electroencefalográficos y simultaneidad de ambos, que serán de utilidad al momento de hacer un diagnóstico diferencial, aunque excluyen

tipos de EENC, como los focales de origen parietal u occipital, que pueden manifestarse sin alteración de la conciencia. Actualmente el EENC se define como un cambio en el estado mental y la conducta, asociado a cambios epileptiformes continuos en el EEG, sin signos motores mayores²³. Con respecto a la duración, hace algunos años se definió que la crisis debiera durar sobre 30 minutos, sin embargo esta característica ha ido cambiando y actualmente se considera estatus por sobre 5 minutos²⁴.

Epidemiología

La prevalencia del EENC está subestimada por la complejidad diagnóstica que se presenta por las dificultades en la definición antes planteada, sumado al hecho que la clínica en estos casos puede ser muy sutil. Sí se sabe que la prevalencia aumenta con la edad^{9, 10} y no hay diferencias entre géneros^{5, 11}. Hasta la fecha, no existen estudios epidemiológicos específicos sobre la incidencia global, pero las series internacionales estiman entre 2-20 casos por 100.000 habitantes/año^{8, 12}. El EENC supone entre un 5 a un 49% del total de los estados epilépticos^{9, 15}; respecto a los diferentes subtipos, hay publicadas prevalencias del 16-43% en el subtipo parcial complejo^{9, 14} y del 1-6% para el estado generalizado o de ausencia (EA)^{9, 13}. En pacientes en coma, la prevalencia es del 8-37%^{11, 15}.

Clasificación del Estatus Epiléptico no Convulsivo

El poder clasificar la causas y manifestaciones clínicas del EENC son muy importantes en el manejo de dicha patología. Se ha llegado al consenso de que identificar la causa es el factor pronóstico más importante en los pacientes, aunque se hace difícil debido a los distintos subtipos existentes. Por esto se hace necesario la evaluación en conjunto de las manifestaciones clínicas, repercusión en EEG y contexto clínico del paciente para llegar a un diagnóstico más preciso.

Lo que dificulta aún más esta clasificación, es que un mismo episodio de EENC puede adoptar diferentes características en su evolución. Además, dentro del mismo grupo puede haber diferentes presentaciones electroencefalográficas. Por ejemplo, en el EENC del lóbulo frontal, aparecen descargas epileptiformes focales, pero también generalizadas, por un fenómeno de sincronización¹⁶.

En la siguiente tabla se presentan, a modo de resumen, las principales entidades diagnósticas de EENC, asociadas a patología epiléptica, con sus características clínicas centrales, y sus manifestaciones en el EEG.

Tabla 1²¹

	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones en el electroencefalograma
Estado generalizado o ausencia	Disminución del nivel de conciencia, cambios conductuales, alucinaciones, parpadeo rítmico, mioclonías sutiles	Punta-onda a 2-3 Hz
Estado de ausencia típico	Comienzo y fin bruscos, corta duración	Actividad interictal normal
Estado de ausencia atípico	Comienzo y fin mal delimitados, trastornos motores más evidentes, mayor alteración de la conciencia	Actividad interictal con lentificación de fondo
Estado de ausencia <i>de novo</i>	Leve amnesia o estupor en pacientes ancianos	Punta-onda a 0,5-4 Hz
Estado parcial simple	Nivel de conciencia conservado, síntomas focales variados (auditivos, olfatorios, visuales, gustatorios, disestésicos, psíquicos, vegetativos, conductuales, afasia)	Actividad normal (más frecuente) Punta o punta-onda focal
Estado parcial complejo	Disminución del nivel de conciencia con trastornos conductuales, automatismos orales o manuales	Actividad normal Punta o punta-onda focal, más difusa que en el parcial simple
Estado sutil	Estado de coma tras estado convulsivo con/sin movimientos sutiles en la cara, dedos de las manos o pies, desviación ocular tónica, nistagmo	Punta o punta-onda lateralizada o generalizada, patrones periódicos

Estado epiléptico no convulsivo en patología no epiléptica

El caso de pacientes sin patología epiléptica asociada, se ha visto en hasta un 70% de los casos de EENC en mayores de 60 años, con proporción que se invierte a edades más tempranas¹³.

Dentro de las patologías a considerar, destacan:

1) Enfermedades neurológicas: Lesiones cerebrales *focales* vasculares, tumorales (primarias o metastásicas), y *difusas*, como encefalopatías hipóxico-isquémica e hipertensivas, infecciones como meningitis, encefalitis, neurosífilis o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y patologías neurooncológicas (carcinomatosis meníngea). Mención especial es el caso de pacientes sometidos a Terapia Electro Convulsiva, que se ha visto casos de EENC posteriores a tratamiento¹⁷.

2) Enfermedades y situaciones sistémicas:

Alteraciones *metabólicas* (hipo e hiperglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, hiperamonemia, uremia e hipertiroidismo), la porfiria aguda y los síndromes serotoninérgico y neuroléptico maligno. Además, hay descritos casos con *fármacos*, como *antibióticos* (cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas, isoniacida), *inmunosupresores* (ciclosporinas y tacrolimus), quimioterápicos (ifosfamida), *psicotrópicos* (antidepresivos tricíclicos, olanzapina, litio) y *antiepilépticos* (carbamacepina, vigabatrina, fenitoína o tiagabina). Pacientes con enfermedades *autoinmunes* sistémicas, como lupus eritematoso o púrpura trombótica trombocitopénica, han desarrollado cuadros estuporosos identificados como EENC^{18, 19}.

Manejo Farmacológico

Existe controversia sobre el tratamiento agresivo del EENC. Existe poca evidencia de que el EENC cause daño neurológico permanente de manera directa. En la mayoría de los pacientes las comorbilidades de base son un factor significativo en el pronóstico²³. El objetivo a corto plazo es el cese de las descargas epilépticas y la mejoría clínica y a largo plazo prevenir el daño cerebral secundario a la actividad epileptiforme²¹. Existe poca evidencia científica sobre el tratamiento específico del EENC y la comparación entre los fármacos. La mayoría de las formas de EENC no se asocian a complicaciones sistémicas agudas ni neurológicas crónicas por lo que se sugiere un manejo farmacológico menos agresivo que el Estatus Epiléptico Convulsivo Generalizado²⁰. En adición a esto, la terapia anticonvulsiva se asocia a riesgo significativo como en el caso de depresión respiratoria relacionada a la administración de benzodiazepinas endovenosa, especialmente en adultos mayores²³. Por otro lado estudios muestran que el tratamiento del Estatus Epiléptico se vuelve menos efectivo en la medida que el episodio se prolonga, debido a una des-sensibilización de los receptores de los fármacos utilizados²².

El tratamiento del EENC depende del tipo y de la causa. En el caso de la ausencia típica y el estatus de ausencia de novo los fármacos de primera línea son las benzodiazepinas: Diazepam 10 mg o Lorazepam 4 mg endovenoso. Esta dosis se puede repetir o agregar bolos endovenoso de Acido Valproico 25-45 mg/kg (6 mg/kg por minuto) o Fenobarbital 20 mg/kg (25-50 mg por minuto). El Estatus de Ausencia de novo responde bien y sin recurrir, en cambio el Estatus de Ausencia típico responde pero recurre con frecuencia²¹. Estatus de ausencia causados por efecto paradójico de drogas anticonvulsivantes como fenitoína o carbamazepina en general son refractarias a benzodiazepinas por lo que se debe descontinuar el medicamento²⁰. El Estatus de Ausencia Atípico suele ser refractario a Benzodiazepinas por lo que pueden requerir Ácido Valproico o Fenobarbital^{20, 21}. La respuesta inicial a drogas en Estatus parcial complejo y parcial simple depende si el trastorno ocurre en pacientes con patología epiléptica previa o en el contexto de una alteración sistémica o neurológica, aguda o progresiva. En pacientes con historia de epilepsia frontal o temporal el estatus epiléptico puede remitir espontáneamente o responder rápidamente a Diazepam o Lorazepam²⁰. Por el contrario, si se debe a una causa secundaria, es comúnmente refractario a las benzodiazepinas por lo que, luego de probar con benzodiazepinas, se debe administrar fenobarbital o valproico. Se debe tener mucha precaución con los tratamientos con anestésicos endovenoso ya que el tratamiento farmacológico agresivo pareciera tener mayor morbimortalidad que la actividad de la crisis convulsiva continua²⁰. El uso de anestésicos endovenosos en pacientes que no están en coma se reserva sólo para pacientes jóvenes, sin otras patologías y refractario a dos o tres fármacos anticonvulsivantes²¹. El tratamiento del EENC en coma también depende del subtipo. El estatus epiléptico sutil que se desarrolla luego de un estado epiléptico convulsivo, responde poco a las benzodiazepinas^{20, 21}, por lo que estatus refractarios deben tratarse con anestésicos endovenosos. Cuando la descarga epileptiforme del EEG ocurre en pacientes en coma secundario a causa médica, el tratamiento anticonvulsivante debe ser menos agresivo ya que el pronóstico en general es igual de malo que los que no tienen estas características en el EEG²⁰. La recomendación es tratar con Benzodiazepinas y si mejora seguir con anticonvulsivantes y si no mejora, tratamiento de soporte²¹.

Conclusión

El EENC es una entidad que engloba diferentes patologías. La herramienta básica diagnóstica es el EEG. Debido a su baja prevalencia y diversa expresividad clínica puede pasar inadvertida o ser confundida con otras patologías, incluyendo psiquiátricas. Es importante conocer el antecedente de diagnóstico de epilepsia previo. El EENC puede ser la manifestación de un daño neurológico o sistémico que requiera tratamiento inmediato. Se distinguen diferentes subtipos de EENC. El tratamiento es principalmente con benzodiacepinas y fármacos anticonvulsivantes y los anestésicos se reservan sólo para algunos subtipos. El pronóstico depende principalmente de la etiología y el daño neurológico asociado.

Bibliografía

1. Kaplan PW. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *Neurologist* 2005; 11: 348-61.
2. Jackson JH. Epilepsy and epileptiform convulsions. In Taylor J, ed. Selected writings of John Hughlings Jackson. Vol. 1. London: Hodder & Stoughton; 1931. p. 1-7.
3. Lennox WG. The treatment of epilepsy. *Med Clin N Am* 1945;29: 1114-28.
4. Gastaut H, Roger J, Roger A. Sur la signification de certaines fugues épileptiques: états de mal temporal. *Rev Neurol (Paris)* 1956; 94: 298-301.
5. Niedermeyer E, Khalifeh R. Petit mal status ('spike-wave stupor'): an electro-clinical appraisal. *Epilepsia* 1965; 6: 250-62.
6. Treiman DM, DeGiorgio CMA, Salisbury SM, Wickboldt CL. Subtle generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1984; 25: 653.
7. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet* 2007; 6: 329-39.
8. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 572-86.
9. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714-8.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
11. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340-9.
12. Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation Workshop Reports. *Epileptic Disord* 2005; 7: 253-96.
13. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-35.
14. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short- term prognosis of

- status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44: 964-8.
15. Privitera MD, Strawsburg R. Management of seizures in the emergency department. In Jagoda A, Riggio S, eds. *Emergency medicine clinics of North America*. Vol. 12. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 1089-100.
 16. Fernández-Torre JL, Gutiérrez-Pérez R, Velasco-Zarzosa M. Estado epiléptico no convulsivo. *Rev Neurol* 2003; 37: 744-52.
 17. Varma NK, Lee SI. Nonconvulsive status epilepticus following electroconvulsive therapy. *Neurology* 1992; 42: 263-4.
 18. Fernández-Torre JL, Sánchez JM, González C, Fernández- Guinea O. Complex partial status epilepticus of extratemporal origin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Seizure* 2003; 12: 245-8.
 19. Blum AS, Drislane FW. Nonconvulsive status epilepticus in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology* 1996; 47: 1079-81.
 20. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:329-339
 21. Gomez-Ibañez A, Urrestarazu E, Viteri C. Estado Epiléptico no convulsivo en el siglo XXI: Clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol* 2012;54 (2):105-113
 22. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2011 October; 10(10):922-930
 23. Epstein D, Diu E, Abeysekera T, Kam D, Chan Y. Review of non-convulsive status epilepticus and an illustrative case history manifesting as delirium. *Australas J Ageing*. 2009 Sep;28(3):110-5.
 24. Alanis MI, De la Cruz E, Ramos J, López M. Estado Epiléptico No Convulsivo. *Arch Neurocién (Mex)* 2006;11(3)159-166