

“ESTADO EPILÉPTICO NO-CONVULSIVO”: CONSIDERACIONES SOBRE FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

DRA. FRANCESCA SOLARI B.
DRA. ISABEL LÓPEZ S.
UNIDAD DE NEUROLOGÍA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
fsolari@clc.cl

RESUMEN

El estado epiléptico no convulsivo es una condición médica donde se asocia actividad epiléptica ictal prolongada, con síntomas clínicos no convulsivos y que responde a anticonvulsivantes. Esta definición, aunque amplia, permite incorporar diferentes situaciones especialmente en los niños, que son edad dependiente. En diversos modelos animales se ha comprobado que la presencia de actividad ictal continua no es inocua y en series clínicas, esta se asocia a mayor morbi-mortalidad. Para el diagnóstico y control de tratamiento es fundamental alto grado de sospecha y contar con monitoreo electroencefalográfico continuo.

SUMMARY

Non convulsive status epilepticus is a term used to denote a range of conditions in which electrographic seizure activity is prolonged, results in nonconvulsive clinical symptoms and response to antiepileptic therapy. This wide definitions permits to incorporate age dependent syndrome in the child. The continuous epileptic activity is not innocuous in animal models and clinical trails are associated an increase of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. The continuous EEG monitoring is the excellent methods for the diagnosis the Non convulsive status epilepticus, associated with high grade of clinical suspect

Key words: Non convulsive seizure, non convulsive status epilepticus, continuous EEG monitoring, electrographic seizure, Status epilepticus.

ARTÍCULO RECIBIDO: 25-08-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 01-10-08

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es una emergencia médica que pone en riesgo vital a la persona, requiriendo un rápido reconocimiento y un tratamiento precoz. Las evidencias de la investigación experimental y clínica han determinado cambios en el concepto de EE, y aunque en la actualidad no existe consenso respecto de su definición, lo más aceptado es considerar que EE es una condición patológica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes sin recuperación completa entre ellas, o actividad ictal continua eléctrica y/o clínica por 30 minutos o más, con o sin alteración de conciencia (1). Cuando una crisis epiléptica se inicia, se ponen en marcha mecanismos encargados de finalizar este evento y que determinan un período refractario durante el cual no se producen nuevos episodios. La falla de estos mecanismos es la alteración fisiopatológica esencial en el EE. Sin embargo frente a esta definición de consenso hay evidencias, tanto en modelos animales como de la clínica, acerca de la existencia de daño neuronal antes de los 30 minutos de establecida la condición. Por esta razón, Lowenstein ha propuesto reemplazar los criterios previos por otros más precoces, y definir EE generalizado convulsivo (EEGC) como crisis generalizadas > a 5 minutos de duración, o dos o más crisis entre las cuales el paciente no recupere la conciencia plenamente (2). Si frente a crisis epilépticas clínicamente observables y reconocibles no hay consenso definitivo, las dificultades aumentan considerablemente cuando se intenta definir EE frente a crisis subclínicas o eléctricas, o con manifestaciones ictales sutiles, es decir un EE no convulsivo (EENC). El EEGC representa un alto riesgo de daño del SNC, con severo impacto sistémico y elevada morbimortalidad; la necesidad de un tratamiento precoz y agresivo, no es tema de discusión. En el caso de EENC algunas series han encontrado altas tasas de mortalidad y morbilidad, sugiriendo que también aquí una terapia agresiva sería necesaria; sin embargo su

reconocimiento es un desafío mayor.

En esta breve revisión se intenta responder las siguientes preguntas: ¿cuáles son los elementos claves para el reconocimiento precoz de un EENC?, ¿es ésta una condición de riesgo de daño neuronal? y por lo tanto ¿es necesario propender a un tratamiento precoz y agresivo?

MODELOS ANIMALES DE ESTADO EPILÉPTICO

Existen múltiples modelos que han intentado explicar el daño que produce un EE convulsivo y no-convulsivo. La mayoría de ellos son modelos animales sometidos a diferentes estímulos.

Una línea de interés consiste en someter modelos en vivo a estímulo químico con pilocarpina a diferente intensidad (Tabla 1) (3, 4, 5). Se ha establecido que la aplicación de estímulos sostenidos a sub-umbral convulsivante por 24 horas, produce 6 días más tarde crisis subclínicas, y a las 5 semanas crisis clínicas, de inicio hipocampal. En este modelo que imita EENC, aparece epilepsia temporal y luego atrofia y esclerosis hipocampal. Estos experimentos apoyan el probable rol epileptogénico del EENC en humanos. Además permite inferir que el patrón humano de esclerosis hipocampal y de epilepsia de inicio hipocampal sería producido por mecanismos de excitación moderados -más que severos-, prolongados, focales y a menudo subclínicos -más que progresar a EEGC-.

Otros estudios se han centrado en el principal neurotransmisor inhibitorio, GABA. Las subunidades del receptor GABA están localizadas preferentemente en los sitios peri-sinápticos de las dendritas de las células granulosas del giro dentado, donde juegan un rol importante en el control de la excitabilidad neuronal a través de la inhibición tónica, como respuesta a la liberación de GABA. Estos receptores son capaces de responder a bajas concentraciones de GABA (alta afinidad) y baja tasa de desensibilización. Los hallazgos apoyan la idea que alteraciones en las sub-unidades del receptor GABA_A, tanto en las células principales como en interneuronas, contribuirían a incrementar la susceptibilidad a crisis, en la formación hipocampal en el modelo de epilepsia de lóbulo temporal (6, 7).

Se ha comprobado que existen cambios considerables en el patrón de expresión de las diferentes sub-unidades del receptor de GABA, posterior a diferentes modelos de producción de EE (pilocarpina, ácido kainico

o estimulación eléctrica) en animales. Estos cambios tendrían relevancia en la epileptogénesis inducida post EE y en la resistencia a drogas que actúan a través del sistema GABA-érgico (8, 9, 10) (Tabla 2).

La extensión del daño neuronal en el hipocampo producido experimentalmente en modelos animales es edad dependiente, pero no es fácilmente demostrable en muchos modelos de crisis neonatales. Muchas veces las crisis neonatales están asociadas a cuadros inflamatorios. Para reproducir esta situación en un modelo experimental se administró lipopolisacáridos (LPS), dos horas antes de inducir crisis con litio-pilocarpina (11, 12). Los estudios histológicos posteriores demostraron que la inyección de LPS más EE exacerbó el daño neuronal producido por las crisis y que éste era altamente selectivo para la capa CA1. Con esto se confirma que la inflamación es un factor que contribuye substancialmente en la vulnerabilidad del hipocampo inmaduro a crisis inducidas por injuria neuronal. El efecto combinado de crisis neonatales prolongadas e inflamación en el cerebro en desarrollo, impacta negativamente el pronóstico a largo plazo de las convulsiones neonatales.

Los cambios producidos por EEGC son diferentes si se trata de un cerebro maduro o en desarrollo, especialmente en el período de recién nacido. Se han analizado histológicamente células granulosas del hipocampo, sometidas a estímulo químico con pilocarpina a diferentes edades de desarrollo (recién nacido, cerebro inmaduro y cerebro maduro). Alrededor del 50% de las células granulosas inmaduras expuestas a epileptogénesis con pilocarpina exhibían dendritas basales hiliares aberrantes. En contraste, solo el 9% de las células granulosas maduras expuestas a idéntico insulto estaban alteradas. Más aún, las células de recién nacidos mostraban mayor impacto con un 40% de células con dendritas basales y un 20% con defectos de migración. En comparación <5% de neuronas de animales normales a las mismas edades exhibían estas alteraciones (5). Esto demuestra la existencia de un período crítico después del nacimiento donde el cerebro es más vulnerable a alterarse frente a la exposición de crisis repetidas, incluso breves, produciendo alteraciones anatómicas y fisiológicas importantes que producen déficit cognitivos posteriores. Está probado que las crisis repetidas en el tiempo y el EE traen consecuencias negativas posteriores, pero también el tratamiento puede efectivamente alterar la epileptogénesis. Por lo tanto la evidencia actual sugiere que la prevención de crisis prolongadas con intervención precoz, es la opción

TABLA 1. DIFERENTE INTENSIDAD DE ESTÍMULOS CON PILOCARPINA Y SU EFECTO POSTERIOR (3,4,5)

Tipo de intensidad	Efecto inmediato	Efecto posterior
-Baja intensidad	No hay crisis clínica ni eléctrica	Sin daño ni epilepsia posterior
-Moderada intensidad	EENC	Epilepsia temporal, atrofia y esclerosis hipocampal posterior
-Alta intensidad	EEC severo, gran daño y/o muerte	

TABLA 2. CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE LAS SUBUNIDADES DEL RECEPTOR DE GABA_A EN MODELOS ANIMALES DE EE (8,9,10)

Sub unidad	EE inducido por ácido kainico			EE inducido eléctricamente	
	12 hrs.	7 – 30 d	30 d	24 hr	7 – 30 d
	mRNA			mRNA	
α 1	++	+	++	++	+
α 2	-	=	++	(-)	(+)
α 3	-	(+)	=	nd	nd
α 4	+	(+)	+	+	++
α 5	--	-	±	-	(-)
β 1	++	+	±	+	+
β 2	±	++	++	++	++
β 3	(-)	(-)	++	+	(+)
γ 2	(-)	=	+	(+)	(+)
δ	-	-	-	--	-

++>150%, + >115-150%, (+) 115 – 105%, = 96 – 104%, (-) 91 – 95%, (-) 50 – 80%,
 -- <50% de los controles
 nd no determinado

más efectiva para minimizar los efectos adversos a corto y largo plazo de estas crisis y así mejorar el pronóstico del paciente (13). Por último, en animales se ha estudiado también el rol de la mitocondria; las crisis prolongadas crean disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. La relación entre estrés oxidativo (disfunción mitocondrial) y neuromoduladores endógenos, influirían en el equilibrio de crisis autosostenida y autolimitada (14).

En conclusión, la evidencia experimental demuestra que las crisis prolongadas, tanto clínicas como subclínicas, no son inocuas para el cerebro, especialmente para el cerebro inmaduro. De aquí se desprende la relevancia de detectar y tratar precozmente las crisis, incluso aquellas sutiles y subclínicas, con el fin de evitar complicaciones en el manejo del paciente grave y de prevenir daños posteriores.

EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio epidemiológico clásico que incluyó adultos y niños, estima una incidencia de EEGC de 40 a 80 por 100.000, con una tasa de

mortalidad general de un 22% (15). La incidencia de EEGC y su mortalidad es menor en niños que en adulto, sin embargo la co-morbilidad asociada es igualmente relevante. La incidencia es variable según publicaciones variando de 10 a 58 por 100.000/año entre 1 a 18 años de edad (promedio de 38,8 y mediana de 43,8 por 100.000/ año) (15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21). La cifras varían dependiendo de la incorporación o no en de los casos con EENC. En un estudio prospectivo de población infantil, solo de EEGC realizado en Londres por North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study (NLSTEPSS), se obtuvo una incidencia de 17 a 23 episodios por 100.000/año. La estimación de recurrencia a un año del EEGC, fue de un 16% (10-24%), con mortalidad del 3% (2-7%) (22). La incidencia y etiología predominante, dependieron del grupo etáreo, reportándose alta incidencia en niños menores de un año, hasta 135,2 y 156 por 100.000/año (15, 17).

El EENC constituye aproximadamente un 20 a 25% de los casos de EE, ocurriendo en un 8% de todos los pacientes comatosos sin signos

clínicos de actividad ictal clínica y en un 14% de los pacientes luego de haberse controlado un episodio de EEGC (23, 24, 25).

ESTADO EPILÉPTICO CONVULSIVO (EEGC), NO CONVULSIVO (EENC) Y CRISIS SUBCLÍNICAS: DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

El EE se define como una actividad convulsiva continua eléctrica y/o clínica, de 30 minutos de duración o en caso de crisis generalizadas, por lo menos dos o más crisis, entre las cuales no haya recuperación de conciencia (26).

La clasificación de EE, derivada del Coloquio de Epilepsia del año 1962, sirvió de base para la Clasificación Internacional de Epilepsia en relación al tipo de crisis (27), propuesta por Gastaut en 1970, confirmada en reunión de Buenos Aires (2001) (28) y en revisión de terminología publicada en 2006 por Engel (29) (Tabla 3). En ella divide el EE en generalizado, focal y no convulsivo. Otra clasificación propuesta por Treiman (30) y que ha demostrado gran utilidad práctica, divide al EE en 3 tipos básicos:

- a) *Generalizado convulsivo (EEGC).*
- b) *No convulsivo (EENC) que incluye EE parcial complejo y EE de ausencias.*
- c) *Parcial simple o focal (EEF).* Esta clasificación también se basa en el tipo de crisis, siendo diferente a la propuesta por ILAE (Liga internacional contra la Epilepsia) que incluye dentro del EENC, el EE parcial complejo y de ausencias. También se ha clasificado el EE según etiología del EE (Tabla 4a y 4b) (31).

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE ESTADO EPILÉPTICO (ADAPTADA DE CLASIFICACIÓN DE ENGEL (29))

I. Epilepsia parcial continua (EPC)
a. Síndrome de Rasmussen
b. 2° a lesiones focales
c. Como parte de un Error Innato del Metabolismo
II. EE de área motora suplementaria
III. Aura continua
IV. EE discognitivo focal (psicomotor, parcial complejo)
a. Mesial temporal
b. Neocortical
V. EE Tónico-clónico
VI. EE de Ausencias
a. De ausencias típicas y atípicas
b. De ausencias mioclónicas
VII. EE mioclónico
VIII. EE tónico
IX. EE sutil

EENC es un término que engloba a una serie de condiciones en las cuales hay actividad eléctrica ictal prolongada, acompañada de síntomas no convulsivos (32). La definición es bastante ambigua y se ha prestado para mucha discusión. Algunos sólo la aplican a pacientes comprometidos de conciencia o en coma, con mínimos síntomas motores, asociados a crisis electrográficas mayores a 30 minutos (33). Esta situación es frecuente en pacientes que evolucionan de un EEGC, si las convulsiones persisten sin ser tratadas adecuadamente, se observa disminución progresiva de la actividad convulsiva, dando paso a manifestaciones motoras sutiles. En esta etapa el paciente está en coma, los fenómenos motores se reducen a clonías focales faciales, de tronco o extremidades, movimientos oculares nistagmoideos, ojos abiertos, pero con mutismo, automatismos u otros (34) y el electroencefalograma (EEG) continúa mostrando actividad ictal bilateral. También se describe en pacientes graves, comprometidos de conciencia, que presentan actividad electroencefalográfica ictal y responden al uso de anticonvulsivantes.

La principal desventaja de este tipo de clasificaciones, es que no toma en cuenta el amplio rango fenomenológico, el cual es específicamente significativo en relación al EENC, no explicando la variedad de presentaciones clínicas, pronóstico y variantes fisiopatológicas, que conforman Síndromes clínicos. Por ello, en el Coloquio de Londres para Estado Epiléptico, 2007, se propuso clasificar EENC como una forma de respuesta cerebral dependiente del nivel de desarrollo cerebral (dependiente de la edad versus indemnidad cerebral tanto en maduración como en desarrollo), síndrome epiléptico y localización anatómica de la actividad epiléptica (Tabla 5) (32, 35).

Aún en este último intento de definición y clasificación, existen condiciones límites donde hay actividad eléctrica ictal, pero sin clara manifestación no convulsiva (como la hipsarritmia) que entra a discusión y actividad eléctrica que es cuestionado su carácter octal (PLEDs o patrón trifásico) en paciente grave.

Intentando esquematizar el diagnóstico se ha propuesto que por lo menos debe cumplir con tres criterios mínimos (36).

Disminución del nivel de conciencia u otro déficit neurológico.
Electroencefalograma con crisis eléctricas típicas o descargas continuas.

Respuesta clínica y eléctrica a anticonvulsivantes (punto controversial, especialmente después de un largo período).

Al revisar la tabla de Clasificación de los diferentes subtipos de EENC, se debe destacar

• Subtipo 1:

Esta incluye una serie de patologías en el período neonatal e infantil graves. El término de encefalopatía epiléptica ha sido incorporado en la clasificación de Epilepsias por ILAE 2001. Se define como una condición donde las anomalías epilépticas contribuyen por ella solas a una alteración progresiva en la función cerebral (28). Por ejemplo, en el caso del síndrome de West, existe un trazado EEG muy anormal,

TABLA 4a. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA CAUSAS DE ESTADO EPILÉPTICO CONVULSIVO EN NIÑOS (31)

1. Crisis febriles prolongadas

EEC en un niño previamente sano neurológicamente, entre 6 meses a 5 años durante cuadro febril (temperatura >38°C) y en la ausencia de infección del sistema nervioso central (SNC).

2. Sintomático agudo

EEC en un niño previamente sano neurológicamente, cursando con una enfermedad aguda o un insulto al SNC, incluyendo meningitis, encefalitis, alteraciones metabólicas, sepsis, hipoxia, trauma, accidente vascular cerebral, intoxicación y efectos relacionados a drogas.

3. Sintomático remoto

EEC ocurre sin una provocación aguda en un niño con historia previa de alteración del SNC o encefalopatía crónica. Por ejemplo malformación de SNC, lesión traumática cerebral previa, alteración cromosómica.

4. Sintomático remoto con cuadro agudo asociado

EEC secundaria a un insulto neurológico agudo o enfermedad febril, en un niño portador de anomalía neurológica previa, incluyendo Epilepsia. Esta categoría incluye desde niños con parálisis cerebral cursando con un cuadro febril o niños con válvula derivativa ventrículo peritoneal obstruida.

5. Epilepsia idiopática relacionada

EEC que no es sintomático y que ocurre en niños con historia previa de Epilepsia idiopática o cuando es la segunda crisis convulsiva no provocada que lleva al diagnóstico de Epilepsia idiopática.

6. Epilepsia criptogénica relacionada

EEC que no es sintomático y que ocurre en niños con historia previa de Epilepsia criptogénica o cuando es la segunda crisis convulsiva no provocada que lleva al diagnóstico de Epilepsia criptogénica.

7. No Clasificable

EEC que no puede ser clasificado en ninguno de los grupos anteriores.

Nota (Clasificación obtenida, traducida y adaptada de bibliografía número 22 y 31)

TABLA 4b. PORCENTAJES DE OCURRENCIA OBTENIDOS DE REVISIÓN DE TRABAJOS DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA DE NIÑOS, DEPENDIENTE DE LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA (AAN) Y EN TRABAJO COLABORATIVO DEL GRUPO NORTH LONDON STATUS EPILEPTICUS IN CHILDHOOD SURVEILLANCE STUDY (NLSTEPSS) (22,31)

TIPO	Revisión AAN (%)	NLSTEPSS (%)
Sintomático Agudo	26	17
Sintomático Remoto	33	16,5
Sintomático Remoto con evento agudo	1	15,9
Febril	22	31,8
Epilepsia idiopática	15	10,2
Epilepsia criptogénica	3	1,7
No clasificable	-	6,8

TABLA 5. CLASIFICACIÓN EENC SEGÚN EDAD (32, 35)**1. EENC que ocurren en el período Neonatal y Síndromes epilépticos infantiles**

- Síndrome de West
- Síndrome de Otahara
- Síndrome de Dravet
- Otros

2. EENC que ocurren sólo en el niño

- Epilepsia occipital benigna tipo Panyotopoulos
- Otras encefalopatías epilépticas del niño o síndromes, como Ring chromosome X, Síndrome de Angelman, epilepsia mioclónica astática u otras epilepsias mioclónicas
- Estado epiléptico del sueño
- Síndrome de Landau Kleffner

3. EENC que ocurren tanto en el niño como en el adulto

- NCSE en Síndrome de Lennox Gastaut
- Otras formas de Trastornos del aprendizaje o trastornos de desarrollo asociados a NCSE
- Estado epiléptico tipo ausencia
- Estado epiléptico mioclónico
 - Idiopático
 - Epilepsias mioclónicas progresivas
 - Otras formas de Epilepsia
 - SE mioclónico en coma
- EE parcial complejo límbico y no límbico
- NCSE en estado postictal de crisis TCG
- EE sutil post SE
- Epilepsia parcial continua
- Aura continua

4. EENC que ocurre en Adulto mayor

- Ausencias de inicio tardío

5. Síndromes "Límites"

- Algunas encefalopatías epilépticas
- Algunos casos de coma debido a injuria aguda cerebral con descargas epileptiformes en EEG
- Estados confusionales por drogas con EEG con descargas
- Algunas psicosis post ictales

tipo hipsarritmia, y deterioro del desarrollo psicomotor importante. Este cuadro en ocasiones, responde en forma exitosa al tratamiento anticonvulsivante, mejorando clínicamente el niño y el trazado EEG. También se puede ver en pacientes con malformaciones corticales (tipo hemipolimicrogiria) que normalmente tienen EEG alterados, pero pueden presentar en forma intermitente períodos de regresión en su desarrollo, que se asocian a trazados ictales prolongados, mejorando

su condición al ser tratados. En ambos ejemplos se cumplen las condiciones básicas de la definición de EENC. Por definición la encefalopatía epiléptica es potencialmente reversible, aunque no totalmente, pero hay clara mejoría de los niños al disminuir los episodios ictales clínicos y subclínicos.

• Subtipo 2

La mayoría de las epilepsias idiopáticas de la infancia no presentan EEGC menos EENC, durante su evolución. Sin embargo, la epilepsia occipital tipo Panyotopoulos pueden presentar crisis prolongadas o en series, llamándose EE autonómico por sus características clínicas. En este grupo se pueden observar algunas encefalopatías epilépticas como Landau- Kleffner, que lleva a una pérdida progresiva del lenguaje si no es tratada y EE prolongado del sueño lento, que también va deteriorando la condición del niño.

• Subtipo 3

En este subgrupo entran algunas encefalopatías epiléptica severas como Lennox Gastaut, algunas epilepsias idiopáticas que pueden presentar EENC como las ausencias, EE tipo mioclónico y con crisis parciales continuas simples o complejas. Además se incluye la definición clásica de EENC, que sería postictal, o en paciente en coma grave con actividad epiléptica ictal continua.

• Subtipo 4

EENC tipo ausencias di novo en la edad adulta es una condición poco frecuente, pero se ha visto en relación al uso o suspensión brusca de algunos psicotrópicos. Se observa un estado confusional agudo, asociado a descargas epileptiformes generalizadas, en el EEG (síntoma).

• Subtipo 5

Son las situaciones controversiales, que incluyen:

- Algunos casos de Encefalopatías epilépticas
- Algunos casos de injuria cerebral aguda, con compromiso de conciencia y actividad EEG en el trazado, sin claro patrón ictal.
- Algunos estados confusionales por drogas o de causa metabólica, con actividad epiléptica sugerente, asociados a movimientos mioclónicos.

Las crisis no convulsivas o subclínicas, se definen como episodios de compromiso de conciencia cualitativo, asociados a un trazado EEG que muestra actividad ictal mayor o igual a 10 segundos de duración. La presentación clínica varía considerablemente, a menudo pasan desapercibidas y su diagnóstico requiere de confirmación electroencefalográfica. Debido a la falta de manifestaciones motoras, es frecuente que las crisis no convulsivas no se diagnostiquen en pacientes con estado agudo de alteración de conciencia (37, 38). Se ha reportado que en Unidades de Cuidados Intensivos Neurológicos, hasta un 34% de los pacientes bajo monitoreo EEG presentan crisis no convulsivas durante su evolución (39). En niños, las crisis subclínicas se ven también asociadas a cuadros de base evolutivos, a epilepsias de origen genético o refractarias a tratamiento médico, lo cual sumado a la corta edad de los pacientes, dificulta aún más su reconocimiento.

CRITERIOS EEG PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTADO EPILEPTICO NO CONVULSIVO

Tampoco existen criterios consensuados de EEG (40, 41) estando la mayor discusión en los patrones límites como descargas periódicas lateralizadas (PLEDS) e incluso hipsarritmia eléctrica (42), que es considerada por algunos un patrón de EENC cuando se asocia deterioro agudo del niño y responde al uso de anticonvulsivantes. Se presentan en Tablas 6 y 7, criterios electroencefalográficos de Kaplan y Young sobre EENC.

En general no incluyen el concepto de evolutividad y puede haber períodos intermitentes de trazados normales o sin descargas.



Figura 1: Recién nacido de término, con compromiso cualitativo de conciencia y crisis sutiles, EEG muestra PLEDs, secundarios a hemorragia temporal derecha. Paciente mejora su estado de conciencia al tratarse con Fenobarbital i.v. (Clínica Las Condes).

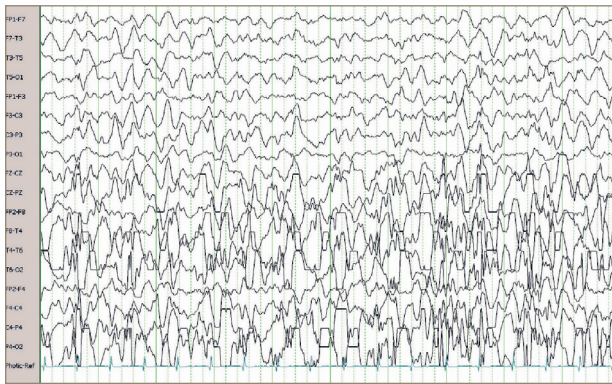


Figura 2: Niño pre-escolar que ingresa por compromiso cualitativo de conciencia sin causa conocida. EEG con actividad ictal casi continua temporo-occipitoparietal derecha, secundaria a Displasia cortical de igual localización. Responde al uso de anticonvulsivantes endovenosos (Hospital Dr. Félix Bulnes).

• Monitoreo-EEG continuo: Una herramienta indispensable para el diagnóstico y tratamiento de EENC.

Recién a principios de los 90, aparecen las primeras publicaciones sobre la importancia del Monitoreo EEG en pacientes críticos. Jordan publicó (43, 44) una revisión de pacientes con monitoreo EEG

TABLA 6. EEG CRITERIOS PARA EENC (P. KAPLAN, JOHN HOPKINS, MARYLAND, USA))

Generalizados

- Espiga onda a 3-3,5 Hz. Estado de ausencia típica
- Atípicas (asimétricas, poliespigas, más lentas)
- Delta rítmico seguido por espigas intermitentes

En general no incluyen el concepto de evolutividad y puede haber períodos intermitentes de trazados normales o sin descargas

“Borderland”

PEDs o PLEDs (Figura 1)

- Descargas negativas bi-tri o polifásicas, con punta o espiga onda o poli espiga o punta complejos
- Duración del complejo es de 60 a 600 msec (x 200 msec)
- Amplitud 50 a 300 uV (usualmente sobre 150 uV)
- Frecuencia 0,2 a 3 Hz (usualmente 0,5 a 2 Hz)
- Persistencia mínima de 10 minutos
- Evolución estática con solo poca variabilidad <50%

Ondas trifásicas

- Descarga negativa que posee una primera fase negativa lenta, segunda fase positiva dominante y un tercer componente de onda lenta
- Duración del complejo es de 400 a 600 msec
- Amplitud 100 a 300 uV en montaje referencial (menor en bipolar)
- Frecuencia 1 a 2,5 Hz, típicamente 1,8 Hz)
- Persistencia es oscilante, pero mayor de un 10% del trazado standard (20 min)
- Disminuye con el sueño, somnolencia y BZD
- Aumenta con el despertar o estímulo nociceptivos

Otros criterios a considerar

- En paciente sin antecedentes de epilepsia
- Patrón de descargas focales o generalizadas >2,5 Hz (Figura 2)
- Patrón de descargas < 2,5 Hz con clínica asociada (focal o comp de conciencia cualitativo). Responde o retoma EEG normal con BZD
- Ondas rítmicas delta-theta (>0,5 seg) evolutivas

Con antecedentes de epilepsia

- Frecuentes patrones de descargas diferentes a su base “normal” y con cambios clínicos asociados
- Regresan los cambios al uso de BZD

TABLA 7. CRITERIOS PARA CRISIS ELECTROGRÁFICAS O CRISIS SUBCLÍNICAS, PROPUESTO POR YOUNG Y COL. (38)

Criterios primarios

1. Espiga, punta o espiga y/o punta-onda lenta, repetitivas, focales o generalizadas, o complejos a más de 3 Hz.
2. Espigas, puntas o espigas y/o punta-onda lenta, repetitivas, focales o generalizadas, o complejos a menos de 3 Hz., más criterio 4.
3. Ondas rítmicas, sumadas a criterios secundarios 1, 2 y 3, con o sin 4.

Criterios secundarios

1. Incremento desde el inicio en voltaje y/o incremento en amplitud o disminución en frecuencia.
2. Disminución desde el inicio en voltaje o frecuencia.
3. Post descarga depresión relativa de voltaje o disminución en la frecuencia.
4. Mejoría clínica importante posterior al uso de antiepilépticos, tanto clínica o del trazado EEG.

continuo (EEG) en una UCI neurológica, demostrando que 34% de ellos tenía crisis no convulsivas, 76% de estos eran EENC. Un 8% de pacientes comatosos sin ninguna evidencia de crisis convulsivas, presentan EENC (24).

Al revisar grandes series de pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo, se ha descrito crisis no convulsivas en:

- 27% de los pacientes comprometidos de conciencia (45)
- 48% después de terminar un EEC (25)
- 22% de pacientes con Traumatismo cerebral severo (46)
- 6% de AVC isquémicos (47)
- 28% de pacientes con hemorragia intracerebral (47)

En un seguimiento de larga duración, entre 1996 y 2002, de 570 pacientes monitorizados con EEG adultos y niños, se observó que 19% presentó crisis (92% no convulsivas) (Hospital Presbiteriano de NY-Universidad de Columbia) (48).

En series exclusivamente pediátricas de pacientes en UCI, encontraron 44% con crisis (75% no convulsivas) (Universidad de Calgary Alberta) (49) y en otra un 16% de crisis no convulsivas (Hospital of Sick Children Toronto, Ontario) (33).

En relación a estudios nacionales, al monitorizar en forma intermitente a todos los pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica (UCIP) del Hospital Dr. Félix Bulnes C. Área Metropolitana

Occidente, con diagnóstico de compromiso de conciencia sin etiología conocida, (2% del total de ingresos a UCIP), un 23% de ellos cursaba con EENC al momento del ingreso, respondiendo a terapia anticonvulsiva (50).

Considerando lo deletéreas que pueden ser las crisis no convulsivas, y lo difícil que resulta su detección, especialmente en pacientes pediátricos, críticos, muchas veces multi-invadidos, comprometidos de conciencia o bajo efectos de medicamentos, el Monitoreo EEG continuo es una herramienta diagnóstica valiosa.

Los escenarios clínicos en que debe sospecharse el diagnóstico de EENC o de crisis subclínicas y que por lo tanto justifican la monitorización del paciente con EEG son los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años
- Con historia previa de epilepsia
- Con alteración de conciencia
- Con evidencias de crisis clínicas previo al inicio del monitoreo

El mayor riesgo de presentar crisis se ha relacionado con (51):

- Compromiso de conciencia secundarios a un traumatismo agudo u otra lesión cerebral
- Compromiso de conciencia sin etiología clara
- Pacientes que post EEGC no recuperan conciencia
- Pacientes con EE refractario

Considerando los datos de la literatura, se ha estimado un tiempo óptimo de monitoreo en 24 horas, duración que permite la pesquisa de un 80-88% de la primera crisis (44-49).

El paciente pediátrico en una Unidad de Cuidados Intensivos es un niño sometido a diferentes procedimientos y en la mayoría de los casos comprometido de conciencia y bajo efecto de sedantes. Por ello la técnica de Video Monitoreo EEG continuo ofrece trazado a tiempo real, de larga duración que permite detectar precozmente las crisis subclínicas, evitar caer en EENC o EEC y controlar el tratamiento aplicado.

En las Unidades de recién nacidos, debido a lo pequeño de los niños y estar más frecuentemente multi-invadidos, se han desarrollado técnicas alternativas de apoyo al clínico (Electroencefalograma de amplitudes integradas) (EEGa), que no reemplazan al Video EEG convencional, pero sirven de método de bandejo o detección en pacientes de riesgo (prematuros extremos, asfixias neonatales severas, entre otras). Posee la limitante de dar información sobre un área limitada cerebral.

Los criterios de diagnóstico de EENC se describen en la Tabla N°7.

PRONÓSTICO

Los modelos de animales presentados son sometidos a crisis inducidas, pero no tratados. En la práctica clínica, los niños al detectarse crisis clínicas y/o subclínicas, son tratados y monitorizados. Pero a pesar de ello el EENC se asocia a mortalidad y morbilidad (39%). La mortalidad

se correlaciona generalmente con la etiología de base y la aparición de complicaciones agudas y no con el patrón EEG de base. Raramente es atribuida al EENC (52). En un estudio publicado por Shnecker y Fountain (52) se dividieron los pacientes que presentaron EENC según patología de base aguda, antecedente de Epilepsia y criptogénicos. El grupo con patología aguda más EENC, tuvo la mayor mortalidad, un 27% de fallecidos (78% del total) ($p = 0.02$) y el mayor compromiso de conciencia (44%). ($p = 0.05$). Las complicaciones fueron más frecuentes en este grupo (54%) ($p = 0.006$), y estos pacientes tuvieron más probabilidad de morir (36%) comparado con los sin complicaciones (7%, $p = 0.0002$), por lo tanto, su vigilancia es importante para iniciar un tratamiento agresivo. En cambio los pacientes con epilepsia como única causa de EENC poseen bajo riesgo de fallecer y se recomienda ser cautos en la administración de tratamiento agresivo (estallido supresión, coma—por anestésicos) porque se ha visto más fallecimientos por complicaciones de la terapia, que por EENC.

CONCLUSIÓN

El EENC es una entidad reconocida hace mucho tiempo, pero sub-diagnosticada, porque requiere de monitorización EEG en la mayoría de los casos. A pesar de no haber consenso en su definición y límites, está probado experimentalmente que las descargas continuas y prolongadas en el tiempo, aún en ausencia de eventos clínicos, no son inocuas para la persona, observándose mayor riesgo de epilepsia posterior y alteraciones en la adquisición de habilidades psicomotoras y cognitivas. Los niños son más sensibles a estos daños por poseer un cerebro inmaduro. La sospecha clínica, el uso de herramientas de diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, evitan la cascada de eventos fisiopatológicos del EENC y pueden evitar o aminorar los daños al sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Treiman DM, Walker MC. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2006;68:577-82.
2. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
3. Sloviter RS, Zappone CA, Bumanglag AV, Norwood BA, Kudrimoti H. On the relevance of prolonged convulsive status epilepticus in animals to the etiology and neurobiology of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:6-10.
4. Harvey BD, Sloviter RS Hippocampal granule cell activity and c-Fos expression during spontaneous seizures in awake, chronically epileptic, pilocarpine-treated rats: implications for hippocampal epileptogenesis. *J Comp Neurol* 2005;488:442-63.
5. Walter C, Murphy BL, Pun RY, Spieles-Engemann AL, Danzer SC Pilocarpine-induced seizures cause selective time-dependent changes to adult-generated hippocampal dentate granule cells. *J Neurosci* 2007;27:7541-52.
6. Annalisa Scimemi, Alexey Semyanov, Günther Sperk, Dimitri M. Kullmann, and Matthew C. Walker Multiple and Plastic Receptors Mediate Tonic GABA Receptor Currents in the Hippocampus. *J. Neuroscience* 2005, Oct 26,25(43):10016-10024 (16).
7. Zechun Peng, Christine S. Huang, Brandon M. Stell, Istvan Mody and Carolyn R. Houser. Altered Expression of the Subunit of the GABA Receptor in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy *J of Neuroscience* 2004;24:8629-8639.
8. Tsunashima K, Schwarzer C, Kirchmair E, Sieghart W, Sperk G GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid-induced epilepsy. *Neuroscience* 1997; 80:1019-32.
9. Schwarzer C, Tsunashima K, Wanzenböck C, Fuchs K, Sieghart W, Sperk G GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus II: altered distribution in kainic acid-induced temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1997;80:1001-17.
10. Nishimura T, Schwarzer C, Gasser E, Kato N, Vezzani A, Sperk G Altered expression of GABA(A) and GABA(B) receptor subunit mRNAs in the hippocampus after kindling and electrically induced status epilepticus. *Neuroscience* 2005;134:691-704.
11. Auvin S, Shin D, Mazarati A, Nakagawa J, Miyamoto J, Sankar R Inflammation exacerbates seizure-induced injury in the immature brain *Epilepsia.* 2007;48:27-34.
12. Sankar R, Auvin S, Mazarati A, Shin D Inflammation contributes to seizure-induced hippocampal injury in the neonatal rat brain *Acta Neurol Scand* 2007;186:16-20.
13. Sankar R, Rho JM Do seizures affect the developing brain? Lessons from the laboratory. *J Child Neurol.* 2007;22(1):215-9S.
14. Cock H. The role of mitochondria in status epilepticus. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 8:24-7. (24).
15. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, populationbased epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
16. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693-697. (5).
17. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA.

- Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.17. (6)
- 18.** Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002;58:1070-1076 (7).
- 19.** Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:618-623.
- 20.** Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 2002;52:303-310.
- 21.** Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004;63:1027-1034.
- 22.** Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):222-9.
- 23.** Dunne JW, Summers QA, Stewrat-Wyne EG. Nonconvulsive status epilepticus: a prospective study in adult general hospital. *Q J Med* 1987; 23:117-126 (2).
- 24.** Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JN, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-345. (3).
- 25.** De Lorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;38:833-840 (4).
- 26.** Lowenstein DH, Alldredge BK Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998 Apr 2;338(14):970-6 (25).
- 27.** Commission on classification and terminology: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30:389-399, 1989.
- 28.** Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796-803.
- 29.** Jerome Engel, Jr., Chair . Report of the ILAE Classification Core Group *Epilepsia*, 47(9):1558-1568, 2006.
- 30.** Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus. En: Engel J, Pedley TA. "Epilepsy a Comprehensive Textbook", Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 669- 680).
- 31.** Chin RFM, Verhulst L, Neville BGR, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1584-88.
- 32.** Shorvon S. What is non convulsive status epilepticus and what are its subtypes? The 1st London Colloquium on status Epilepticus, London April,2007.
- 33.** Saengpatrachai M, Sharma R, Hunjan A, Shroff M, Ochi A, Otsubo H, Cortez MA, Carter Snead O 3rd. Nonconvulsive seizures in the pediatric intensive care unit: etiology, EEG, and brain imaging findings. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1510-8.
- 34.** Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Semin Neurol*. 1996 Mar;16(1):33-40.
- 35.** Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman CI Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1504-9.
- 36.** Drislane FW. Presentation, Evaluation, and Treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus *Epilepsy Behav*. 2000 Oct;1(5):301-314.
- 37.** Jordan KG. Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:332-40.
- 38.** Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.
- 39.** Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:445-75.
- 40.** Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 8:39-41.
- 41.** Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:319-31.
- 42.** Lux AL. Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants? *Acta Neurol Scand*. 2007 Apr;115(4 Suppl):37-44.
- 43.** Jordan KG Present status of critical care research. *Crit Care Med*. 1992 May;20(5):716.
- 44.** Jordan KG. Nonconvulsive seizures (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) detected by continuous EEG monitoring in

the neuro ICU. *Neurology* 1992;42:180.

45. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 1994;18:155-166.

46. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999;91:750-756.

47. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60:1441-1446.

48. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1743-8.

49. Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1750-5.

50.- Solari F, Segovia, L Galdames, N, Zárate, J Vásquez J. Utilidad del electroencefalograma en el diagnóstico del compromiso de conciencia sin etiología clara (ccse) en la edad pediátrica. No publicado. Presentado XXV Congreso nacional de SOPNIA, Termas de Chillán Octubre, 2007.

51. Murthy JM, Naryanan TJ. Continuous EEG monitoring in the evaluation of non-convulsive seizures and status epilepticus. *Neurol India*. 2004 Dec;52(4):430-5.

52. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1066-73.