



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilidad de la neuroimagen en el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo

Sonia Jaraba Armas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Utilidad de la neuroimagen en el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo

Memoria de tesis doctoral presentada por

Sonia Jaraba Armas

para optar al grado de doctora

por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Dra. Mercè Falip Centellas

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge

Investigadora del grupo de Neurociencias del IDIBELL

Tutorizada por

Dra. Misericordia Veciana de las Heras

Servicio de Neurología, Sección de Neurofisiología, Hospital Universitari de Bellvitge

Profesora asociada médica en el Departamento de Ciencias Clínicas, área de Medicina, en la Facultat de

Medicina i Ciències de la Salut del Hospital Universitari de Bellvitge



Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Barcelona

Septiembre, 2024

A mi hijo, Noah.

*Defiende tu derecho a pensar,
porque incluso pensar de manera errónea
es mejor que no pensar.*

Hipatia de Alejandría

AGRADECIMIENTOS

No habría llegado hasta aquí sin la ayuda de muchas personas que he encontrado en mi camino durante todo este tiempo. Quiero agradecer a todas las que han sido fundamentales en la realización de esta tesis doctoral, especialmente a los coautores de los artículos, a los profesionales que han valorado a los pacientes, siempre con el mejor trato posible, y a las familias y pacientes que han participado.

A la Mercè, la meva directora de tesi i molt més, gràcies pel teu suport i reconeixement des del primer dia. Gràcies per creure en mi i ajudar-me no només en la part acadèmica, sinó també en la part personal. Gràcies per les teves paraules d'ànim, orientació i dedicació incansable durant aquests anys.

A la Cori, la meva tutora, gràcies per la teva dedicació, per repassar els EEG amb mi a qualsevol moment per poder arribar a temps, i per aportar el teu coneixement a aquest treball. Gràcies també per les teves correccions sempre acompanyades de missatges d'ànim.

A la Júlia i l'Oriol, persones clau en els inicis d'aquest projecte, però també en el camí recorregut fins al final. Gràcies per la vostra empenta i disposició sempre.

Jacint, gracias por compartir este periodo doctoral, por tu ayuda constante y por recordarme que es posible lograrlo.

Mila, gracias por tantas charlas en la Unidad, y por las que aún están por venir.

Gabriel, moltes gràcies per la teva paciència inesgotable i la teva feina.

Al equipo de Neuro de Viladecans, gracias por ser un ejemplo a seguir y por facilitarme el impulso final para este trabajo.

A mis amigas y amigos, personas increíbles que, de una forma u otra, han estado presentes en este camino. Gracias por vuestro apoyo incondicional, por vuestras ideas, y por ayudarme a mejorar el contenido de esta tesis. Pero sobre todo, gracias por las risas, las charlas interminables, las escapadas, comilonas, viajes y todo lo que hace mi vida mejor a vuestro lado. Gracias por estar siempre conmigo en este importante viaje académico y personal.

Y, por último, pero no menos importante, **a mi familia**, gracias por todo. Por ser y por estar siempre a mi lado, pase lo que pase. Por creer en mí y recordármelo constantemente. No sería quien soy sin vosotros. A mis padres, mi hermana, Badr, a los dos más pequeños de la casa, Noah y Lúa, que con su energía y alegría son mi pequeña gran revolución, y a mis abuelos, allá donde estén. Os quiero mucho.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

Declaro que la presente tesis, titulada Utilidad de la neuroimagen en el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo, no ha recibido ningún tipo de financiamiento de instituciones, organizaciones o personas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Declaro que no existen conflictos de intereses que puedan haber influido en el contenido, los resultados o la interpretación de esta investigación. No tengo ninguna relación financiera, personal, o profesional que pueda percibirse como una influencia indebida en este trabajo académico.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	15
DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO.....	17
DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.....	17
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	23
TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	27
ÍNDICE DE TABLAS	29
ÍNDICE DE FIGURAS	31
I. INTRODUCCIÓN	33
1 Definiciones.....	35
1.1 Definición de Epilepsia	35
1.2 Definición de Crisis epiléptica	36
1.3 Definición de crisis epiléptica sintomática aguda.....	38
1.4 Definición de crisis epiléptica en acúmulos.....	40
1.5 Definición de crisis de alto riesgo.....	40
1.6 Definición de crisis epiléptica urgente	41
1.7 Definición de estado epiléptico.....	42
2 Estado epiléptico	45
2.1 Epidemiología y costes	45
2.2 Fisiopatología	46
2.3 Clasificación semiológica.....	53
2.3.1 Estado epiléptico con síntomas motores prominentes	55
2.3.1.1 Estado epiléptico convulsivo o tónico-clónico	55
2.3.1.2 Estado epiléptico mioclónico	57
2.3.1.3 Estado epiléptico focal motor	60
2.3.1.4 Estado epiléptico tónico	62
2.3.2 Estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico sin síntomas motores prominentes	62

2.3.2.1	Estado epiléptico no convulsivo con coma	62
2.3.2.2	Estado epiléptico no convulsivo sin coma	64
2.4	Ictal Interictal Continuum	67
2.5	Diagnóstico	69
2.5.1	Diagnóstico clínico.....	69
2.5.1.1	Escala ADAN.....	70
2.5.1.2	Escala STESS y mSTESS.....	71
2.5.2	Diagnóstico etiológico	72
2.5.3	Diagnóstico EEG	76
2.5.4	Diagnóstico por neuroimagen	82
2.5.4.1	Tomografía computarizada de perfusión	85
2.5.4.2	Resonancia magnética	87
2.5.4.3	Tomografía computarizada por emisión de fotón único	91
2.5.4.4	Tomografía por emisión de positrones	97
2.6	Tratamiento.....	102
2.6.1	Medidas generales	102
2.6.2	Tratamiento específico anticrisis	103
2.6.3	Tratamiento estado epiléptico refractario y superrefractario	109
2.7	Pronóstico	113
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....		119
III. OBJETIVOS.....		123
IV. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....		127
1 Artículo 1: Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus		129
1.1	Resumen.....	129
1.2	Artículo original.....	131

2 Artículo 2: New-onset non-lesional aphasic status epilepticus. Clinical description, diagnostic clues, and treatment algorithm	137
2.1 Resumen.....	137
2.2 Artículo original.....	139
V. DISCUSIÓN GENERAL.....	151
1 Resumen de los artículos.....	153
2 Integración de los resultados	155
3 Limitaciones.....	163
4 Aplicaciones.....	165
5 Perspectivas futuras	167
VI. CONCLUSIONES GENERALES	169
VII. BIBLIOGRAFÍA	173

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ^{99m}Tc: tecnecio-99 metaestable
- ACNS: *American Clinical Neurophysiology Society*
- ADAN: lenguaje anormal, desviación ocular, automatismos y número de crisis
- ADC: *apparent diffusion coefficient*
- AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
- ASL: *arterial spin labeling*
- AUC: área bajo la curva
- BRV: brivaracetam
- BZD: benzodiazepina
- CBF: perfusión cerebral
- CBV: volumen sanguíneo cerebral
- CE: crisis epiléptica
- cEEG: electroencefalograma continuo
- DWI: *diffusion-weighted imaging*
- ECD: dímero de etilcisteína
- EE: estado epiléptico
- EEC: estado epiléptico convulsivo
- EEF: estado epiléptico focal
- EEG: electroencefalograma
- EEM: estado epiléptico mioclónico
- EENC: estado epiléptico no convulsivo
- EER: estado epiléptico refractario
- EESR: estado epiléptico superrefractario
- EMSE: *Epidemiology-based mortality score in Status Epilepticus*
- EPC: epilepsia parcial continua

FAC: fármaco anticrisis

FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa.

FDG: 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa

FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*

GABA: ácido gamma aminobutírico

GPC: guías de práctica clínica

HMPAO: hexametilpropilenamino oxima marcado con tecnecio-99 metaestable

HMPAO-SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único realizada con hexametilpropilenamino oxima marcado con tecnecio-99 metaestable

iEEG: EEG intracortical

IIC: *ictal interictal continuum*

ILAE: *International League Against Epilepsy*

iv: intravenosa

LCM: lacosamida

LEV: levetiracetam

mRS: escala de Rankin modificada

mSTEES: *Status Epilepticus Severity Score modificada*

MTT: tiempo de tránsito medio

NMDA: N-metil-D-aspartato

PB: fenobarbital

PER: perampanel

PET: tomografía por emisión de positrones

PHT: fenitoína

PLD: descargas periódicas lateralizadas

QtSPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único realizada con hexametilpropilenamino oxima marcado con tecnecio-99 metaestable cuantitativa

RM: resonancia magnética

- ROC: curva de rendimiento diagnóstico
- SISCOM: sustracción de la SPECT ictal e interictal con posterior correregistro con la RM.
- SNC: sistema nervioso central
- SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único
- SPM: *Statistical Parametric Mapping*
- STATISCOM: *Statistical Ictal SPECT Co-registered to MRI*
- STESS: *Status Epilepticus Severity Score*
- TC: tomografía computarizada
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- vo: vía oral
- VPA: ácido valproico
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo
- ZE: zona epileptógena

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La tesis consta de 8 objetivos y dos artículos:

1. **Sonia Jaraba**, Gabriel Reynés-Llompart, Jacint Sala-Padró, Misericordia Veciana, Júlia Miró, Jordi Pedro, Oriol Puig, Jaume Mora, Mercè Falip. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 2019,106544. FI 2.5, Q2.
2. **Sonia Jaraba Armas**, Jacint Sala-Padró, Misericòrdia Veciana, Pablo Arroyo, Jordi Pedro, Jaume Mora, Montserrat Fernandez, Àngels Camins, Laura Rodríguez-Bel, Mercè Falip, New-onset non-lesional aphasic status epilepticus. Clinical description, diagnostic clues, and treatment algorithm. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2022, 145, 579-589. FI 3.5, Q2.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas según la Liga Internacional contra la Epilepsia.	37
Figura 2. Concepto de crisis epiléptica urgente.	41
Figura 3. Tráfico y modulación de receptores durante el proceso de una crisis epiléptica.	48
Figura 4. Cascada de mecanismos involucrados en la transición de una crisis epiléptica a un estado epiléptico.	49
Figura 5. Cambios metabólicos en el estado epiléptico en sus diferentes fases.	50
Figura 6. Clasificación del estado epiléptico según la Liga Internacional contra la Epilepsia.	54
Figura 7. Paciente en coma que presenta mioclonías peribucales.	58
Figura 8. Paciente con estado epiléptico mioclónico precoz.	59
Figura 9. Paciente con parada cardiorrespiratoria y recuperación tras maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.	63
Figura 10. Registro EEG en paciente con afasia.	66
Figura 11. Registro EEG de un patrón incluido en el <i>ictal interictal continuum</i>	68
Figura 12. Criterios de Salzburg para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo por EEG.	78
Figura 13. Paciente con clonías en hemicara izquierda sin alteración del nivel de conciencia.	80
Figura 14. TC perfusión (cortes axiales) en paciente que no recupera conciencia tras una crisis tónico-clónica bilateral.	87

Figura 15. Paciente con afasia aguda diagnosticado de estado epiléptico afásico.	90
Figura 16. Estado epiléptico no convulsivo tras una crisis tónico-clónica bilateral sin recuperación del nivel de conciencia.	95
Figura 17. Estado epiléptico afásico. Estudio con SPECT cualitativo y cuantitativo.	96
Figura 18. Paciente con estado epiléptico no convulsivo en forma de disminución del nivel de conciencia y hemiplejía izquierda.	100
Figura 19. Algoritmo en práctica clínica habitual para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo aplicando los criterios EEG de Salzburg. En el caso de un diagnóstico posible de EENC se precisa de otras exploraciones que apoyen el diagnóstico final, como es la neuroimagen ictal o datos de laboratorio.	101
Figura 20. Algoritmo terapéutico en el estado epiléptico.	112

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Crisis sintomáticas agudas: etiología y relación temporal	39
Tabla 2. Tiempos operacionales según el tipo de estado epiléptico	43
Tabla 3. Estadios electroclínicos del estado epiléptico convulsivo, según Treiman	56
Tabla 4. Escala ADAN	70
Tabla 5. Escala STESS, <i>Status Epilepticus Severity Score</i>	71
Tabla 6. Escala STESS modificada, mSTESS.	72
Tabla 7. Causas comunes de estado epiléptico	74
Tabla 8. Causas infrecuentes de estado epiléptico.	75
Tabla 9. Escala 2HELPS2B para la predicción de crisis eléctricas durante el cribado inicial por EEG.	82
Tabla 10. Comparativa de diferentes pruebas de neuroimagen en el estado epiléptico.	83
Tabla 11. Neuroimagen y hallazgos con relación al estado epiléptico. .	84
Tabla 12. Hallazgos característicos en la TC de perfusión cerebral	86
Tabla 13. Listado de benzodiazepinas disponibles para tratamiento de primera línea en el estado epiléptico.	104
Tabla 14. Fármacos anticrisis de segunda línea en el estado epiléptico. .	108



I. INTRODUCCIÓN

1 DEFINICIONES

1.1 DEFINICIÓN DE EPILEPSIA

La epilepsia, una de las enfermedades cerebrales con mayor prevalencia, afecta a más de 70 millones de personas en todo el mundo y a unas 350000 personas en España. Se caracteriza por una predisposición crónica a generar crisis epilépticas (CE) espontáneas y tiene numerosas consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales (1).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), en su revisión del 2014 (2), define epilepsia como una enfermedad crónica del cerebro caracterizada por presentar alguna de las siguientes condiciones:

- Al menos dos CE no provocadas o reflejas con más de 24 horas de separación entre ambas;
- Una crisis no provocada o refleja con un riesgo de recurrencia mayor o igual al 60% en los próximos 10 años;
- Diagnóstico de algún síndrome epiléptico.

El diagnóstico de epilepsia habitualmente implica el inicio de tratamiento con fármacos anticrisis (FAC), en muchos casos de forma crónica. Hay un pequeño porcentaje de casos, especialmente en algunos síndromes iniciados en la infancia, en los que se puede retirar el tratamiento después de un periodo prolongado sin crisis. No así, en la mayoría de los pacientes que debutan a partir de la adolescencia.

Entorno al 10% de la población sufrirá una CE, pero solo entre el 2-3% de ellos se diagnosticará de epilepsia. Aproximadamente un 30% de los pacientes

diagnosticados de epilepsia serán farmacorresistentes, es decir, seguirán presentando CE a pesar de haber estado en tratamiento con un mínimo de dos FAC a dosis correctas durante al menos 6 meses.

1.2 DEFINICIÓN DE CRISIS EPILÉPTICA

Una CE está definida como la aparición súbita y transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anómala, excesiva o sincrónica de un conjunto de neuronas localizadas en el córtex cerebral o en algunos núcleos cerebrales. El término transitoria se utiliza para indicar que está delimitada en el tiempo, con un inicio y un final claros (3,4).

Las CE, de acuerdo con la ILAE, se pueden clasificar como de inicio focal, generalizado o desconocido, además de subclasificarlas según si hay síntomas motores prominentes o no y de la afectación del nivel de conciencia, como podemos ver en la Figura 1.

Las crisis generalizadas se originan en algún punto dentro de las redes neuronales ampliamente distribuidas bilateralmente y conectándose para su propagación rápidamente. Pueden afectar estructuras corticales y subcorticales. Las crisis focales, por otro lado, se originan dentro de redes neuronales localizadas en un hemisferio, con una extensión variable. En las crisis focales, el inicio es siempre el mismo, con patrones de propagación preferenciales que pueden involucrar también al hemisferio contralateral. En cambio, en las crisis generalizadas, el inicio y la lateralización no son consistentes y pueden variar de una crisis a otra (6).

Las manifestaciones clínicas de las CE pueden ser tanto subjetivas como objetivadas por el paciente y/o testigos y pueden abarcar un amplio abanico de síntomas desde alteraciones psíquicas, autonómicas, del nivel de conciencia, sensitivas o motoras (3).

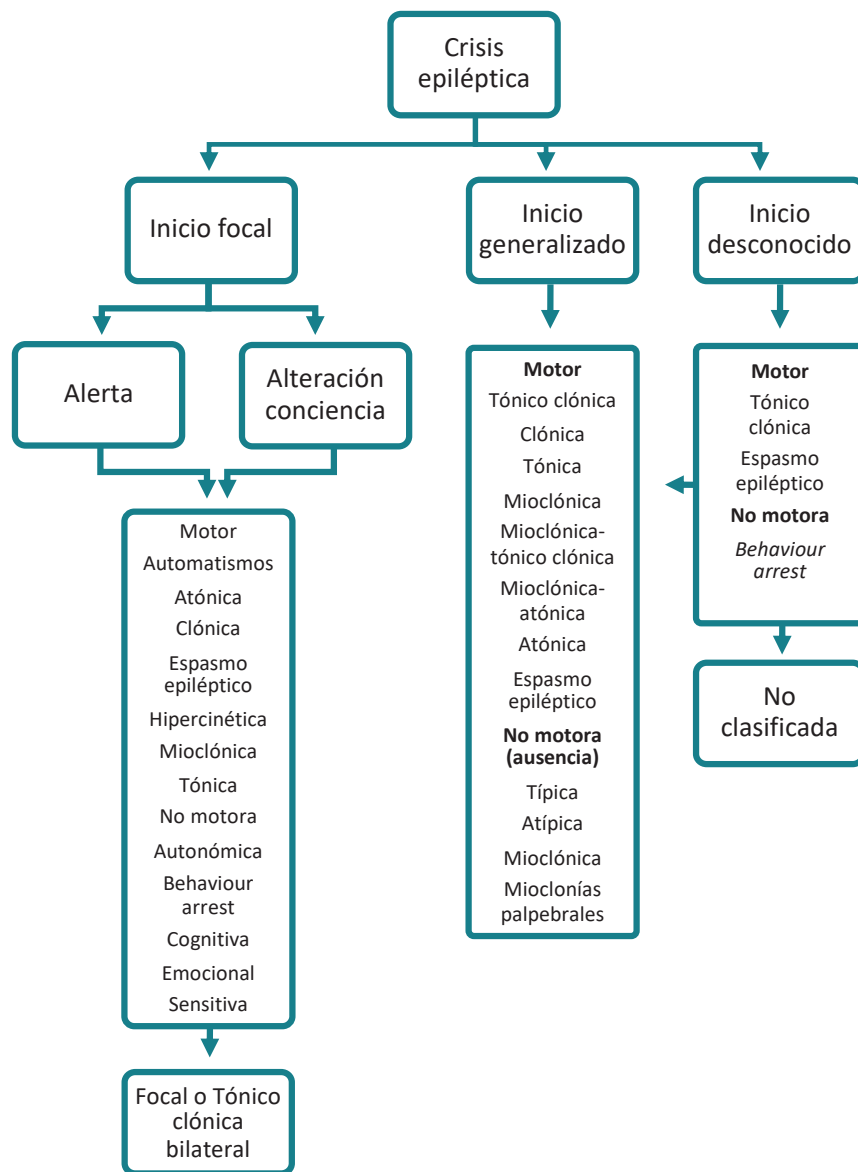


Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas según la Liga Internacional contra la Epilepsia.

Adaptada de *The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy* 2017, por R.S. Fisher, 2017, *Curr Neurol Neurosci Rep* (5).

1.3 DEFINICIÓN DE CRISIS EPILÉPTICA SINTOMÁTICA AGUDA

Las crisis sintomáticas agudas, previamente conocidas como crisis provocadas, son aquellas crisis que ocurren en estrecha relación temporal con un insulto agudo al sistema nervioso central (SNC), que puede ser tanto sistémico como cerebral propiamente dicho. Esta agresión puede ser de origen metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio. El intervalo entre el insulto y la crisis puede variar según la condición clínica subyacente (7), como se detalla en la Tabla 1.

El tratamiento de las crisis sintomáticas agudas debe centrarse generalmente en abordar la causa subyacente, siempre que sea posible, y por lo general no requerirá tratamiento con FAC de forma crónica. No obstante, en algunos casos puede ser necesario administrar un FAC a corto plazo hasta que se resuelva la condición aguda (7,8). El riesgo de recurrencia es elevado en el periodo agudo, pero disminuye drásticamente una vez que se ha resuelto la causa (9). En general, los FAC en estos casos se deben retirar en un corto periodo de tiempo, salvo que las crisis persistan a pesar de haber tratado adecuadamente la causa subyacente. Por lo tanto, identificar la causa es esencial para su tratamiento.

Tabla 1. Crisis sintomáticas agudas: etiología y relación temporal

Etiología	Relación temporal
Enfermedad cerebrovascular	7 días
Encefalopatía hipóxico-isquémica	7 días
Traumatismo craneoencefálico	7 días
Cirugía intracraneal	7 días
Hematoma subdural	Mientras dure el sangrado agudo
Malformación arteriovenosa	Mientras dure el sangrado agudo
Infección del sistema nervioso central	7 días
Neurocisticercosis	Presencia de parásitos en fase transicional o degenerativa
Malaria	Mientras dure la fiebre
Tuberculoma/absceso cerebral	Mientras dure el tratamiento
VIH	Mientras dure la infección aguda o alteraciones metabólicas severas
Esclerosis múltiple	Como síntoma de presentación o 7 primeros días de la recaída
Enfermedades autoinmunes	Durante la fase activa
Alteraciones metabólicas	Mientras dure la alteración y relacionado con la velocidad de instauración
Abstinencia alcohólica	Tras 7-48h de la última ingesta
Intoxicación alcohólica	Durante el consumo
Retirada de barbitúricos o benzodiacepinas	Desconocido
Cocaína, crack, anfetaminas, inhalantes	Mientras se detecten sus metabolitos en sangre u orina
Fiebre	T ^a rectal $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, normalmente en menores de 5 años

Adaptada de *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*, por E. Beghi et al., 2010, *Epilepsia* (7).

1.4 DEFINICIÓN DE CRISIS EPILÉPTICA EN ACÚMULOS

También conocidas por su nombre en inglés, *crisis en cluster*. No se incluyen como tal dentro de la última clasificación de la ILAE y no hay una definición de consenso. Se conocen como aquellas crisis que se repiten con una frecuencia anómala para cada paciente con cortos periodos interictales. Se postula que crisis iniciadas en un periodo inferior a 8 horas provienen de un mismo foco o al menos del mismo hemisferio. Basado en esta premisa, muchos estudios definen las crisis en acúmulos como tres o más crisis en 24 horas. Otras definiciones proponen dos o más crisis en 6 horas, dos o más crisis en 24 horas, de dos a cuatro crisis en menos de 48 horas o también dos crisis tónico-clónicas bilaterales o tres crisis focales con alteración del nivel de conciencia en 4 horas (10). Siempre hay que tener presente la frecuencia basal de cada paciente para adaptarnos a ello, especialmente en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

1.5 DEFINICIÓN DE CRISIS DE ALTO RIESGO

García Morales et al. (11) definen crisis de alto riesgo como aquellas CE que aun siendo crisis únicas tienen un alto riesgo de recurrir o de evolucionar a un estado epiléptico (EE). Las características que debe presentar una CE para considerarse de alto riesgo, según los autores, son obtener una puntuación en la escala ADAN > 1, en la mSTEES > 4 (se explican en el apartado diagnóstico) y además otras variables como ser primera crisis, crisis en una mujer embarazada, mala adherencia al tratamiento (más de 24 horas sin haberlo tomado), fiebre, comorbilidad psiquiátrica grave y la presencia de complicaciones asociadas a la crisis (broncoaspiración, traumatismo craneal, quemaduras).

1.6 DEFINICIÓN DE CRISIS EPILÉPTICA URGENTE

Es un concepto novedoso, propuesto por García Morales et al. (11), y que surge de la necesidad de identificar qué crisis necesitan una atención prioritaria. Se incluyen pacientes con EE, crisis repetidas en acúmulos y crisis de alto riesgo, ver Figura 2. La atención rápida es vital para estar alerta de potenciales complicaciones, iniciar un tratamiento específico precoz y mejorar así el pronóstico (11).

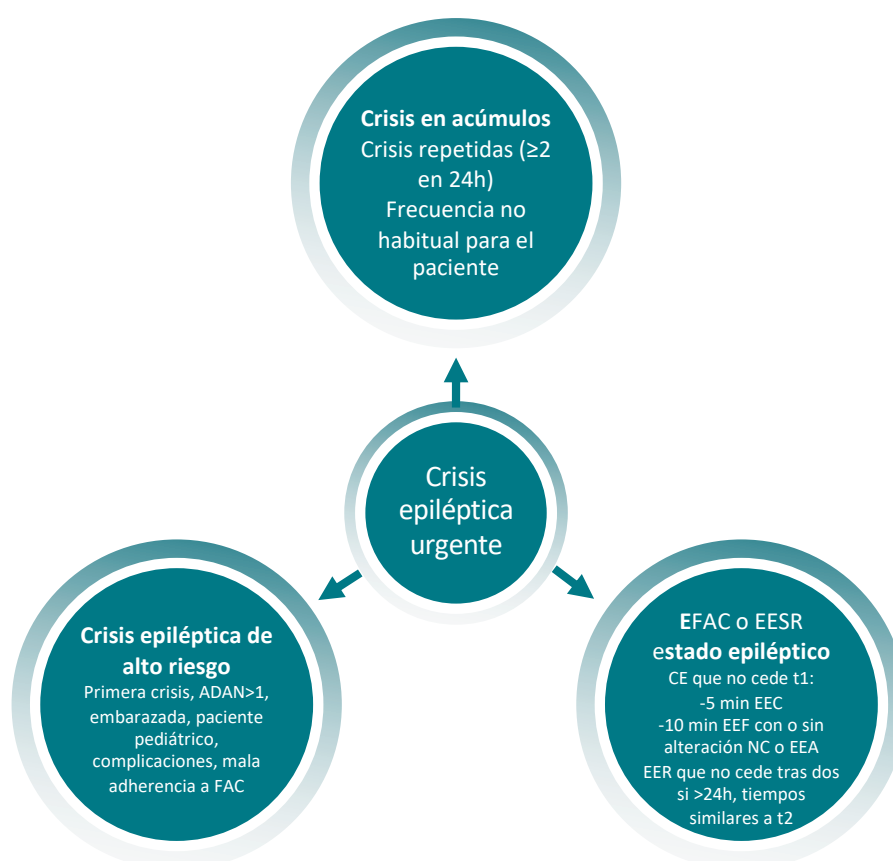


Figura 2. Concepto de crisis epiléptica urgente.

Modificada de *Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement*, por I. García Morales et al., 2020, Emergencias (11) y *American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version*, por L.J. Hirsch et al., 2021, J Clin Neurophysiol (12).

FAC: fármaco anticrisis; CE: crisis epiléptica; EEC: estado epiléptico convulsivo; EEF: estado epiléptico focal; NC: nivel de conciencia; EEA: estado epiléptico de ausencias; EER: estado epiléptico refractario; EESR: estado epiléptico superrefractario.

1.7 DEFINICIÓN DE ESTADO EPILÉPTICO

El EE es una emergencia médica y neurológica dada su elevada morbilidad y mortalidad. El EE no es una entidad patológica en sí misma, sino más bien, una presentación clínica con innumerables etiologías (13). Clásicamente, se había definido como una actividad epiléptica continua, o bien, dos o más CE sin recuperación completa del nivel de conciencia entre ellas. En ambas situaciones la clínica se debía prolongar durante al menos 30 minutos. Veremos a continuación cómo ha evolucionado la definición de EE en los últimos años a expensas, entre otras cosas, de la reducción del tiempo necesario para su diagnóstico.

En 2015, un Grupo de Trabajo de la ILAE definió el EE como la condición resultante del fallo de los mecanismos responsables del fin de una CE o del inicio de mecanismos que conducen a una crisis anormalmente prolongada (más allá del tiempo conocido como punto t1). Puede tener consecuencias a largo plazo (más allá del tiempo conocido como punto t2) incluyendo muerte o daño neuronal y alteración de las redes neuronales dependiendo del tipo y duración de las crisis (13). La ILAE propuso definir EE convulsivo (EEC) como la presencia de actividad tónico-clónica bilateral durante más de 5 minutos, tiempo a partir del que se considera que una CE es anormalmente prolongada y no va a finalizar por sí misma. Y la duración en el EE de ausencia y el EE focal (EEF) con o sin síntomas motores prominentes, pero con alteración del nivel de conciencia, deberá ser superior a 10 minutos (13) como se representa en la Tabla 2. El punto de tiempo dimensión operacional 1 (t1) determina el tiempo en el cual se debe considerar iniciar el tratamiento para intentar yugular la situación antes de que se perpetúe en el tiempo. El punto de tiempo dimensión operacional (t2) determina cómo de agresiva debe ser la implantación del tratamiento para evitar consecuencias a largo plazo. Como se puede observar en la Tabla 2, el t1 no va más allá de los 5-10 minutos según el tipo de EE, por lo que el EE constituye una emergencia neurológica que requiere una atención inmediata.

Tabla 2. Tiempos operacionales según el tipo de estado epiléptico

Tipo de estado epiléptico (EE)	t1	t2
EE convulsivo	5 min	30 min
EE focal con alteración del nivel de conciencia	10 min	60 min
EE focal sin alteración del nivel de conciencia o EE de ausencias	10 min	Desconocido

Adaptada de *A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*, por E. Trinka et al., 2015, *Epilepsia* (13) y de *American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version*, por L.J. Hirsch et al., 2021, *J Clin Neurophysiol* (12).

Recientemente se ha matizado esta definición y, según Hirsch et al. (12), se considera que, si los cambios definidos como crisis eléctrica duran más de 10 minutos, el paciente está en EE eléctrico. Cuando un paciente presenta crisis repetidas de menos de 10 minutos de duración, cada crisis por separado no cumpliría criterios de EE, pero si la duración total de la suma de estas crisis en un periodo de 60 minutos, es superior al 20% del tiempo (12 minutos) se considera EE. Se clasifica como EE electroclínico cuando los cambios en el electroencefalograma (EEG) se correlacionan con manifestaciones clínicas evidentes. En cambio, cuando no hay un correlato clínico claro, se denomina EE eléctrico. Existen algunas puntualizaciones importantes: si el paciente presenta una crisis tónico-clónica bilateral, basta con que la crisis dure 5 minutos para cumplir los criterios de EE electroclínico. Además, si un paciente muestra un patrón dentro del *ictal interictal continuum* (IIC) con una duración superior a 10 minutos o presente en más del 20% del tiempo en una hora de registro, y muestra mejoría tanto eléctrica como clínica con la administración de FAC, se considera EE electroclínico. Sin embargo, si solo hay mejoría en el registro EEG sin cambios clínicos, se debe considerar como un posible EE electroclínico.

Si tras la administración de dos FAC, incluyendo al menos una benzodiazepina (BZD), a dosis adecuadas por vía parenteral no cede la actividad crítica, se considera EE refractario (EER). Y el EER que persiste o recurre más allá de las

24 horas del inicio del coma anestésico, incluyendo aquellos que recurren con la disminución o retirada del tratamiento anestésico se considera EE superrefractario (EESR).

Además, Hirsch et al. (14), han propuesto otras definiciones relacionadas con el EE que merecen ser mencionadas, tales como:

- El EER prolongado, se considera a aquel EER que persiste durante al menos 7 días a pesar de un manejo adecuado, pero sin utilizar anestésicos.
- El EESR prolongado, se considera a aquel EESR que persiste durante al menos 7 días, incluyendo la necesidad continua de anestésicos.
- El NORSE, conocido por sus siglas en inglés, *new onset refractory status epilepticus*, es un EER que debuta en un paciente sin diagnóstico previo de epilepsia ni otro trastorno neurológico relevante preexistente. Debuta como un EER sin una causa aguda o activa claramente definida ni estructural ni tóxica ni metabólica. Es una presentación clínica y no un diagnóstico específico. Hasta en un 50% de los casos no tienen una causa identificada después de un estudio exhaustivo. Entre las causas identificadas, la más frecuente es la patología autoinmune.

Hay que tener presente que cualquier tipo de CE puede prolongarse y provocar un EE (5), y que al menos la mitad de los pacientes que presentan un EE no tienen un diagnóstico previo de epilepsia.

2 ESTADO EPILÉPTICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y COSTES

Tanto la incidencia como la prevalencia del EE han ido aumentando con los años en todos los países y en todos los rangos de edad (15). Estudios previos a la última definición de EE en Europa, anterior a 2015, muestran una incidencia de EEC de 3.6 a 6.6 y de EE no convulsivo (EENC) de 2.6 a 7.8 por cada 100000 habitantes, mientras que en EEUU la incidencia ha aumentado de 3.5 por cada 100000 habitantes/año en 1979 a 12.5 por cada 100000 habitantes/año en 2010 (16). Estudios posteriores a 2015 reportan un aumento en la incidencia del 10%, alcanzando el 36.1 por 100000 habitantes/año para el EEC y el 24.0 por 100000 habitantes/año para el EENC (17). Si bien la prevalencia del estado epiléptico es nuestro país no se conoce, un estudio español de 2015 (18) estimó la prevalencia de epilepsia en mayores de 18 años en un 14.9 casos por cada 1000 personas.

La definición de EE que se utilice modifica claramente su incidencia ya que las definiciones han ido disminuyendo el tiempo de duración de las crisis desde 30 minutos hasta los 5 minutos actuales para crisis generalizadas convulsivas. Además, estas estimaciones podrían ser conservadoras, ya que algunos EE, especialmente el EENC, se cree que están infradiagnosticados como veremos posteriormente.

La incidencia del EE tiene una distribución bimodal (19,20), elevada en la primera década de la vida, 14.3/100000 habitantes/año, y después de la quinta década de la vida, 28.4/100000 habitantes/año (21). En la infancia la incidencia es máxima en el primer año y la causa más frecuente son los EE febriles, que comportan el 40% de todos los EE en esta edad y solo un 15% de los niños con

EE tendrán una historia previa de epilepsia. Se ha estimado que el EER tiene una incidencia de 7.2 por 100000 adultos por año y el EESR, de 1.2 por 100000 por año (17).

El envejecimiento de la población y un tratamiento más agresivo de algunas patologías, como el ictus isquémico, están alargando su supervivencia y esto a su vez provoca un aumento en la incidencia del EE a partir de la quinta década de la vida. En los últimos años, gracias al aumento de la sospecha clínica del EENC en el ámbito hospitalario, se ha visto que afecta hasta el 10% de los pacientes con una alteración del nivel de conciencia y hasta el 16% de los pacientes ancianos confusos (22).

Mientras que las CE representan aproximadamente el 1% de las consultas a urgencias, de éstas el 6% son EEC, suponiendo un 0.07% de todos los ingresos hospitalarios (21). Sus costes directos por ingreso son de €4063 para el EE no refractario, de €4581 para el EER y de €32706 para el EESR (23).

2.2 FISIOPATOLOGÍA

A día de hoy, conocemos tan solo una parte de la fisiopatología responsable del inicio del EE y de su perpetuación. Los datos conocidos se basan principalmente en estudios animales (24,25) con modelos de EEC, aunque posteriormente también se han podido confirmar algunos de ellos en humanos.

Una CE es el resultado de la despolarización intensa y mantenida de un grupo de neuronas, que en condiciones favorables será yugulada por los mecanismos de autorregulación de nuestro organismo. Se han propuesto una serie de procesos biológicos que, en condiciones fisiológicas, conducen a la terminación de una CE una vez iniciada. Entre estos mecanismos se incluyen la depleción de neurotransmisores, la depleción de adenosín trifosfato, cambios iónicos, acidosis, aumento de la actividad GABAérgica, liberación de adenosina y liberación de

neuropéptidos (26). Cuando estos procesos moleculares y celulares fracasan, en general favorecen un exceso de actividad excitatoria y/o una pérdida de los mecanismos inhibitorios, y esto a su vez, conduce a una crisis anormalmente prolongada y como consiguiente al inicio de un potencial EE.

En los primeros segundos tras el inicio de la crisis, la liberación de neurotransmisores, los cambios en los canales iónicos y la fosforilación proteica facilitan el escenario para una potencial crisis anormalmente prolongada. Estos cambios moleculares se siguen de alteración en el tráfico de receptores (27–31): con la internalización del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, y la externalización de los receptores glutamatérgicos del N-metil-D-aspartato (NMDA) y del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), ver Figura 3. Todo ello resulta en la entrada de calcio neuronal y en una transmisión excitatoria mediada por los receptores AMPA lo que favorece la persistencia de las crisis. La actividad del receptor NMDA también favorece la internalización del receptor GABA_A , y esta internalización de los receptores GABA_A junto a su modulación podrían explicar en parte la resistencia al tratamiento con BDZ (30–33), que se vuelve más prominente a medida que aumenta la duración del EE.

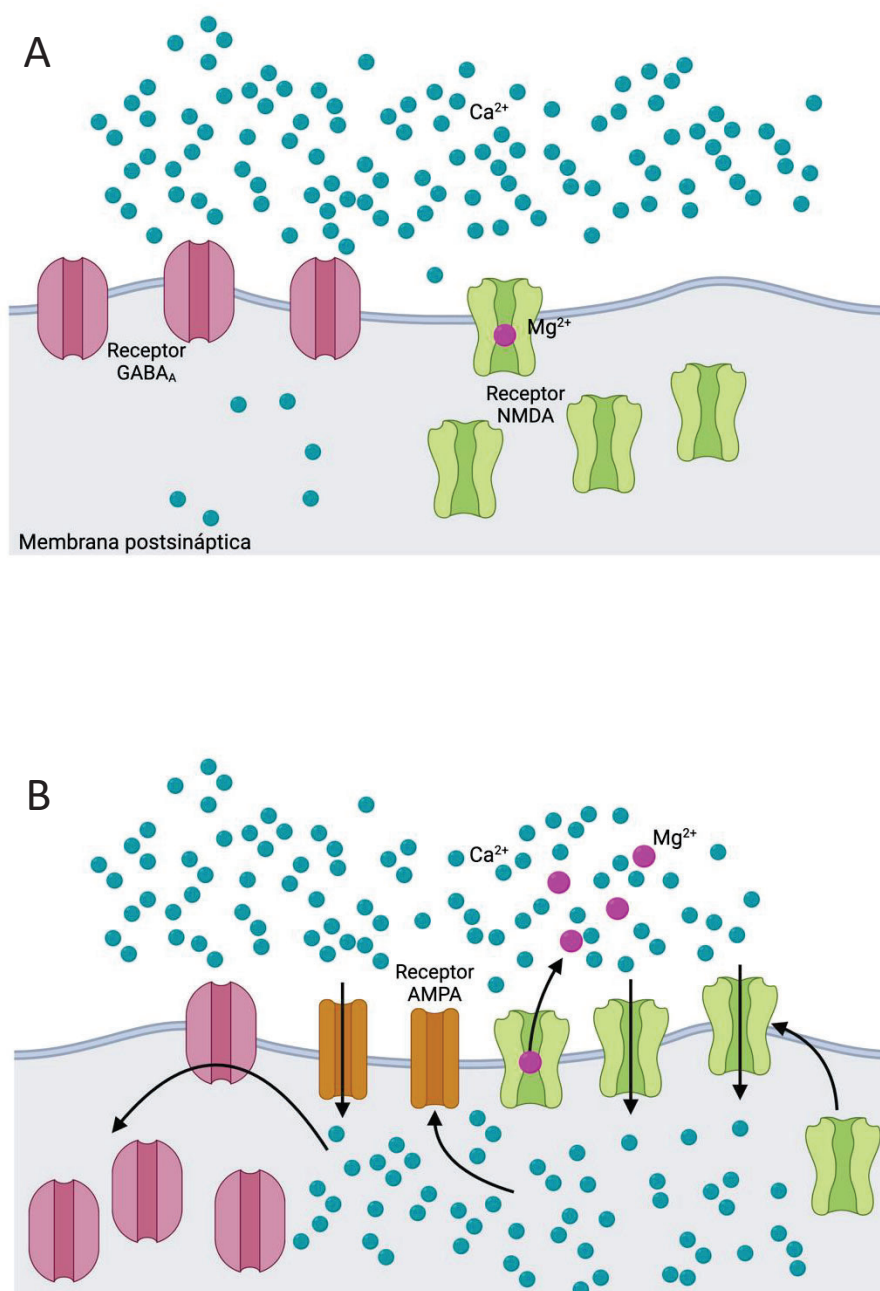


Figura 3. Tráfico y modulación de receptores durante el proceso de una crisis epiléptica.

A. En condiciones basales, el Mg^{2+} bloquea el canal iónico del receptor NMDA, lo que lleva a una baja permeabilidad de Ca^{2+} . El receptor GABA_A se encuentra ampliamente distribuido en la superficie celular. B. Durante la crisis epiléptica, la despolarización de la membrana postsináptica provoca que el Mg^{2+} abandone el sitio de unión en el canal iónico, lo que lleva a un aumento significativo de la permeabilidad de Ca^{2+} . El aumento intracelular de Ca^{2+} provoca entonces la endocitosis de los receptores GABA_A , la sobreexpresión de los receptores NMDA y la expresión de los receptores AMPA en la membrana postsináptica. Creado con BioRender.com.

En la siguiente fase, que dura entre minutos y horas tras el inicio de la crisis, otros mecanismos relacionados con la expresión de neuropéptidos hacen que se mantenga la hiperexcitabilidad que conduce a la perpetuación del EE. Y si no se ha resuelto antes, entre días y semanas después del inicio del EE se ha comprobado que existen cambios en la expresión de numerosos genes, cambios epigenéticos incluyendo alteraciones en el genoma en la metilación del ADN y regulación del microRNA que regula la expresión génica y que pueden contribuir a la epileptogénesis secundaria (34), ver Figura 4.

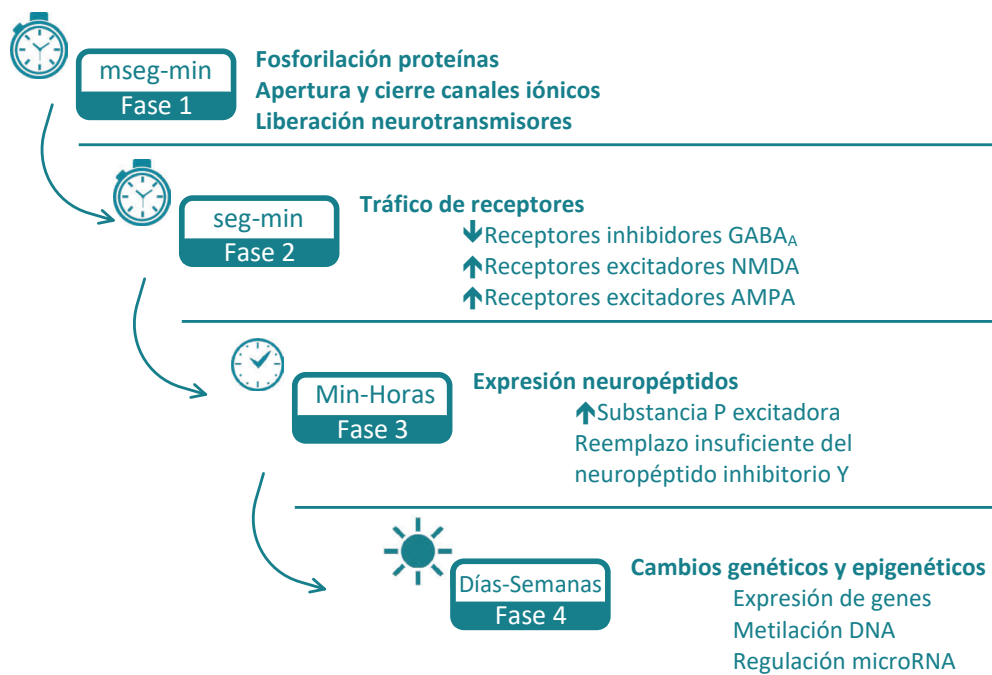


Figura 4. Cascada de mecanismos involucrados en la transición de una crisis epiléptica a un estado epiléptico.

Adaptada de *Status epilepticus in adults*, por J.P. Betjemann et al., 2015, Lancet Neurology (34).

Encontramos dos fases como parte de un *continuum* en la evolución del EE, ver Figura 5. Una primera fase, durante los primeros 20-40 minutos, donde los mecanismos compensatorios pueden prevenir el daño cerebral y la segunda fase en la que las grandes demandas metabólicas ya no pueden ser compensadas por los mecanismos homeostáticos de nuestro organismo.

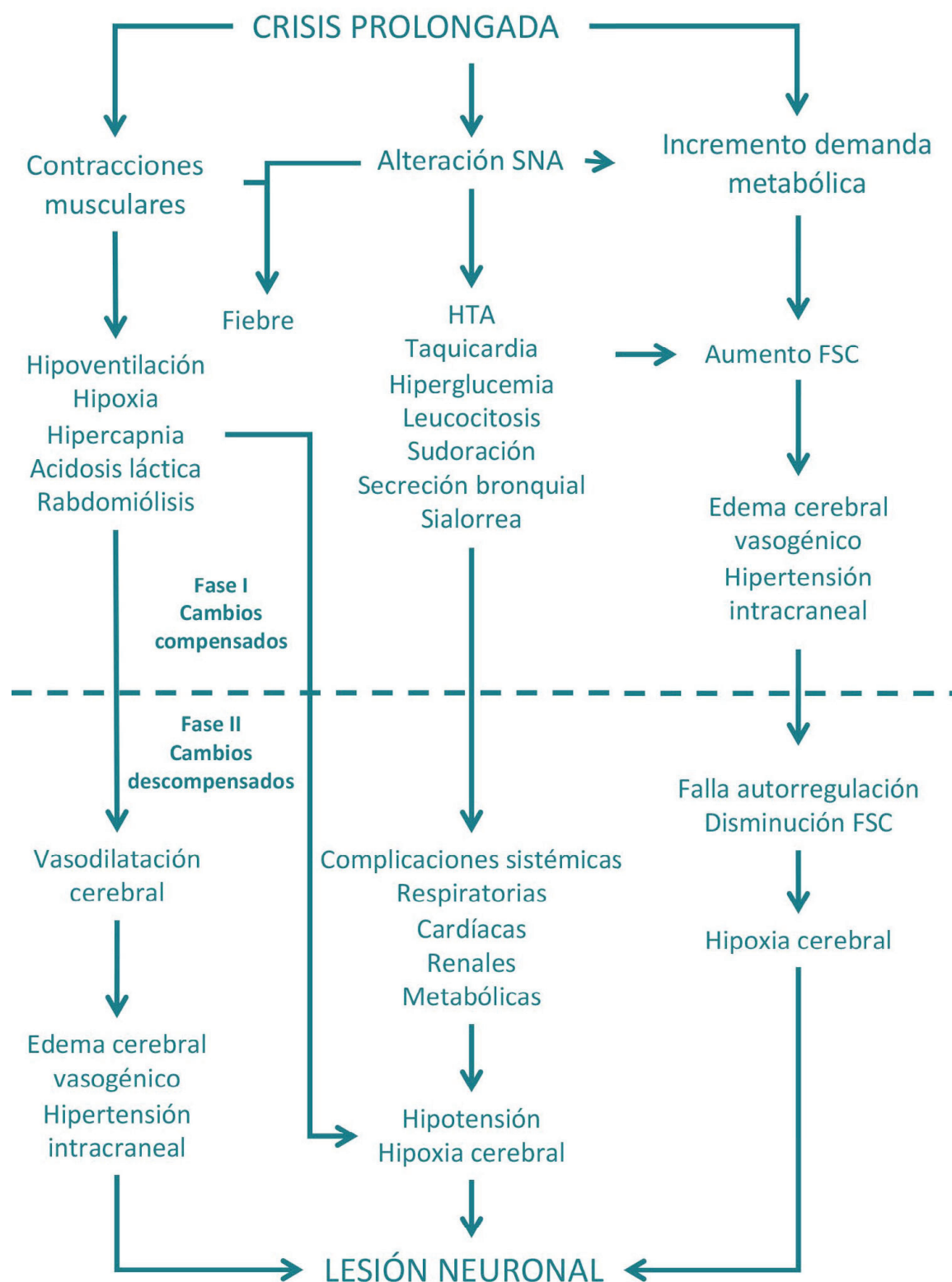


Figura 5. Cambios metabólicos en el estado epiléptico en sus diferentes fases.

Adaptada de Estatus epiléptico, por L. Corral-Ansa et al., 2008, Medicina Intensiva (38).
SNA: sistema nervioso autónomo; HTA: hipertensión arterial; FSC: flujo sanguíneo cerebral.

Las descargas epilépticas en la corteza cerebral y las contracciones musculares provocan un aumento significativo de la demanda metabólica. Se ha observado que durante la primera fase, se activan una serie de respuestas adaptativas tanto a nivel sistémico como cerebral con el objetivo de compensar la demanda metabólica extrema (31). La descarga sincrónica en la corteza cerebral provoca una liberación masiva de catecolaminas, lo que aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca, provoca dilatación de los vasos cerebrales y aumento del flujo cerebral. La vasoconstricción periférica ayuda a priorizar la adecuada perfusión y oxigenación cerebral y muscular. La glicemia también aumenta rápidamente tras el inicio de la crisis mediada por catecolaminas y glucagón, pero una elevada demanda de energía desencadena en un aumento del metabolismo anaerobio que provoca elevación de lactato y acidosis. Con la progresión del EE los niveles de glucosa van disminuyendo hasta valores inferiores a la normalidad por el aumento de secreción de insulina. Las contracciones musculares, a su vez, también aumentan la temperatura corporal que provoca un aumento de la demanda metabólica y además, puede provocar un daño neuronal directo (35); elevan los niveles de potasio en sangre, que pueden precipitar arritmias cardíacas y colapso cardiovascular; y dificultan la ventilación, lo que puede conducir también a una acidosis respiratoria que se sumaría a la acidosis láctica promovida por la actividad muscular extrema. Por otra parte, la hiperreactividad del sistema nervioso autónomo también puede favorecer la aparición de hipertermia, hipersecreción salivar, hipersecreción bronquial, sudoración profusa y deshidratación, que contribuyen a su vez a la aparición de taquicardia, hipertensión y arritmias cardíacas. Se ha descrito también la aparición de edema pulmonar neurogénico y fracaso respiratorio, que se asocia a la hipoventilación secundaria a la hipertonia muscular y a los fármacos utilizados que promueven la acidosis respiratoria. La rabdomiólisis provocada por las contracciones musculares continuadas puede provocar la liberación de mioglobina al torrente sanguíneo, lactato deshidrogenasa, creatina cinasa y electrolitos (36). Y puede llevar a una alteración hidroelectrolítica severa y fracaso renal agudo. Además, cambios metabólicos y hemodinámicos con la caída del gasto cardíaco e hipotensión arterial pueden provocar una necrosis tubular aguda (37).

Todos estos procesos tienden a agotarse aproximadamente a los 30-40 minutos, momento en el que se inicia la fase desadaptativa. Durante la fase desadaptativa, el paciente puede experimentar hipoglucemia, hipotensión arterial, disminución de la perfusión y oxigenación cerebral, acidosis, bradicardia y, en última instancia, la muerte.

Las complicaciones sistémicas agudas en el curso de un EEC están, en muchas ocasiones, infraestimadas e incluso malinterpretadas. A veces se atribuyen a efectos adversos de la medicación administrada o incluso a la propia causa del EEC. Pueden complicar el proceso y aumentar la morbimortalidad de nuestros pacientes por eso no debemos olvidar su diagnóstico y tratamiento específico, aunque el tratamiento para el cese del EE sea el objetivo principal, y lo comentaremos en un apartado aparte.

Se ha demostrado, tanto en estudios con animales como en humanos, la muerte neuronal secundaria al EEC mediante diferentes técnicas, como la anatomía patológica, la neuroimagen y biomarcadores como la enolasa neuronal específica. Esta muerte afecta predominantemente a las neuronas del hipocampo, aunque también se ha descrito en regiones corticales, amígdala, cerebelo y núcleos talámicos (34,35,38). Hay que destacar que los tiempos propuestos son en modelos animales sin soporte ventilatorio y sin patología cardiorrespiratoria previa. Esto nos hace pensar que podrían ser incluso tiempos inferiores en pacientes con patología de base o sistemas inmaduros.

La evidencia en el EENC es más limitada pero sí hay diversos estudios en animales y pequeñas series de casos en humanos que ponen de manifiesto la lesión cerebral secundaria en diferentes áreas como la amígdala, el hipocampo, neocórtex y núcleos talámicos (39–42).

2.3 CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA

Existen diferentes clasificaciones del EE, una de las más relevantes es la basada en las opciones de tratamiento (43,44), como se ha descrito previamente en la definición del EE. Los protocolos de tratamiento reconocen un enfoque escalonado, utilizando diferentes fármacos en cada etapa. Así, podemos diferenciar:

- Etapa 1 o temprana.
- Etapa 2 o establecida, tras el fallo de una primera línea de tratamiento con BZD.
- Etapa 3 o refractaria, tras el fallo a BZD y al menos a un FAC.
- Etapa 4 o superrefractaria, cuando el EE persiste a pesar de tratamiento anestésico.

Esta clasificación subraya la necesidad de un rápido reconocimiento y tratamiento del EE en cada estadio para reducir la morbilidad, la mortalidad y las consecuencias a largo plazo del EE.

Sin embargo, el diagnóstico del EE puede ser un gran desafío, especialmente el del EENC debido a sus características electroclínicas. En este sentido, la ILAE (13), en un esfuerzo por facilitar el diagnóstico del EE, propone una clasificación basada en cuatro ejes principales: semiología, etiología, edad del paciente y el patrón observado en el EEG. Idealmente, cada paciente debería clasificarse según los cuatro ejes, aunque esto no siempre es posible. En ocasiones, durante la presentación inicial, la etiología puede ser desconocida y el EEG puede no estar disponible.

Debido a su importancia en el momento del debut y su complejidad, dedicamos este apartado a la clasificación semiológica, ver Figura 6, mientras que el resto se incluye en el apartado de diagnóstico.

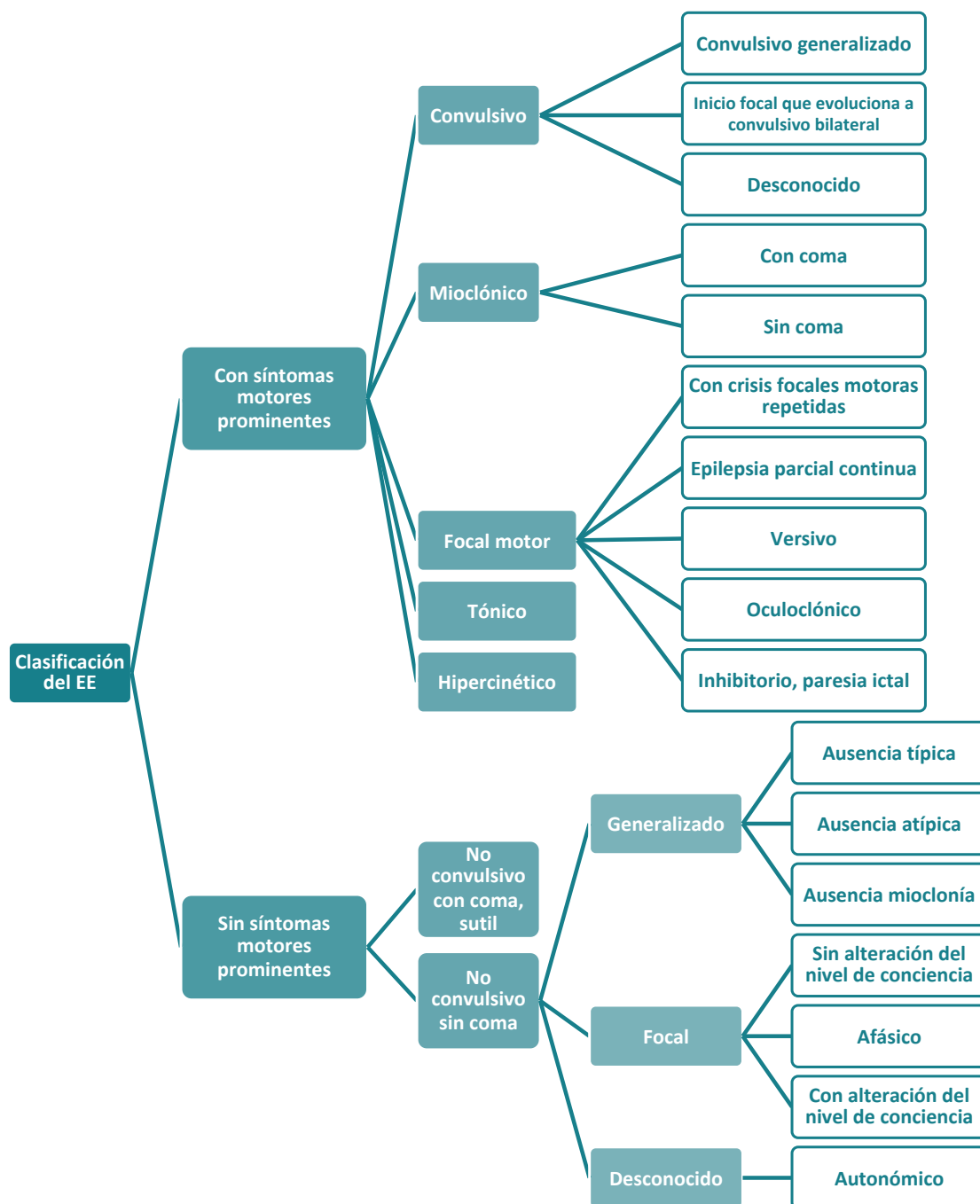


Figura 6. Clasificación del estado epiléptico según la Liga Internacional contra la Epilepsia.

Adaptada de *A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*, por E. Trinka et al., 2015, *Epilepsia* (13).

De acuerdo con la clasificación de la ILAE de 2015, se divide el EE según su semiología en EE con síntomas motores prominentes y EE sin síntomas motores prominentes, lo que conocemos como EENC (13,45). El EE con síntomas motores prominentes puede cursar con clonías, mioclonías, automatismos oromandibulares, desviación oculocefálica o versión forzada y por lo tanto fácilmente identificable por familiares, cuidadores y/o personal sanitario. En cambio, el EENC es mucho más difícil de diagnosticar y en muchas ocasiones es imposible sin un registro de EEG (46–48) u otras exploraciones complementarias, como la neuroimagen. Tal como refiere Leitinger, (45) hay varios factores que influyen en el diagnóstico del EENC: la disponibilidad 24 horas al día durante los siete días de la semana para utilizar el EEG por técnicos especializados, además de neurólogos o neurofisiólogos para la interpretación del registro y, no menos importante, la disponibilidad de criterios validados que promueva el diagnóstico del EENC (48).

Estos dos grandes grupos, con presencia o ausencia de síntomas motores prominentes, son separados a su vez en aquellos que tienen alteración del nivel de conciencia y los que la tienen preservada. Se debe tener presente que la sintomatología puede ir evolucionando a lo largo del episodio de EE. Es posible que un paciente pase de un EEF a un EEC y/o a un EENC de forma multidireccional.

2.3.1 Estado epiléptico con síntomas motores prominentes

2.3.1.1 Estado epiléptico convulsivo o tónico-clónico

El EEC se caracteriza por convulsiones tónico-clónicas bilaterales que duran un mínimo de 5 minutos (12). Cursa con alteración del nivel de conciencia y en el periodo postictal se pueden observar déficits neurológicos como la parálisis de Todd. Cada convulsión inicia con una fase tónica, que puede ser focal o generalizada, y se continúa de la fase clónica. Al inicio, la fase tónica y clónica dura unos 90 segundos aproximadamente. A medida que el EEC avanza, la amplitud

de los movimientos suele aumentar mientras que la frecuencia de los mismos disminuye progresivamente. En algunos casos, el EEC puede estar precedido por una crisis focal o un EEF que posteriormente evoluciona a un EEC. Como se ha mencionado anteriormente, cualquier tipo de EE puede evolucionar hacia otro, por ejemplo, el EEC puede progresar hacia un EENC o un EE sutil. Este tipo de evolución refleja la naturaleza dinámica y compleja del EE, que puede manifestarse de distintas formas y variar en su presentación clínica con el tiempo, lo que requiere una intervención oportuna y adecuada para su manejo.

Treiman describió 5 fases electroclínicas del EEC en un modelo animal, las cuales fueron posteriormente confirmadas en humanos. Estas fases progresan hacia un pronóstico desfavorable y un deterioro grave de la conciencia, que puede llevar a la muerte en un plazo de aproximadamente 72 horas si no se trata (49), ver Tabla 3.

Tabla 3. Estadios electroclínicos del estado epiléptico convulsivo, según Treiman

	EEG	Clínica
I	Crisis epilépticas discretas	Crisis tónico-clónica bilateral
II	Crisis epilépticas convergentes	Actividad clónica de escasa amplitud
III	Descargas ictales continuas	Actividad clónica ligera
IV	Descargas ictales continuas con intervalos de electrodecremento	Actividad clónica muy ligera
V	Intervalos de brote supresión	Paciente en coma

Adaptada de *Generalized Convulsive Status Epilepticus in the Adult*, por Treiman DM, 1993, *Epilepsia* (49).

2.3.1.2 Estado epiléptico mioclónico

Las mioclonías se caracterizan por sacudidas repentinas y breves que afectan a extremidades, cara y tronco, habitualmente sin disminución del nivel de conciencia. Las mioclonías pueden clasificarse en corticales, subcorticales, espinales y periféricas (50). Las de origen epiléptico pueden ser fenómenos corticales o tálamo corticales. En las CE mioclónicas hay una activación de la corteza motora y típicamente se acompaña de una señal electromiográfica de 10 a 50 ms de activación simultánea de la musculatura agonista y antagonista que generalmente se correlaciona con el registro del EEG (51). Los hallazgos en el EEG se esperan encontrar cerca del área motora primaria contralateral, entre 15-20 ms antes de la mioclonía para extremidades superiores y entre 25-40 ms para extremidades inferiores (52).

El EE mioclónico (EEM) se define por la presencia de mioclonías de origen epiléptico durante más de 10 minutos con o sin alteración del nivel de conciencia. Gastaut lo clasificó en EEM verdadero y falso, según si tenían diagnóstico de epilepsia previo o no (52). Los verdaderos, los dividió en primarios que incluían a los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y en secundarios que incluían aquellos pacientes con una epilepsia sintomática como la epilepsia mioclónico astática, el síndrome de Lennox Gastaut o el síndrome de Dravet entre otros. Y, los falsos o aquellos no diagnosticados de epilepsia previamente en los que el EEM puede ser secundario a la presencia de infección, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, fármacos, alteraciones tóxico metabólicas o anoxia cerebral (53). Aunque hoy en día, según la última clasificación de la ILAE, debemos clasificar el EEM con relación a la presencia o no de coma y no como previamente se había hecho con relación a si tenían o no diagnóstico previo de epilepsia. Ver Figura 7.

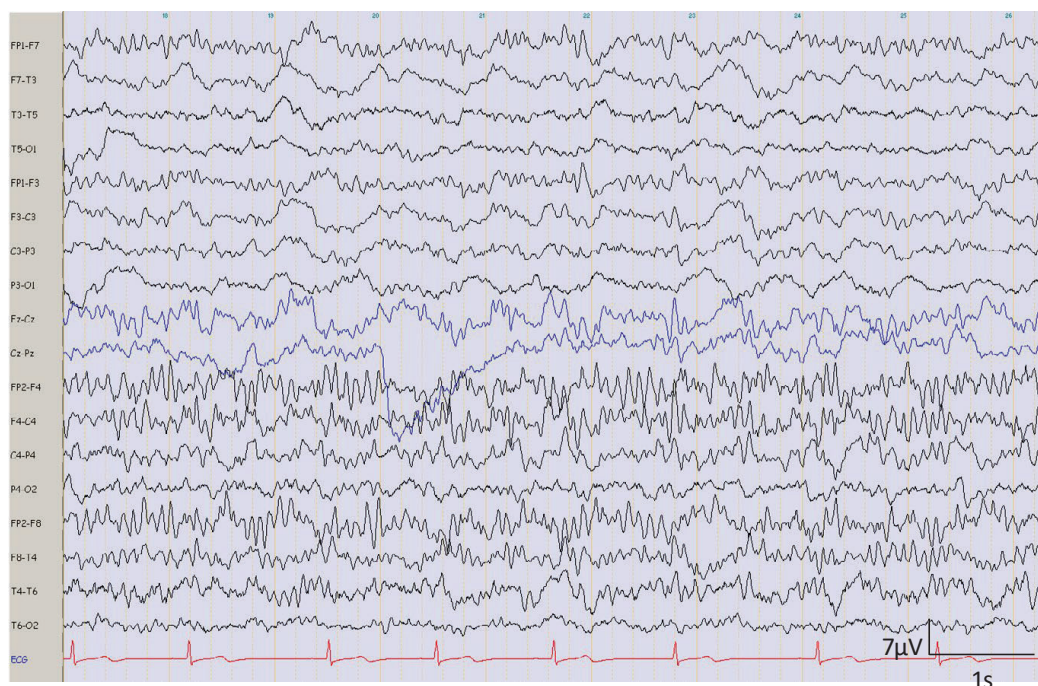


Figura 7. Paciente en coma que presenta mioclonías peribucal.

Registro EEG, montaje bipolar, calibración 70 μ V y 1 s, se observan descargas ictales continuas en hemisferio derecho.

2.3.1.2.1 *Estado epiléptico mioclónico con coma*

La principal etiología del EEM con coma es la encefalopatía hipóxico-isquémica. Cuando este aparece durante las primeras 24 horas tras una anoxia-hipoxia cerebral se denomina EEM precoz postanóxico, ver Figura 8. Tiene una mortalidad muy elevada, superior al 90% (54), por ello el EEM asociado a anoxia-hipoxia cerebral acostumbra a no incluirse con el resto de las etiologías. Las mioclonías afectan más a musculatura proximal, facial y diafragma. Suelen desencadenarse por estímulos externos, aunque también son espontáneas y acostumbran a ser asíncronas. Se cree que el EEM en pacientes tras anoxia cerebral es secundario al daño ocasionado en regiones corticales, en tractos de la sustancia blanca profunda y estructuras de sustancia gris (54).

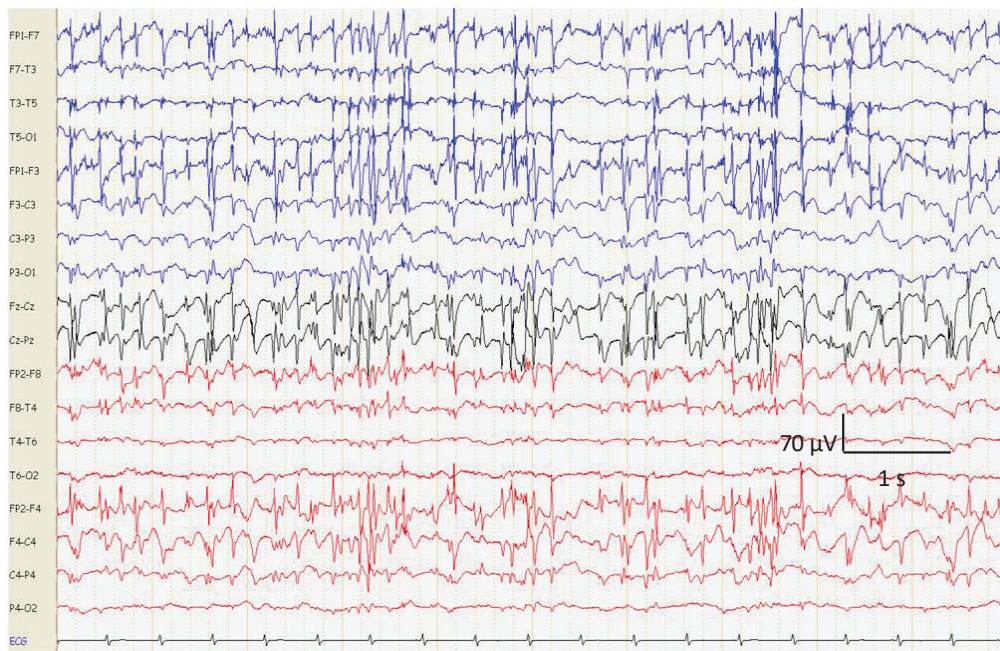


Figura 8. Paciente con estado epiléptico mioclónico precoz.

EEG, montaje bipolar, calibración 70 μ V y 1 s, presencia de puntas continuas en línea media y en regiones frontales

2.3.1.2.2 Estado epiléptico mioclónico sin coma

El prototipo es el paciente con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil sobre todo el que no sigue un tratamiento correcto (FAC inapropiado, dosis inadecuada u olvidos de medicación), pero también en contexto de ingesta alcohólica o privación de sueño. Si presenta alteración del nivel de conciencia es en forma de déficit de atención con hiperactividad. Las mioclonías son bilaterales, repetitivas y arrítmicas. Afectan predominantemente extremidades superiores, ocasionalmente extremidades inferiores y tronco y más raramente la cara. En el EEM por las contracciones e inhibiciones repetitivas se puede producir un temblor mioclónico que puede llegar a ser incapacitante e interferir con la deambulación (52). El EEM en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil es típicamente de fácil resolución con un tratamiento adecuado como BZD, ácido valproico (VPA) o levetiracetam (LEV), entre otros (55).

Los pacientes que han sufrido una anoxia cerebral, también pueden presentar de forma tardía un EEM, conocido como síndrome de Lance-Adams (56). Además, es característico de otras epilepsias sintomáticas como la epilepsia mioclónico astática, el síndrome de Lennox Gastaut, el síndrome de Dravet, las epilepsias mioclónicas progresivas en sus fases más avanzadas, encefalopatías no progresivas genéticas como el síndrome de Angelman o el síndrome de Rett, pacientes con lesiones por anoxia perinatal, enfermedades neurodegenerativas, en pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos antiCASPR2 (57), entre otras entidades. Por último, también la podemos en contexto de encefalopatías secundarias a alteraciones tóxico metabólicas y toma de fármacos.

2.3.1.3 Estado epiléptico focal motor

2.3.1.3.1 *Crisis focales motoras repetidas*

Se presentan como clonías, que son contracciones musculares breves y repetitivas que ocurren de manera rítmica, y que afectan a los mismos músculos o que van migrando en relación con la distribución cortical somatotópica, lo que se conoce como marcha Jacksoniana.

2.3.1.3.2 *Epilepsia parcial continua*

Actualmente no existe una definición universalmente aceptada de la epilepsia parcial continua (EPC). En la última revisión de la ILAE se incluye dentro del EE motor sin afectación del nivel de conciencia (13). Se caracteriza por movimientos clónicos, rítmicos y persistentes de un grupo muscular sin extensión a otros grupos motores. Las clonías pueden verse agravadas por la acción o por estímulos sensitivos y, aunque clásicamente se debían prolongar durante un mínimo de 1 hora con intervalos recurrentes cada 10 segundos como mínimo (51,58), actualmente y, según Hirsch et al. (12), bastan 10 minutos o el 20% del tiempo en un periodo de 60 segundos para poderlo clasificar como EE. Pueden durar horas, días o incluso semanas. Típicamente, las clonías de origen cortical duran menos

de 100 ms y en la EPC se presentan con una frecuencia aproximada de 1-2 Hz de forma espontánea, pero pueden empeorar con la actividad física, mental o con estímulos sensitivos y afectan la musculatura agonista y antagonista a la vez y no desaparece con el sueño, aunque este puede disminuir su amplitud. La localización más frecuente es la cara y la extremidad superior especialmente en musculatura distal (59), se cree que podría ser por la organización somatotópica de la corteza motora donde la extremidad superior y la cara tienen mayor área de representación. Algunos autores proponen definiciones más amplias en las que también se incluye la clínica sensitiva (60).

La EPC es causada por afectación de la corteza sensitivomotora por lesiones agudas o crónicas de diversa índole: patología vascular y tumoral como las más frecuentes (58,59), infecciones, isquemia, hiperglicemia diabética no cetósica, enfermedades mitocondriales (MERRF), lesiones desmielinizantes, epilepsia rolándica o encefalitis de Rasmussen entre otras. La causa puede ser desconocida hasta en un 20% de los casos. En general, responde mal a FAC, se han reportado cifras de hasta un 85% de refractariedad (51,58,59). Su tratamiento debe ser principalmente etiológico.

2.3.1.3.3 *Estado epiléptico oculoclónico*

El EE oculoclónico es un tipo de EE versivo o nistagmo epiléptico, es una entidad rara. Se ve más frecuentemente en niños con epilepsias de cuadrante posterior, se han descrito movimientos oculares rítmicos horizontales con desviación conjugada contralateral de los ojos. La desviación ocular o nistagmo epiléptico se puede acompañar de cefalea u otras manifestaciones clínicas autonómicas como náuseas y vómitos (61).

2.3.1.3.4 *Estado epiléptico inhibitorio (paresia ictal)*

El EEF motor con paresia ictal es raro. Puede producirse de inicio, lo que plantea un desafío diagnóstico ya que puede ser indistinguible de otras entidades más frecuentes como el ictus isquémico, el aura migrañosa o fenómenos psicógenos

(62). También puede producirse tras una crisis convulsiva bilateral y ser indistinguible de una parálisis de Todd. Esta última es más frecuente en las crisis asociadas a etiología vascular y suele tener una duración máxima de 30 minutos aproximadamente, aunque se han reportado hasta 36 horas de duración (63).

2.3.1.4 Estado epiléptico tónico

El EE tónico se manifiesta como crisis tónicas repetidas a intervalos variables, que no suelen durar más de 10 segundos pero que la continua repetición lleva al mantenimiento de la postura de forma prolongada. Las crisis pueden involucrar la musculatura de la cara, la musculatura axial y la proximal de las extremidades. La fisiopatología es desconocida, pero se cree que están involucradas estructuras corticales frontales, talámicas y troncoencefálicas. Puede durar hasta días o incluso semanas. Es de difícil tratamiento con FAC y se han descrito casos en los que algunas BZD o incluso el VPA lo podrían empeorar (64), especialmente en epilepsias generalizadas. Aunque es una entidad infrecuente, lo solemos encontrar asociado a encefalopatías epilépticas como el síndrome de Otahara o el síndrome de Lennox Gastaut.

2.3.2 Estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico sin síntomas motores prominentes

2.3.2.1 Estado epiléptico no convulsivo con coma

El EENC con coma habitualmente ocurre en pacientes con una lesión cerebral aguda, encefalopatía hipóxico-anóxica, alteraciones sistémicas agudas (tóxico-metabólicas) o exacerbaciones de procesos neurológicos crónicos preexistentes que, solo en un pequeño porcentaje incluyen epilepsia (65). Las causas más frecuentes son las enfermedades cerebrovasculares y la anoxia (66,67). Otras causas frecuentes son la hemorragia intracerebral y/o subaracnoidea el traumatismo craneal severo y la encefalitis. Se ha estimado que aproximadamente el

6% del total de episodios de EE corresponden a esta condición, según estudios recientes retrospectivos, tanto con la clasificación previa como con la actual (68). Es una entidad con una elevada morbilidad, con una tasa de mortalidad entre el 14% y el 61% y requiere un tratamiento adecuado y precoz.

También se incluye en este apartado el EE sutil, término acuñado por Treiman (69). Tras un EEC evidente, especialmente en aquellos insuficientemente tratados, puede haber una evolución hasta llegar a una fase de disociación clínica y eléctrica, lo que conocemos como EE sutil. Nos encontramos ante un paciente sin recuperación del nivel de conciencia que ha dejado de presentar síntomas motores prominentes, aunque pueden persistir manifestaciones clínicas mínimas como nistagmo, clonías o mioclonías focales leves tanto faciales como en extremidades con patrones ictales en el EEG, ver Figura 9.

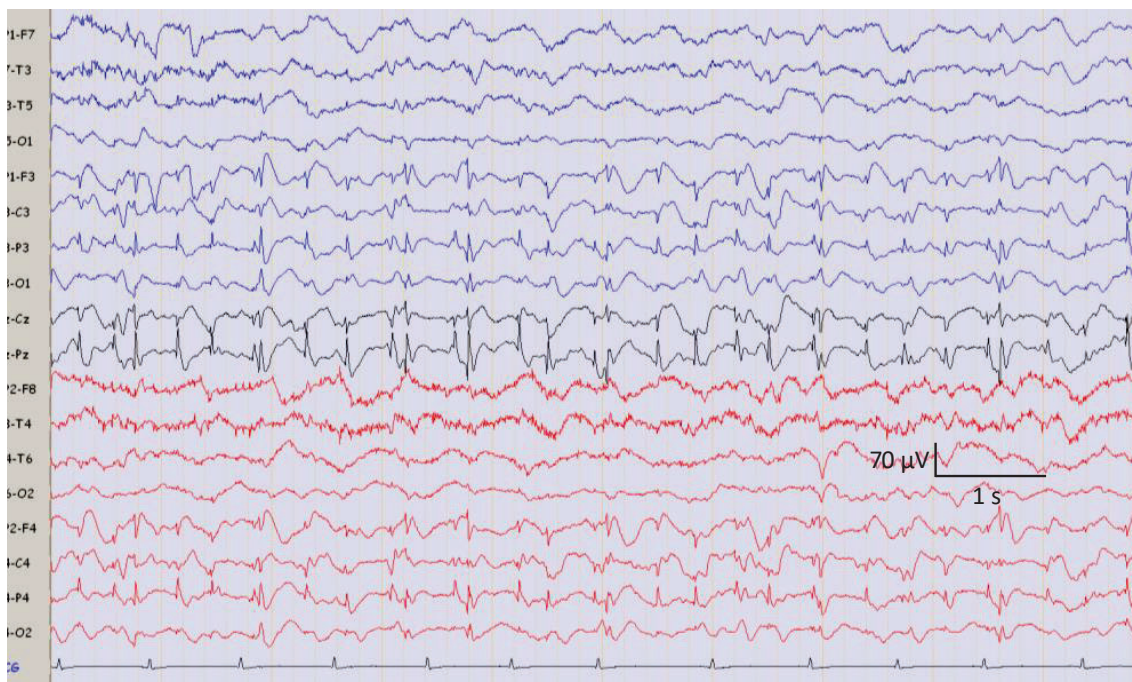


Figura 9. Paciente con parada cardiorrespiratoria y recuperación tras maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.

EEG montaje bipolar, calibración 1 s y 70 µV, que muestra descargas epileptiformes > 2.5 Hz.

Tras una CE aislada o cualquier tipo de EE es importante seguir al paciente y controlarlo hasta la recuperación completa del estado de conciencia ya que podríamos estar ante un EENC. La actividad epileptiforme en el EEG ha sido actualmente agrupada y definida en los que se han denominado Criterios diagnósticos de Salzburg para el diagnóstico electroencefalográfico del EENC. Basándonos en estos criterios, en relación con el EEG, podemos realizar diagnóstico definitivo o posible (48,70,71). En algunos casos nos encontraremos que la ausencia de un patrón de EEG característico no nos permitirá descartar el diagnóstico de EE. En estas situaciones otras técnicas diagnósticas son de especial interés para confirmar o excluir el diagnóstico de EENC.

2.3.2.2 Estado epiléptico no convulsivo sin coma

2.3.2.2.1 *Estado epiléptico no convulsivo generalizado: ausencias típicas, atípicas, ausencias mioclónicas*

Lo encontramos habitualmente en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia generalizada. Las ausencias típicas en pacientes con epilepsia generalizada idiopática y las ausencias atípicas en pacientes con epilepsia criptogénica secundariamente generalizada como el síndrome de Lennox Gastaut.

El EENC de ausencias típicas es también conocido como *status de petit mal*. Lo encontramos de forma característica en pacientes diagnosticados de epilepsia generalizada idiopática. Puede durar de horas a días con alteración variable del estado mental que puede oscilar entre ligera inatención, confusión y, en extremos más graves, puede llegar al mutismo. Aproximadamente el 50% pueden presentar síntomas motores como parpadeo rítmico, clonías faciales, mandibulares, de las extremidades o atonía. La sintomatología puede iniciar o finalizar espontáneamente o con una crisis tónico-clónica bilateral. Suelen precipitarse por factores como la menstruación, la retirada o uso inadecuado de medicación, hipoglucemia, hiperventilación, estimulación lumínica o privación de sueño, entre otras causas (72,73).

El EENC de ausencias atípicas también es una entidad poco frecuente. Ocurre típicamente en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut, pero también en otras entidades como encefalopatías epilépticas, el síndrome de Doose o en la epilepsia asociada al cromosoma 20 en anillo. El inicio y final no son tan claros como en el de las ausencias típicas, presentando un cambio gradual en el comportamiento en comparación con la situación basal, lo que a veces dificulta su diagnóstico. Pueden acompañarse de crisis tónicas, atónicas y mioclónicas. Se suelen presentar antes de la adolescencia y en comparación con las ausencias típicas suelen ser más frecuentes y prolongadas (74).

Se han descrito EENC de ausencia *de novo* en pacientes adultos con daño cerebral agudo, alteraciones metabólicas, fármacos e incluso supresión brusca de BZD tras años de tratamiento crónico (72). Clínicamente se presenta con episodios de confusión y a veces clonías faciales e incontinencia de esfínteres, la respuesta a BZD es notable (73).

2.3.2.2.2 Estado epiléptico no convulsivo focal

2.3.2.2.2.1 Estado epiléptico no convulsivo focal sin alteración del nivel de conciencia

En la última revisión de la ILAE vuelve a aparecer como un tipo de EEF sin síntomas motores prominentes. Es una manifestación rara y posiblemente infradiagnosticada de la epilepsia focal. Los síntomas pueden ser oscilantes durante horas y son subjetivos abarcando un amplio espectro: sensitivos, visuales, autonómicos, olfatorios, gustativos, emocionales, psíquicos o auditivos. Se cree que puede estar infradiagnosticado, especialmente en aquellos pacientes sin diagnóstico de epilepsia previo.

2.3.2.2.2.2 Estado epiléptico no convulsivo afásico

Es un tipo de EENC que presenta una elevada mortalidad, principalmente debido al retraso en el diagnóstico en la mayoría de los pacientes y porque afecta

preferentemente a ancianos. Es una entidad infrecuente, se produce especialmente en ancianos y asociada a epilepsia vascular. Al igual que en otros tipos de EE en los que la clínica se caracteriza por signos negativos, se requiere una prueba complementaria para su diagnóstico. Dado que el foco epiléptico es pequeño, puede no registrarse actividad ictal en el EEG con electrodos de superficie (75,76). Por lo tanto, en este tipo de EE, las exploraciones de neuroimagen pueden llegar a ser más sensibles que el EEG para su diagnóstico (77), ver Figura 10.

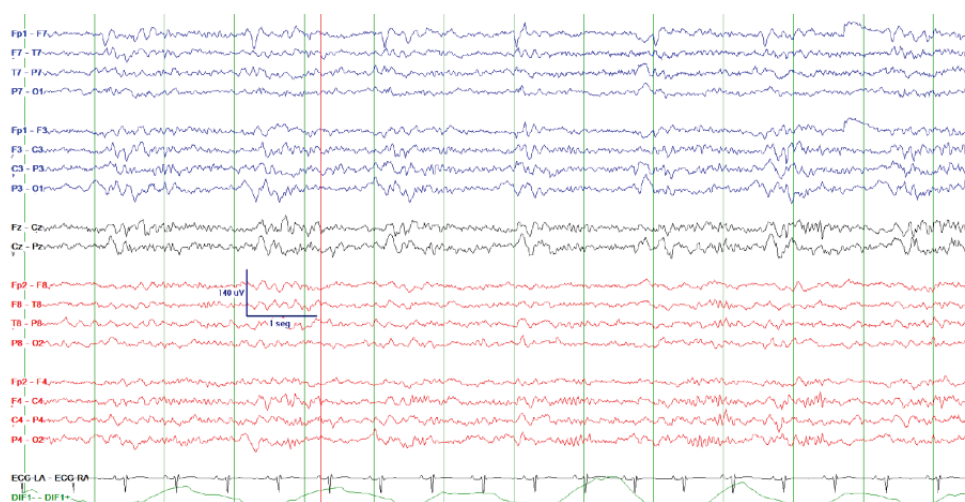


Figura 10. Registro EEG en paciente con afasia.

EEG montaje bipolar, calibración 1 s y 140 μ V, registro de sueño con ritmo alfa posterior a 12 Hz y descargas periódicas lateralizadas a < 1 Hz hemisféricas izquierdas.

2.3.2.2.2.3 *Estado epiléptico no convulsivo focal con alteración del nivel de conciencia*

El EENC con alteración del nivel de conciencia es el que previamente se conocía como estado epiléptico parcial complejo o uno de los tipos del EENC *proper* (47,67,78). Se define como una alteración mantenida, bien sea en la esfera mental y/o del comportamiento, en relación con el estado basal del paciente en

ausencia de signos motores evidentes y acompañado de una actividad epileptiforme en el EEG durante más de 10 minutos (13). La alteración de conciencia puede ir desde inatención leve, prácticamente imperceptible, hasta confusión o estupor.

Alrededor de un 25% de todos los episodios de EE son no convulsivos o sin síntomas motores prominentes y un 10% EENC focal con alteración del nivel de conciencia (68), lo que supone un 44% de todos los episodios de EENC. En concordancia con estos datos, encontramos que según otras series el EENC focal con alteración del nivel de conciencia puede alcanzar hasta el 53% (67) de todos los EENC, es más frecuente en mayores de 65 años y pueden ser la evolución de un EEC. Según Fernández-Torre et al., hasta un 88% tienen una neuroimagen patológica y el 65% tienen antecedente de epilepsia.

2.4 ICTAL INTERICTAL CONTINUUM

El IIC es un término estrictamente eléctrico, no es un diagnóstico por sí mismo. Se refiere a situaciones en las que no hay un cambio claro entre los estados ictal e interictal. Se equipara a crisis eléctrica posible o EE eléctrico posible. En pacientes críticos con daño cerebral, el EEG puede evolucionar de un patrón ictal a uno interictal, o viceversa. Estos patrones pueden estar relacionados con la alteración del nivel de conciencia del paciente y el daño neuronal secundario que podría experimentar. Nos debería hacer prestar especial atención por la potencialidad de ser o evolucionar a un patrón ictal con las consecuencias que eso implicaría en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

En la última revisión de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (ACNS) se describen varios patrones sugestivos, ver Figura 11. Si ante cualquier patrón compatible con IIC administramos un FAC por vía parenteral y se observa una mejoría en el registro de EEG y/o mejoría clínica pasaremos a estar ante un diagnóstico de EENC posible o definitivo respectivamente (12).

Estudios recientes proponen una evaluación multimodal para ayudar en el diagnóstico más preciso en la fase aguda de estos pacientes y así iniciar el tratamiento adecuado de forma precoz. Por lo que pacientes seleccionados con registros de EEG no epileptiformes podrían beneficiarse de completar el estudio con exploraciones de neuroimagen funcional (79–81).



Figura 11. Registro EEG de un patrón incluido en el *ictal interictal continuum*.

EEG, montaje bipolar, calibración: 1 s, 70 µV con descargas lateralizadas periódicas a 0.7 Hz + actividad rápida.

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1 Diagnóstico clínico

El EEC, aunque es el más grave de todos, también es el más fácilmente identificable por su sintomatología. Sin embargo, puede evolucionar a un EE sutil o a un EENC, y es entonces cuando, si nos encontramos desde el inicio ante alguna de estas situaciones, el diagnóstico se complica, lo que retrasa tanto el diagnóstico como el inicio del tratamiento.

Uno de los factores pronósticos más relevantes en un episodio de EE es su duración y etiología, y esto depende, en mayor o menor medida, del inicio del tratamiento adecuado y de la rapidez de su instauración, que, a su vez, vendrá determinada, entre otras cosas, por la sospecha clínica y su diagnóstico.

Según la ILAE (13), dependiendo del tipo de EE ante el que nos encontremos, el tratamiento debería instaurarse no más tarde de los primeros 5-15 minutos desde el inicio del episodio. Para ello, es imprescindible una alta sospecha clínica, ya en el ámbito prehospitalario. Actualmente, disponemos de varias escalas que son herramientas valiosas para reducir el tiempo hasta el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Analíticamente también tenemos datos precoces que nos pueden apoyar al diagnóstico de CE o EE como son la presencia de leucocitosis con neutrofilia, la elevación de creatina cinasa o la hipoxemia (82-84).

En cuanto a biomarcadores se ha demostrado la presencia de niveles elevados de enolasa neuronal específica en pacientes en EE que traduce el daño neuronal y más recientemente otros marcadores en investigación como la proteína S100-B (daño en la astrogliá) o la progranulina (evidencia la activación de la microgliá), la IL-6 o la IL-1 β entre otros (85,86).

2.5.1.1 Escala ADAN

La describieron el grupo de Requena et al. (87) para facilitar la detección de los pacientes que pueden estar en riesgo de padecer un EE, especialmente, en el ámbito extrahospitalario. Los autores seleccionaron las variables según criterios clínicos y estadísticos: lenguaje anormal, desviación ocular, automatismos y número de crisis (ADAN). Todas ellas se asociaron de forma estadísticamente significativa con el hecho de estar en EE frente a no estarlo, ver Tabla 4. Según la puntuación obtenida se estratifica en tres grupos: 0-1 bajo riesgo, 2 riesgo moderado y >2 riesgo elevado. A su vez, una puntuación >1 predice la presencia de EE con una especificidad y sensibilidad >95% y un valor predictivo positivo (VPP) >85% y un valor predictivo negativo (VPN) >98%. Es una herramienta que nos ayuda a estar alerta ante la sospecha de EE de una forma precoz y así, activar los recursos necesarios para completar el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado.

Tabla 4. Escala ADAN

Síntoma		Puntuación
Lenguaje Anormal	No	0
	Sí	1
Desviación ocular	No	0
	Sí	1
Automatismos	No	0
	Sí	1
Número de crisis	0-1	0
	2	1
	>2	2
Total		0-5

Adaptada de *The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus*, por M. Requena et al., 2019, Eur J Neurol (87).

2.5.1.2 Escala STESS y mSTESS

Rossetti et al., en 2008, desarrollaron la escala pronóstica STESS, por sus siglas en inglés *Status Epilepticus Severity Score*, que ayuda a identificar pacientes con elevada probabilidad de sobrevivir al episodio de EE. Se desarrolló para aplicar en el momento del diagnóstico, previo al inicio del tratamiento y como herramienta que nos ayude a la implementación del mismo. Las variables evaluadas son la historia previa de CE, la edad, el tipo de crisis y la alteración del nivel de conciencia, ver Tabla 5. Los autores se plantean la posibilidad de administrar un tratamiento más agresivo de inicio en los pacientes con mejor pronóstico en base a la puntuación obtenida en la STESS (88). La puntuación total oscila entre 0-6 y diferencian dos grupos, 0-2 con un pronóstico favorable y 3-6 con pronóstico desfavorable.

Tabla 5. Escala STESS, *Status Epilepticus Severity Score*

Variable		Puntuación
Nivel de conciencia	Alerta o somnolencia/ confusión	0
	Estupor o coma	1
Peor tipo de crisis	Ausencia, Mioclonía, Focal	0
	Tónico-clónica bilateral	1
	EENC en coma	2
Edad	< 65 años	0
	≥65 años	2
Historia previa de epilepsia	Sí	0
	No o desconocida	1
Total		0-6

Adaptada de *Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy*, por A.O. Rossetti et al., 2008, J Neurol (88). EENC: estado epiléptico no convulsivo.

Posteriormente González-Cuevas et al, propusieron una modificación de la STESS ajustando la variable edad en pacientes mayores o menores de 70 años (en la STESS es de 65 años) y añadiendo la puntuación en la escala de Rankin

modificada (mRS) para obtener la escala STESS modificada (mSTESS). La escala tiene una puntuación que varía de 0-8, ver Tabla 6. Esta modificación permite predecir mejor la mortalidad con puntuaciones ≥ 4 en mSTESS (VPP del 87% y VPN del 58.3% frente al 32% de la STESS ≥ 3) y, además, detectar a los pacientes con riesgo muy bajo de muerte si mSTESS ≤ 2 (89).

Tabla 6. Escala STESS modificada, mSTESS.

Síntomas		Puntuación
Nivel de conciencia	Alerta o somnolencia/confusión	0
	Estupor o coma	1
Tipo de crisis	Focal sin alteración del nivel de conciencia	0
	Focal con alteración conciencia, mioclónica, ausencia	1
	Tónico-clónica bilateral o EENC en coma	2
Edad	< 70 años	0
	≥ 70 años	2
Historia previa de epilepsia	Sí	0
	No o desconocida	1
Escala mRS	0 (sin discapacidad)	0
	1-3 (discapacidad leve-moderada)	1
	≥ 4 (discapacidad moderada-severa)	2
Total		0-8

Adaptada de *A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults*, por M. González-Cuevas et al., 2016, Eur J Neurol (89). EENC: estado epiléptico no convulsivo; mRS: escala Rankin modificada.

2.5.2 Diagnóstico etiológico

La etiología es el segundo de los cuatro ejes para la clasificación del EE. Se divide principalmente en dos grupos: conocida o sintomática y desconocida o criptogénica. El grupo de etiología sintomática, a su vez, la podemos dividir en sintomática aguda, sintomática remota y sintomática progresiva (78).

Para un correcto diagnóstico etiológico, uno de los pilares fundamentales es realizar una anamnesis detallada incluyendo antecedente de epilepsia y cumplimiento terapéutico, además de otras enfermedades sistémicas o neurológicas, tratamiento y consumo de tóxicos, focalidad neurológica previa, fiebre u otros síntomas sistémicos.

En cuanto a pruebas analíticas, de forma urgente, es imprescindible valorar la glucemia, electrolitos, función renal, función hepática, tóxicos y gasometría. La presencia de fiebre, sospecha de infección del SNC o inmunosupresión nos obligará a realizar una punción lumbar urgente, de forma preferente tras la neuroimagen. El estudio del líquido cefalorraquídeo también será de utilidad cuando haya sospecha de etiología autoinmune. Se ampliarán los estudios analíticos de forma individualizada con otros marcadores de alteraciones metabólicas, serologías, estudio de autoinmunidad, anticuerpos contra antígenos de la superficie neuronal y anticuerpos onconeuronales o pruebas genéticas.

La neuroimagen, especialmente la estructural, nos puede orientar a realizar el diagnóstico etiológico, pero será detallada en un apartado específico.

Según varios estudios epidemiológicos (19,90) realizados hasta la fecha las causas más frecuentes de EE se podrían dividir en agudas y remotas. Entre las agudas encontramos la anoxia, hipoxia, patología cerebrovascular, hemorragia cerebral, lesiones tumorales cerebrales benignas y malignas, infecciones sistémicas, infecciones del SNC como meningitis bacterianas, encefalitis víricas, tuberculosis, toxoplasmosis cerebral y neurocisticercosis, causas metabólicas (alteración electrolítica, de la glucemia, acidosis entre otras), dosis bajas de FAC o retirada de tratamiento, consumo de alcohol u otros tóxicos o traumatismo craneoencefálico grave. Y entre las causas remotas, encontramos cualquier daño previo del SNC como patología cerebral vascular, infecciones del SNC, patología congénita, traumatismo, hemorragia o tumores, ver Tabla 7.

De todas ellas, la causa más frecuente en varios estudios son las dosis bajas de FAC en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia (91,92), que bien puede ser por mala adherencia o por una prescripción inadecuada. Cabe remarcar que tiene buen pronóstico, con una mortalidad alrededor del 4%. En general, la causa más frecuente son las sintomáticas agudas, que supone más del 50% de los episodios de EE, entre ellas, la más frecuente es el ictus (92).

Tabla 7. Causas comunes de estado epiléptico

Mal cumplimiento terapéutico en epilepsia conocida

Patología cerebrovascular

Hemorragia intracerebral o subaracnoidea

Anoxia-hipoxia

Intoxicación/privación alcohólica

Tóxicos

Alteraciones metabólicas

Infecciones sistémicas o sistema nervioso central

Traumatismo craneoencefálico grave

Tumores intracraneales

Adaptada de *A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia*, por R. DeLorenzo et al., 1996, *Neurology* (19) y de *Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology*, por E. Johnson et al., 2000, *Semin Neurol* (93).

Tan et al. (94) describieron las causas menos frecuentes de EE, que suponen <1% de las causas de todos los EE. Y las clasificaron en 6 categorías: inmuno-mediadas, alteraciones mitocondriales, infecciones, enfermedades genéticas, fármacos y toxinas y por último otras casusas en la que predominantemente se reportan otras enfermedades y secundario a iatrogenia, que se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Causas infrecuentes de estado epiléptico.**Inmunomediadas**

Encefalitis paraneoplásicas, encefalopatía de Hashimoto, encefalitis asociada a anti-NMDA, antiVGKC, antiGAD o seronegativas, encefalitis de Rasmussen, lupus con afectación cerebral, enfermedad de Still del adulto, síndrome Goodpasture, púrpura trombótica trombocitopénica

Mitocondriales

Enfermedad de Alpers, MELAS, MERRF, NARP, MSCAE, síndrome de Leigh

Infecciosas**Bacterianas**

Bartonella henselae, neurosífilis, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Orientia tsutsugamushi*, shigelosis, *Chlamydia psittaci*

Víricas

VIH e infecciones relacionadas, arbovirus, virus JC, parvovirus B19, encefalitis por varicela, sarampión o rubeola, panencefalitis esclerosante subaguda, VRS, polioencefalomielitis

Otros

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, paracoccidiodomicosis, paragonimiasis, mucormicosis

Genéticas**Alteraciones cromosómicas**

Cromosoma 20 en anillo, síndrome Angelman, síndrome X frágil

Errores congénitos del metabolismo

Porfiria, enfermedad de Menkes, enfermedad de Wilson, adrenoleucodistrofia

Malformaciones del desarrollo cortical

Displasias focales corticales, polimicrogiria, heterotopia, esquisencefalia, hemimegalencefalia

Síndromes neurocutáneos

Síndrome Sturge Weber, esclerosis tuberosa

Otras

Síndrome de Dravet, migraña hemipléjica familiar, epilepsias mioclónicas progresivas, CADASIL

Fármacos y toxinas

Anticrisis, antibióticos, antivirales, antidepresivos, antipsicóticos, quimioterápicos, medios de contraste, toxinas y otros fármacos

Otras causas**Yatrogénicas**

Terapia electroconvulsiva, lobectomía temporal, inserción de electrodos intracraneales, drenaje ventriculoperitoneal, transfusión sanguínea

Otras enfermedades sistémicas

Esclerosis múltiple, PRES, síndrome neuroléptico maligno, enfermedad tiroidea, colitis ulcerosa, Behçet, déficit de cobalaminas

Adaptada de *The uncommon causes of status epilepticus- A Systematic Review*, por Tan et al., 2010, *Epilepsy Research* (94).

2.5.3 Diagnóstico EEG

El diagnóstico del EE con síntomas motores prominentes es clínico, y el EEG en estos pacientes nos ayudará a confirmar el diagnóstico. Mientras que el diagnóstico del EENC o sin síntomas motores prominentes se basa en hallazgos electroclínicos, es decir, requiere de sospecha clínica y un EEG compatible.

A día de hoy, tener un EEG compatible significa que cumple con los criterios diagnósticos establecidos por los criterios de Salzburg para el EENC, desarrollados por primera vez en 2013 (95). Según estos criterios un EEG puede ser informado como: EENC definido, EENC posible o registro no compatible con EENC.

En 2015 se propuso una modificación de los criterios de Salzburg para el EENC (70) en base al consenso de la ACNS de 2012 sobre la nomenclatura utilizada en el EEG en pacientes críticos que recientemente se ha refinado con la nueva versión del consenso de la ACNS de 2021(12). El objetivo de su creación fue proponer una terminología unificada para el diagnóstico del EENC por EEG.

El diagnóstico del EENC no es sencillo, el diagnóstico diferencial que se plantea es amplio y el EEG muestra patrones muy heterogéneos e inespecíficos, que en ocasiones los podemos encontrar en otras patologías. Con los criterios de Salzburg se pretende unificar la terminología y la definición de patrones ictales e interictales. Se había reportado una concordancia interobservador en la lectura del EEG solo moderada que, añadido a los múltiples cambios en las definiciones clínica y electroencefalográfica para el EENC, aumenta la dificultad diagnóstica. Al utilizarlos para el diagnóstico del EENC se ha reportado una elevada concordancia interobservador, >0.8 (48), que no existía previamente. En la validación de los criterios de Salzburg para el diagnóstico del EENC se reportó una sensibilidad del 97.7%, una especificidad del 89.6%, una exactitud del 92.5%, un VPP del 84% y un VPN del 98.6% (48).

Partiendo que nos encontramos ante un paciente con sospecha clínica de EENC y sin encefalopatía epiléptica conocida previamente:

- Un EEG será diagnosticado como EENC definido si:
 - Presenta descargas epileptiformes a $>2.5\text{Hz}$ (se entiende como descargas epileptiformes la presencia de puntas, polipuntas u ondas agudas)
 - Presenta descargas epileptiformes a $\leq 2.5\text{ Hz}$ y además una evolución típica espaciotemporal, fenómenos clínicos sutiles sugestivos de origen epiléptico (clonías periorales, periorbitales o en extremidades) o presenta respuesta clínica y eléctrica tras la administración de FAC intravenoso (iv).
- Un EEG será diagnosticado como EENC posible si presenta descargas epileptiformes a $<2.5\text{ Hz}$ o actividad delta rítmica continua a $> 0.5\text{ Hz}$ y, además:
 - Tras la administración de FAC iv únicamente hay respuesta eléctrica pero no clínica o
 - Hay fluctuación sin evolución.

Un EEG no será compatible con EENC si no cumple ninguno de los criterios previamente descritos.

Se entiende como evolución espaciotemporal la presencia de un inicio con incremento de voltaje o cambio de frecuencia, la presencia de cambios en el patrón, bien sea en frecuencia o localización, o un final con decremento de voltaje o cambio de frecuencia. Según la ACNS (12), se define evolución como al menos dos cambios secuenciales en la misma categoría: morfología, frecuencia o localización y que deberán persistir un mínimo de tres ciclos. En frecuencia se define como al menos dos cambios consecutivos en la misma dirección de al menos 0.5 Hz . En localización se refiere a la propagación secuencial a dos electrodos diferentes del sistema 10-20.

La ACNS define como fluctuación al menos tres cambios con una separación máxima de un minuto entre ellos en morfología, en frecuencia (con una frecuencia mínima de 0.5 Hz) o en localización pero que no cumplan criterios de evolución.

Se entiende como respuesta a FAC iv si tras su administración (71):

- en un patrón continuo IIC se produce el cese de la actividad eléctrica durante ≥ 1 minuto de forma continuada o
- en un patrón donde el IIC es discontinuo, pero con una prevalencia del 60%, se produce la desaparición total del patrón IIC durante ≥ 3 veces el tiempo que dura el intervalo del patrón IIC más largo de forma espontánea, que como mínimo tendrá que ser de 1 minuto de forma continuada.

En la Figura 12 se representan de forma esquemática los criterios de Salzburg para el diagnóstico del EENC en pacientes con sospecha clínica sin encefalopatía epiléptica conocida.

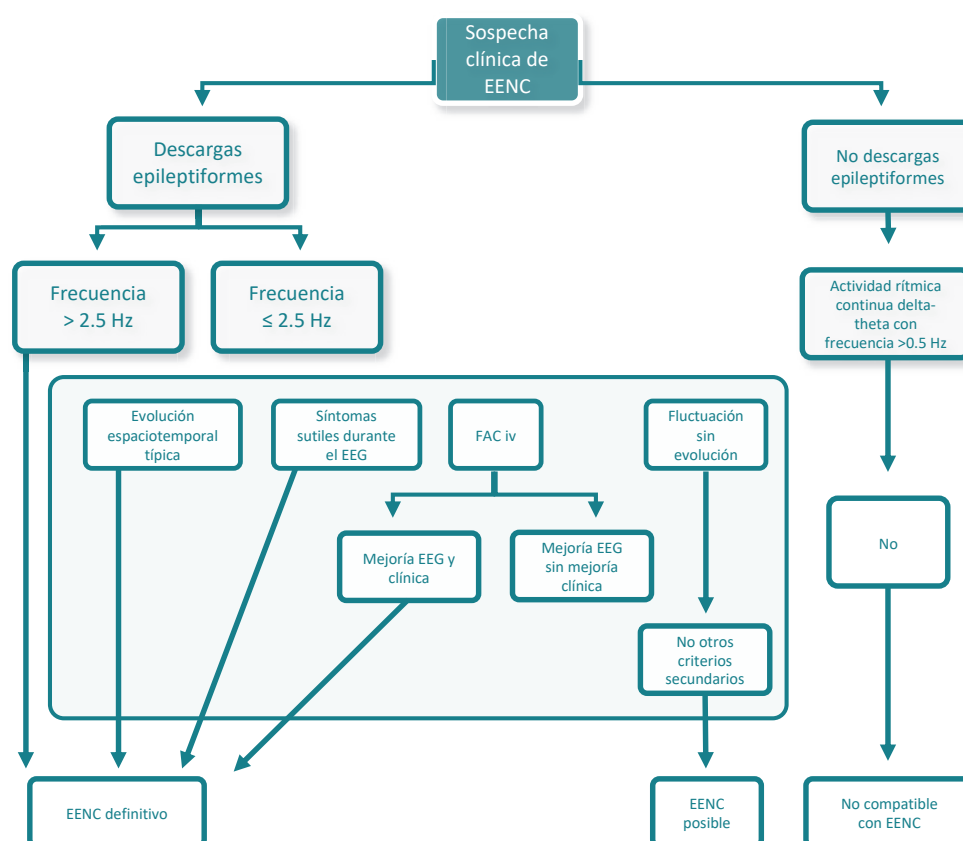


Figura 12. Criterios de Salzburg para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo por EEG.

Adaptada de Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study, por M. Leitinger et al., 2016, Lancet Neurology (48).

EENC: estado epiléptico no convulsivo; EEG: electroencefalograma; FAC: fármaco anticrisis; iv: intravenoso

Los criterios de Salzburg evalúan el patrón, la morfología, la localización, las características relacionadas con el tiempo (prevalencia, frecuencia, duración, inicio y dinámica), la modulación (espontáneo vs inducido por estímulos), la semiología y los efectos de la medicación en el registro y se tiene en cuenta el registro basal del paciente. Según la ACNS se define EE eléctrico o electroclínico cuando hay crisis eléctricas y/o clínicas durante ≥ 10 minutos continuados (tal como se define por la ILAE) o, si las crisis no duran 10 minutos seguidos, pero si son repetidas en el tiempo, deben presentarse durante $\geq 20\%$ por cada 60 minutos registrados, es decir 12 minutos cada hora. El diagnóstico de EE posible también se diagnostica en base a estos tiempos (12). Ver Figura 13.

A pesar de utilizar los criterios de Salzburg, algunos tipos de EENC focales como el EE afásico u otros en los que el foco está en regiones cerebrales basales o mediales, y presumiblemente afectan áreas muy pequeñas, el EEG de superficie puede presentar hallazgos que no son compatibles con el diagnóstico de EENC, por lo que necesitaremos apoyarnos en otras pruebas diagnósticas como la neuroimagen, que detallaremos en el próximo apartado. También puede ser útil realizar otras pruebas diagnósticas en pacientes con una alta sospecha clínica de EENC, incluso si el EEG, según los criterios de Salzburg solo nos sugiere un diagnóstico probable o incluso aquellos que presentan registros no compatibles.

Estos criterios se han desarrollado mediante el análisis de registros EEG de 30 minutos. Se ha observado que los registros de EEG de 30-60 minutos tienen una sensibilidad del 45-58% en la detección de CE no convulsivas, mientras que los registros de EEG continuo (cEEG) de 24-48 horas tienen una sensibilidad del 80-95% para la detección de CE en paciente crítico (96).

En 2015, la ACNS publicó el consenso sobre la realización del cEEG en pacientes críticos (97). Se recomienda su realización para el diagnóstico de CE o EE sin síntomas motores prominentes y otros fenómenos paroxísticos en pacientes con alteración del nivel de conciencia persistente tras un EEC o cualquier otro tipo de CE, daño cerebral supratentorial agudo con alteración del nivel de conciencia,

alteraciones fluctuantes inexplicables del nivel de conciencia sin lesión cerebral conocida, determinados patrones en el EEG de rutina como las descargas periódicas generalizadas (GPD), lateralizadas (PLD) o bilaterales independientes (BIPD), el hecho de precisar un tratamiento farmacológico específico que aumente el riesgo de CE o la presencia de eventos clínicos paroxísticos.



Figura 13. Paciente con clonías en hemiparesis izquierda sin alteración del nivel de conciencia.

EEG montaje bipolar longitudinal, calibración: 1 s, 70 μ V. Crisis electroclínica hemisférica derecha en forma de actividad delta rítmica derecha máxima en canales F8-T4 y T4-T6 a 1.5 Hz y brotes EMG (flecha) en electrodos Fp1-F7 y F7-T3. Cumple criterios de estado epiléptico según los criterios de Salzburg.

Se realizó un ensayo aleatorizado en pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI) con alteración del nivel de conciencia de cualquier etiología con puntuación en la escala de Glasgow ≤ 11 sin crisis recientes (>36 horas) ni EE (>96 h). Se aleatorizaron de forma consecutiva en cEEG de entre 30-48h seguidas y EEG repetidos de 20-30 minutos. Se observó que en estos pacientes el cEEG detectó mayor número de patrones críticos e intercríticos que el EEG repetido (98).

Se ha desarrollado y validado la escala 2HELPS2B (99,100) como una herramienta útil para estratificar el riesgo que tiene un paciente crítico de sufrir una CE en las siguientes 72 horas. Valora el registro del cEEG (mínimo 6 horas) y el antecedente de CE para así establecer el riesgo de presentar nuevas crisis. Las puntuaciones varían entre 0-7, siendo el riesgo de crisis con una puntuación de 0 (aquellos que no han tenido CE ni tienen alteraciones específicas en el EEG) del 5%, con una puntuación de 4 del 50% y un riesgo $\geq 88\%$ con 5 puntos o más. Con estos datos se pretende poder elegir de forma más precisa los pacientes que más se podrían beneficiar de un cEEG y su duración mínima. En pacientes con una puntuación de 0 se recomienda un registro cEEG de 1 hora, con puntuación de 1 el registro recomendado es de 12 horas y con puntuaciones ≥ 2 la duración del cEEG debería ser mínimo de 24 horas. Ver Tabla 9.

Tabla 9. Escala 2HELPS2B para la predicción de crisis eléctricas durante el cribado inicial por EEG.

1 punto si: 2H: frecuencia >2Hz E: descargas epileptiformes independientes aisladas L: patrones lateralizados o rítmicos P: características Plus. S: antecedente de crisis epiléptica o epilepsia.	Puntuación en el EEG de screening	Predicción de riesgo de crisis
2 puntos si: 2B: Descargas ictales rítmicas breves (<10 segundos, no se considera crisis electrográfica definitiva)	0	<5%
	1	12%
	2	27%
	3	50%
	4	73%
	5+	88%

Adaptada de *Association of an Electroencephalography-Based Risk Score With Seizure Probability in Hospitalized Patients*, por A.F. Struck, 2017, JAMA Neurology (99).

2.5.4 Diagnóstico por neuroimagen

El estudio de imagen es crucial en el manejo de pacientes con CE y EE. Distinguimos entre imagen estructural, como la tomografía computarizada (TC) simple y la resonancia magnética (RM), que son de gran valor para el diagnóstico etiológico. La TC simple es la exploración más accesible y rápida, incluso desde el servicio de urgencias. Tanto en pacientes con CE *de novo* como con EE nos puede ayudar a diagnosticar o descartar procesos que requieran un tratamiento específico urgente.

Y, por otro lado, tenemos la imagen funcional, como son algunas secuencias de la RM, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Estas últimas proporcionan información valiosa sobre las anomalías en el metabolismo y la perfusión cerebral, ver Tabla 10. Nos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico en casos ambiguos,

evaluar la respuesta al tratamiento y aportar datos sobre el pronóstico. También puede revelar información significativa sobre los cambios que provoca el propio EE previo al establecimiento de lesiones estructurales permanentes.

Tabla 10. Comparativa de diferentes pruebas de neuroimagen en el estado epiléptico.

	TC perfusión	RM	PET	SPECT
Disponibilidad (según centro)	24 horas	Horario laboral	Horario laboral	Horario laboral
Riesgos	Insuficiencia renal, alergia contraste, embarazo	Alergia al contraste, no es necesario si ASL	Embarazo	Embarazo
Valora	Perfusión	Alteraciones estructurales, edema, perfusión	Metabolismo	Perfusión
Sensibilidad	79% (101)	100% si difusión y perfusión o 73% si difusión y FLAIR (102)	80% (103)	80.5% †
Especificidad	90% (101)	80% si perfusión (102)	100% (103)	89% †

† Datos obtenidos de nuestro estudio.

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; ASL: *arterial spin labeling*; FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*.

En la literatura actual no existen estudios aleatorizados de neuroimagen que ofrezcan evidencia de alta calidad para el diagnóstico de epilepsia o EE. La mayoría de los estudios disponibles comparan técnicas de neuroimagen con otras técnicas diagnósticas consideradas de referencia y, en el caso del EE suelen ser series de casos muy heterogéneas con recogida de datos de forma retrospectiva.

Existe evidencia que la actividad epiléptica provoca un aumento en la demanda metabólica en la región de corteza cerebral involucrada, lo que se acompaña de cambios hemodinámicos demostrados en estudios angiográficos (105,106). Con relación a estos cambios fisiológicos, diferentes autores han podido demostrar un aumento regional del metabolismo en pacientes con EENC mediante tomografía por emisión de positrones con 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) (77), así como una hiperperfusión regional con TC de perfusión (107), la RM en secuencias de perfusión convencionales o *arterial spin labeling* (ASL) (108) y la SPECT cerebral (109). En la Tabla 11 podemos ver un resumen de los hallazgos más característicos de las diferentes técnicas de neuroimagen con relación al EE y que describiremos a continuación.

Tabla 11. Neuroimagen y hallazgos con relación al estado epiléptico.

Imagen	Hallazgos	Significado
RM T2/FLAIR	Hiperintensidad ictal o postictal	Edema citotóxico o vasogénico
RM DWI/ADC	Restricción en la difusión ictal	Edema citotóxico
Perfusión: TC, SPECT, ASL	Hiperperfusión ictal Hipoperfusión postictal	Relación con la demanda
FDG-PET	Hipermetabolismo ictal Hipometabolismo interictal	Relación con el metabolismo celular

Adaptada de *Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus*, por R.M. Guerriero, 2019, European Journal of Epilepsy (104).

RM: resonancia magnética; FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*; DWI/ADC: *difusión weight imaging/apparent difusión coefficient*; TC: tomografía computarizada; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; ASL: *arterial spin labeling*; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa.

2.5.4.1 Tomografía computarizada de perfusión

La TC de perfusión cerebral es una herramienta crucial en los servicios de urgencias para identificar pacientes con sospecha de ictus isquémico que podrían beneficiarse de tratamientos de reperfusión en contexto del protocolo del código ictus. Esta técnica está disponible en la mayoría de los hospitales que evalúan estos pacientes. Su adquisición es muy rápida, pero hay que tener en cuenta que implica el uso de contraste y este puede ser nefrotóxico y conlleva un riesgo de reacciones alérgicas y requiere técnicas avanzadas de postprocesado.

Dependiendo del centro y del equipo utilizado, la TC de perfusión puede explorar todo el parénquima cerebral o realizar varios cortes únicamente en el territorio de la arteria cerebral media a la altura de los ganglios basales. Este último enfoque presenta una limitación significativa, ya que deja una extensa área del cerebro sin evaluar, lo que puede llevar a pasar por alto importantes anomalías de perfusión. Por ello, es esencial seleccionar adecuadamente la región de interés antes de la adquisición de la exploración para asegurar una evaluación más precisa.

Se valoran diferentes parámetros: perfusión cerebral (CBF), volumen sanguíneo cerebral (CBV), tiempo de tránsito medio (MTT) y el tiempo al pico (TTP). Se pueden ver en la Tabla 12 las características más relevantes en diferentes fases del ictus isquémico y de las CE o EE. La fase periictal, es aquella que abarca el momento ictal y la fase postictal más temprana, y muestra un aumento significativo del CBF y del CBV con una disminución del MTT en comparación con el CBF disminuido y el MTT aumentado observados en los ictus isquémicos (101,107,110–113), ver Figura 14.

Tabla 12. Hallazgos característicos en la TC de perfusión cerebral

	CBV	CBF	MTT
Penumbra en el ictus isquémico	Normal o levemente aumentado	Disminuido	Aumentado
Core en el ictus isquémico	Disminuido	Marcadamente disminuido	Aumentado
Crisis epiléptica o estado epiléptico	Normal o aumentado	Normal o aumentado	Normal o disminuido
Parálisis postictal	Normal	Normal	Normal
Estado postictal	Normal	Normal	Normal

TC: tomografía computarizada; CBV: volumen sanguíneo cerebral; CBF: perfusión cerebral; MTT: tiempo de tránsito medio.

Adaptada de *The role of CT perfusion in the evaluation of seizures, the post-ictal state, and status epilepticus* por J.J. Gugger et al., 2020, *Epilepsy Research* (110).

En algunos pacientes, la TC de perfusión ha detectado hipoperfusión focal tras una CE (112,114). Este fenómeno parece relacionado con la hipoxia cerebral observada después de la CE, especialmente en aquellos pacientes con un déficit postictal, como la parálisis de Todd. Existen datos que sugieren que la hipoperfusión resulta de la vasoconstricción arteriolar inducida por sustancias vasoactivas liberadas por las neuronas a través de vías mediadas por la ciclooxygenasa-2, como consecuencia de la actividad sináptica sostenida durante la CE (115). Es crucial comprender este mecanismo para no confundirlo con un posible evento isquémico cerebral. Se ha reportado como la hipoperfusión tras una CE podría diferenciarse de la encontrada en un ictus isquémico por no respetar un territorio vascular y respetar los ganglios basales (114).

González-Cuevas et al. (101), obtuvieron una especificidad del 90% y una sensibilidad del 79% en un estudio prospectivo que evaluó la utilidad diagnóstica de la TC de perfusión en una muestra de 19 pacientes con diagnóstico de EEF. Esta sensibilidad es similar (78%) a la obtenida por Hauf et al. (107) en su estudio retrospectivo, en el cual se evaluaron 19 pacientes que habían presentado una CE sin recuperación del nivel de conciencia posterior.

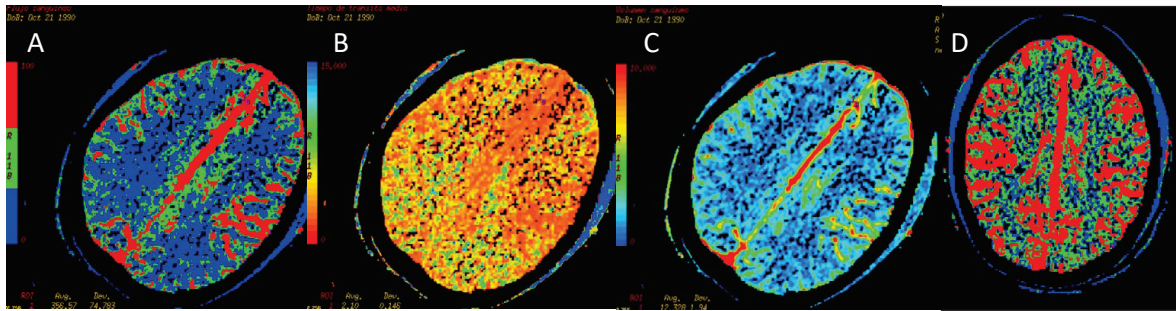


Figura 14. TC perfusión (cortes axiales) en paciente que no recupera conciencia tras una crisis tónico-clónica bilateral.

Se observa alteración en región frontotemporal izquierda A: aumento del CBF, B: disminución del MTT, C: aumento del CBV. Tras iniciar tratamiento con fármacos anticrisis y coma anestésico se consigue EEG con brote supresión y se objetiva en D: mapa de CBF normalizado. TC: tomografía computarizada; CBF: perfusión cerebral; MTT: tiempo de tránsito medio; CBV: volumen sanguíneo cerebral; EEG: electroencefalograma.

2.5.4.2 Resonancia magnética

La RM es una técnica al alcance de todos los centros hospitalarios a día de hoy, si bien es cierto que no está disponible para su realización de forma urgente en la mayoría de ellos en el contexto que nos ocupa.

Las alteraciones periictales que podemos encontrar en la RM básicamente son de tres tipos:

- Las que tienen relación con la perfusión cerebral que, en un inicio, debido a la fisiopatología del EE encontraremos una hiperperfusión cerebral destinada a mantener las elevadas demandas de oxígeno y glucosa. Se pueden valorar con técnicas de perfusión convencionales o con ASL, que mediante un pulso de radiofrecuencia marca el agua endógena en la sangre y nos permite cuantificar el flujo cerebral sin necesidad de la administración de contraste iv.

- Las que corresponden al edema citotóxico que se presentará si persiste la actividad epiléptica. Se representa como áreas con restricción en la DWI (*diffusion-weighted imaging*) y valores bajos en el ADC (*apparent difusión coefficient*).
- Las que corresponden con edema vasogénico que se representan con hiperseñal en la DWI, valores altos en el ADC e hiperintensidades en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*).

Probablemente, encontraremos uno u otro con relación a la evolución del EE y el momento de realización de la RM. En la mayoría de los casos las alteraciones en la RM son transitorias (116–118), pero también pueden ser crónicas e incluso generar daños estructurales permanentes como necrosis laminar cortical, esclerosis temporal mesial y atrofia cerebral focal (42,117–119), con el consecuente daño funcional permanente y el desarrollo de epilepsia crónica.

En pacientes con EE se considera que las secuencias de perfusión son las primeras en mostrar una hiperperfusión en la zona del foco epiléptico, mientras que se requiere más tiempo para que aparezcan alteraciones en difusión y en secuencias FLAIR. Una RM que incluya secuencias de difusión y FLAIR tiene una sensibilidad del 73% para el diagnóstico del EE, pero si además se asocian secuencias de perfusión, la sensibilidad aumenta al 100% (120). En algunos pacientes, la secuencia de perfusión puede ser patológica mientras que el resto de las secuencias son normales. Algunos autores lo relacionan con el momento de la realización de la RM y/o con la severidad del EE.

En pacientes con EE podemos encontrar hiperperfusión principalmente en el área de mayor actividad epiléptica y también en regiones a distancia que forman parte de la misma red cerebral. Son frecuentes las alteraciones en el hipocampo, el sistema límbico, el núcleo pulvinar del tálamo, los ganglios basales, el esplenio del cuerpo calloso, el cerebelo contralateral (conocido como diasquisis cerebelosa cruzada) y en la ínsula (117–119,121). En casos de EER pueden observarse alteraciones en la región subinsular, lo que se ha denominado el

signo del claustro (119,122). Todas estas alteraciones a distancia demuestran que durante el EE están implicadas también complejas redes neuronales córtico-subcorticales. Las áreas más afectadas son las que involucran zonas mesio-temporales (116).

Se ha observado, en diferentes estudios, la relación entre las alteraciones perictales en la RM y la presencia de PLD en el EEG, lo que podría estar en relación con un mayor daño neuronal y peor pronóstico (116,118).

La RM cerebral es una herramienta útil tanto en el diagnóstico del EE como en el diagnóstico de su etiología. Un protocolo de RM cerebral para EE debe incluir secuencias T2 y FLAIR, o T2 3D con cortes de 1 mm que puedan reconstruirse axial, coronal o transversalmente, secuencias de difusión, perfusión, secuencias *fast field echo*, y en algunos casos secuencias con contraste (104).

En la Figura 15 podemos ver la alteración en diferentes secuencias de RM y SPECT ictal que nos ayudan a confirmar el diagnóstico cuando el EEG no es concluyente.

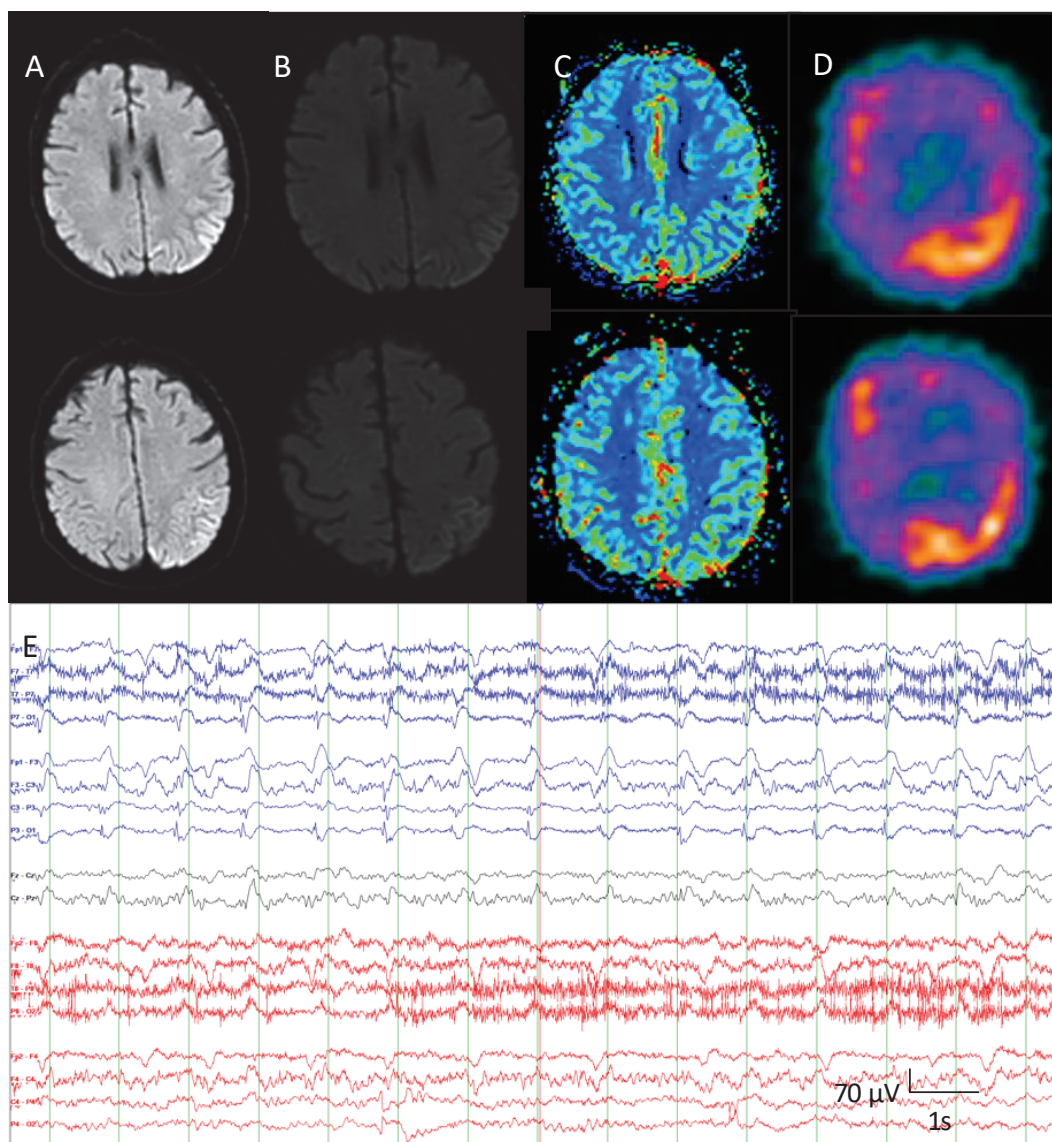


Figura 15. Paciente con afasia aguda diagnosticado de estado epiléptico afásico.

A. RM, secuencia de difusión (corte axial) donde se objetiva una hiperseñal cortical en región parieto occipital izquierda. B. RM, secuencia FLAIR (corte axial) que evidencia hiperintensidad cortical parieto occipital izquierda. C. RM, perfusión (corte axial) que evidencia un área de hiperperfusión focal en la región parieto occipital izquierda. D. SPECT (corte axial) que muestra un foco con incremento de la perfusión parietooccipital izquierdo. E. EEG, montaje bipolar, con enlentecimiento difuso de predominio izquierdo y descargas pseudo periódicas lateralizadas a 1 Hz en hemisferio izquierdo de predominio en región parietooccipital.

2.5.4.3 Tomografía computarizada por emisión de fotón único

El flujo sanguíneo cerebral regional, medido mediante SPECT cerebral de perfusión, se ha utilizado ampliamente para localizar patrones de hiperperfusión regional en la zona de inicio epiléptico durante una CE en pacientes con epilepsia farmacorresistente, habitualmente en el contexto de un estudio prequirúrgico (123).

Los radiofármacos que se utilizan para la realización de la SPECT cerebral deben cumplir varias propiedades fisiológicas: deben cruzar la barrera hematoencefálica, su extracción debe aproximarse a la unidad y ser independiente del flujo sanguíneo, de modo que su distribución inicial sea proporcional al flujo sanguíneo cerebral y, por último, deben fijarse en el cerebro y mantenerse inalterados en su distribución inicial el tiempo suficiente para obtener las imágenes tomográficas diagnósticas horas después (124,125).

En práctica clínica habitual se utilizan dos trazadores principalmente, el hexametilpropilenoamino oxima (HMPAO) marcado con tecnecio-99 metaestable (^{99m}Tc) y, actualmente con mucha menos frecuencia, el dímero de etilcisteína (ECD), también marcado con ^{99m}Tc . Ambos son compuestos lipofílicos de pequeño tamaño capaces de atravesar la barrera hematoencefálica rápidamente y fijarse dentro de la célula cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo cerebral. La captación del radiofármaco se completa en 1-2 minutos y es capaz de permanecer estable sin redistribución de los mismos a pesar de los cambios posteriores que se puedan producir en el flujo sanguíneo cerebral (125). Tras una hora de la inyección se ha estimado que permanece el 84% de la actividad inicial, a esta caída rápida del 12% le sigue una fase mucho más estable y se observa una actividad del 73% a las 24 horas de la inyección. Ello, junto con una relativamente larga semivida radiactiva del ^{99m}Tc de 6.0 horas, permite la administración del radiofármaco en fase ictal y la posterior adquisición de las imágenes, tras la estabilización clínica del paciente, sin objetivarse cambios significativos a pesar de las variaciones del flujo cerebral que puedan ocurrir

posteriormente (124,126). Este comportamiento del radiofármaco es de gran relevancia clínica ya que obtenemos una imagen fija de la perfusión cerebral de un momento muy concreto y recortado en el tiempo como es el inicio de una CE. Teniendo en cuenta el comportamiento fisiológico de los radiofármacos de perfusión cerebral, así como la experiencia adquirida del uso de la SPECT de perfusión cerebral en pacientes con CE, podemos extrapolar su uso en pacientes con EE. Para ello debemos asegurar que en el momento de la administración del radiofármaco persisten los síntomas clínicos y/o patrones en el EEG sugestivos con el diagnóstico de EE y que disponemos del tiempo suficiente para la potencial estabilización clínica del paciente antes de obtener la imagen en el SPECT.

La SPECT realizada tras una administración del radiofármaco durante la CE se considera ictal, mientras que la SPECT realizada en el estado basal del paciente, superado el periodo postcrítico, se considera SPECT interictal. La interpretación visual de la SPECT, tanto ictal como interictal, es subjetiva y puede ser ambigua debido, entre otros factores, a los relacionados con la administración tardía del radiofármaco o en la adquisición de la imagen. Se debe considerar la variabilidad normal en el flujo sanguíneo en una región concreta del cerebro para evaluar si un área aparentemente de activación puede representar la zona epileptógena (ZE) o no. Típicamente, implica ignorar áreas de activación profunda, como los ganglios basales, el tálamo, el tronco cerebral y la sustancia blanca, donde se asume que no pueden originarse crisis epilépticas (127). En la Figura 16 podemos ver las imágenes de un paciente en EENC, la SPECT ictal en la que se evidencia el foco epileptógeno y la SPECT interictal en la que se ha normalizado la perfusión cerebral y ha desaparecido la zona de hiperperfusión.

La sustracción de la SPECT ictal e interictal con posterior corrección con la RM se denomina SISCOM (123,128), esta técnica de postprocesado combina información funcional de la SPECT con información anatómica de la RM. El SISCOM presenta mayor sensibilidad y especificidad que la interpretación

visual de la SPECT ictal aislada para el diagnóstico de la ZE (129,130). Al sustraer la imagen ictal de la interictal se verá potenciada la alteración de la perfusión de la SPECT ictal con respecto al estudio interictal, que se mostrará sobre la RM del paciente, previamente corregistrada con los estudios SPECT, para obtener el correlato anatómico. La detección de áreas de hiperperfusión cerebral mediante SISCOM puede modularse usando un umbral de intensidad y volumen predefinidos. Con ello se pretende evitar la detección de áreas de activación secundarias, así como pequeñas áreas que muestren cambios significativos de perfusión debido principalmente al ruido en las imágenes de SPECT.

Además, existen diferentes técnicas de cuantificación estadística como es el software SPM (*Statistical Parametric Mapping*), de libre distribución en Internet (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Su objetivo es realizar mapas de estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés presentes en imágenes tanto de PET como SPECT y de RM funcional. Para ello se comparan estudios de sujetos individuales o de un grupo de sujetos de estudio con imágenes de referencia de una misma técnica de un grupo control. Para poder agrupar y/o comparar estudios de diferentes sujetos entre sí, estos deben someterse a un proceso de transformación geométrica y de normalización de intensidad. Para conseguirlo se seguirá por un proceso de varios pasos (131): realineado, que consiste en estimar la diferencia de posición entre distintas imágenes de un mismo sujeto y entre un sujeto y el resto del grupo de comparación; normalización espacial, que consiste en la deformación elástica (132) de las imágenes para que concuerden con un patrón anatómico estandarizado y así poder realizar un análisis vóxel a vóxel y facilitar la localización de las áreas funcionales, normalización en intensidad en aquellos estudios no cuantitativos como la PET y SPECT y por último; un filtrado espacial, que es el proceso por el cual cada vóxel se promedia con los de su alrededor, para eliminar el ruido y que se adapten a modelos de distribución normal (133). Tras estos procedimientos las imágenes están preparadas para incluirse en el estudio estadístico y así poder realizar el

análisis y la inferencia estadística (131). Se acaban obteniendo dos imágenes finales del grupo de comparación en los que se ha analizado vóxel a vóxel, una de la media aritmética y otra de la desviación estándar. Son estas imágenes finales las que se utilizan para comparar con nuestros pacientes, que también tienen que pasar por el mismo proceso de transformación para ser comparables. La comparación se realiza vóxel a vóxel y se obtiene la diferencia medida en desviaciones estándar, respecto al grupo control. Es a esta diferencia vóxel a vóxel a la que se asocia una escala de color y una intensidad predeterminada para obtener la imagen visual.

A una imagen estadística de la SPECT ictal corregistrada con la RM se la conoce con el acrónimo de STATISCOM que procede de su nombre en inglés: *Statistical Ictal SPECT Co-registered to MRI*. El STATISCOM utiliza análisis estadísticos, como el SPM, para comparar las imágenes de SPECT ictales de pacientes con epilepsia con un grupo de control de individuos sanos como ya hemos detallado previamente. Se corregistra con la RM de los pacientes para localizar los hallazgos sobre la propia anatomía del paciente, ver Figura 17. Hay estudios que demuestran que el STATISCOM es superior al SISCOM en la localización de la ZE (134,135). A diferencia del SISCOM, la imagen con la que se compara la SPECT ictal del paciente no es la suya propia interictal si no una media de una muestra más grande de SPECT basales, lo que les da mayor robustez a los resultados. Este hecho, además, es especialmente importante en pacientes en los que queremos confirmar el diagnóstico de EE, ya que no podemos esperar a tener una SPECT interictal para hacer el SISCOM. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la STATISCOM mostrará todas las diferencias que se encuentren entre el estudio ictal del paciente comparados con el grupo control, incluyendo por ejemplo variaciones anatómicas o postquirúrgicas individuales no sospechosas de guardar relación con el episodio agudo.

Estudios previos, en los que se utilizó el SPM, mostraron beneficios de la interpretación objetiva de la SPECT en comparación con el análisis subjetivo (135).

Durante una tomografía ictal, las regiones cerebrales involucradas en la generación de la crisis y su propagación temprana demuestran un aumento en la perfusión. En periodo interictal la mayoría de las redes epilépticas mostrarán una hipoperfusión en la SPECT cerebral (136). Hay que tener presente que la SPECT con ECD y HMPAO no proporciona valores absolutos cuantitativos de perfusión, sino que estima las diferencias relativas de perfusión respecto a otras regiones.

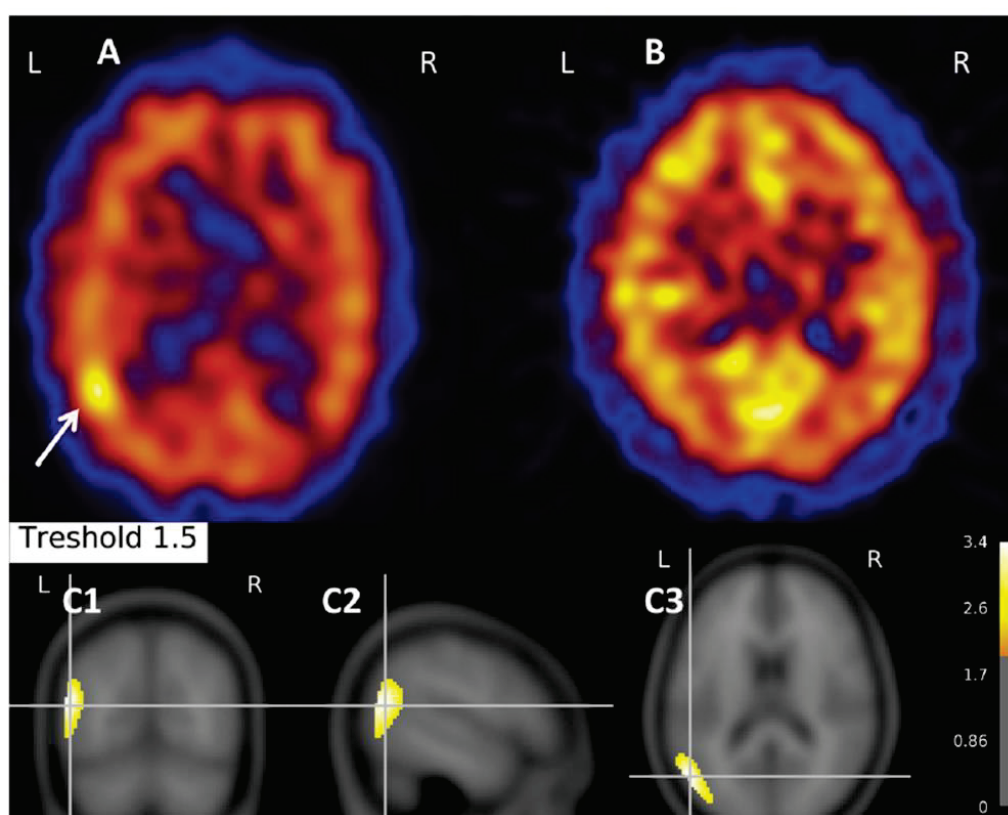


Figura 17. Estado epiléptico afásico. Estudio con SPECT cualitativo y cuantitativo.

A. SPECT ictal (corte axial) que evidencia un foco de aumento de la perfusión en región temporal y parietal izquierda (flecha blanca). **B.** SPECT interictal (corte axial) de una base de sujetos control sin asimetrías en la perfusión cerebral. **C1, C2 y C3.** Vista triplanar de una plantilla de RM con la superposición de los valores $Z_{\max}$ ($Z > 2$) del SPECT-HMPAO de un paciente con estado epiléptico afásico comparado con una base de datos de sujetos controles tras aplicar análisis SPM. El análisis muestra una marcada hiperperfusión en la región parietotemporal izquierda.

La misma técnica y principio que se utilizan para la localización de la ZE podrían ser útiles para detectar una hiperperfusión en pacientes con EENC, como ya ha sido previamente reportado en algunos casos y series cortas de pacientes (109,137–140).

Tatum et al. (139), estudiaron de forma retrospectiva a 13 pacientes con sospecha clínica de EE a los que se les evaluó clínicamente y con exploraciones complementarias como el EEG y la neuroimagen. La sensibilidad y especificidad de la SPECT cerebral para detectar al paciente con EE fue del 85% y del 100% respectivamente.

2.5.4.4 Tomografía por emisión de positrones

Hasta el 95% del adenosín trifosfato utilizado por el cerebro proviene del metabolismo de la glucosa cerebral que, en condiciones fisiológicas, está estrechamente ligado a la función neuronal y sináptica (141). Aunque, también se ha visto que la captación de 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) depende del consumo de glucosa por parte de los astrocitos en interacción con la función neuronal (142), y posiblemente, de la microglía en condiciones patológicas inflamatorias (143) o tumorales. Los cambios en la función neuronal, en el contexto de diferentes patologías, provocarán cambios en el metabolismo de la glucosa. Estas alteraciones las podemos detectar con la adquisición de la PET cerebral y nos ayudan en el diagnóstico de múltiples patologías.

Para la obtención de imágenes moleculares cerebrales mediante la PET, es necesario administrar un radiofármaco. El más comúnmente utilizado en la práctica clínica habitual, es la FDG, un análogo de la glucosa marcado con flúor 18. La FDG se fija en el tejido cerebral y gracias a la emisión de positrones que, tras un proceso de aniquilación produce fotones que son detectados por el escáner, podemos obtener imágenes del metabolismo glucídico. El aumento de la captación de FDG indica un incremento en el metabolismo intracelular de glucosa. La

FDG puede acumularse en células malignas, así como en células involucradas en procesos inflamatorios o infecciosos, como los macrófagos (144).

La fase de adquisición y redistribución de la FDG en el cerebro es de aproximadamente 20-30 minutos tras la inyección (145), cosa que no permite la obtención de imágenes en periodo ictal para la localización de la ZE en el contexto de un estudio prequirúrgico ya que conduce a una mezcla de imágenes ictales, postictales e interictales, que dificulta el análisis de la PET ictal en sí misma. La imagen que se obtiene del metabolismo cerebral es una media aproximada de esos 20-30 minutos tras la inyección en los que el trazador se fija y redistribuye.

En el caso de nuestros pacientes, en los que la sospecha es de EE, la PET ictal puede ser útil, siempre y cuando no haya sospecha de cambios clínicos y/o en el EEG durante ese periodo. La captación de la imagen en el PET se realiza aproximadamente 40 minutos después de la inyección del radiofármaco. No se puede realizar inmediatamente después porque el trazador aún se está redistribuyendo, y tampoco se puede demorar varias horas como en el caso de la SPECT debido a la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco, ya que el periodo de semidesintegración del [^{18}F] es de 2 horas.

Esta técnica se emplea ampliamente en el estudio prequirúrgico de la epilepsia farmacorresistente, permitiendo localizar la ZE en fase interictal (146–149). El hallazgo más característico en estos casos es la presencia de una zona hipometabólica, lo cual refleja la disfunción focal de la actividad cerebral en el tejido epileptogénico tras insultos repetidos. Esto es lo que se ha relacionado por algunos autores, con la pérdida de células neuronales y la disminución de impulsos sinápticos por la constante generación de actividad eléctrica anómala (126).

En el EE, nos encontramos en una situación con elevados requerimientos energéticos, lo que conlleva a un marcado aumento del consumo de glucosa. Por lo tanto, en este contexto, se espera encontrar un hipermetabolismo en la zona afectada. Struck et al. (103), identificaron varios patrones de hipermetabolismo: el focal (una única región), el regional (se extiende a la zona subcortical o a las regiones adyacentes) y el difuso (afecta a ambos hemisferios).

Diferentes estudios han descrito la utilidad de la PET en el diagnóstico del EE (77,103,145,150), ver Figura 18. Struck et al. (103), evaluaron pacientes con sospecha clínica de EE y patrones de cEEG englobados en el IIC y obtuvieron una sensibilidad del 80% con una especificidad del 100% para el diagnóstico de EE.

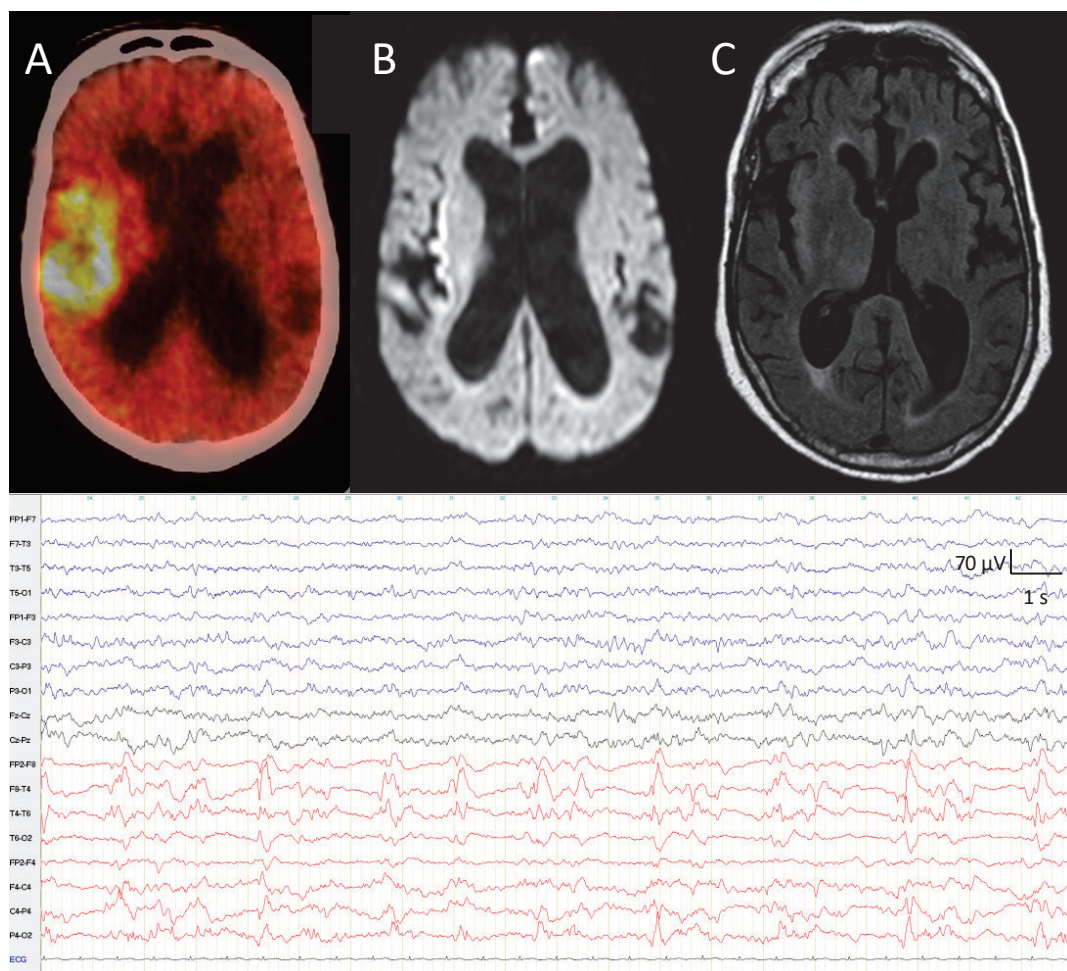


Figura 18. Paciente con estado epiléptico no convulsivo en forma de disminución del nivel de conciencia y hemiplejía izquierda.

A. PET-RM (corte axial) que muestra un hipermetabolismo temporal derecho. **B.** RM secuencia difusión (corte axial) que muestra una hiperseñal en región subinsular derecha. **C.** RM, secuencia FLAIR (corte axial) que evidencia un aumento de la intensidad de señal en corteza insular derecha. **D.** EEG, montaje bipolar, calibración: 1 s, 70 μ V, que muestra descargas lateralizadas periódicas hemisféricas derechas a < 2 Hz de predominio en T4 + actividad delta rítmica.

El siguiente esquema, ver Figura 19, se propone como algoritmo diagnóstico cuando nos encontramos ante un paciente con sospecha clínica de EENC, basándonos en el EEG, la respuesta a FAC iv, pruebas de laboratorio y técnicas de neuroimagen, resumiendo así lo expuesto hasta el momento. Su implementación en la práctica clínica habitual no solo optimiza la toma de decisiones diagnósticas, sino que también mejora el manejo integral del paciente, contribuyendo a una intervención más eficaz y oportuna.

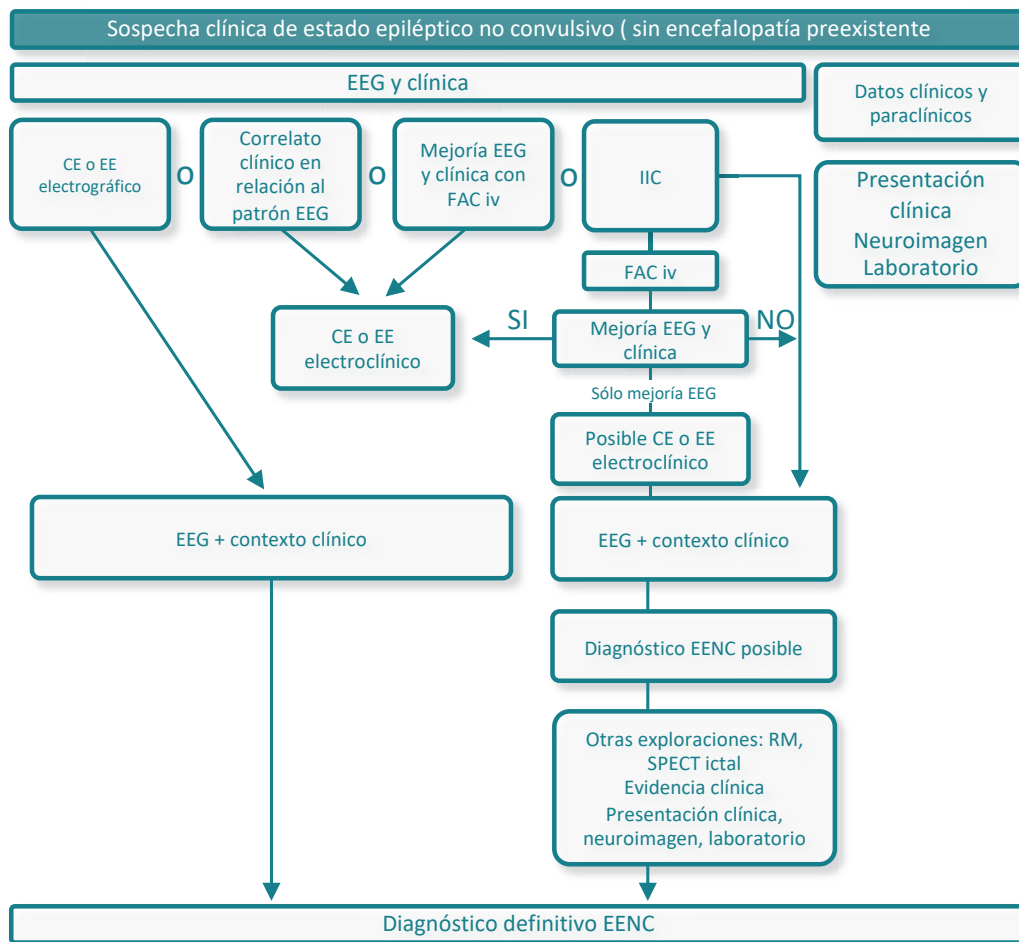


Figura 19. Algoritmo en práctica clínica habitual para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo aplicando los criterios EEG de Salzburg. En el caso de un diagnóstico posible de EENC se precisa de otras exploraciones que apoyen el diagnóstico final, como es la neuroimagen ictal o datos de laboratorio.

Adaptada de *Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus*, por E. Trinka et al., 2022, Continuum Minneap Minn (151).

EENC: estado epiléptico no convulsivo; EEG: electroencefalograma; CE: crisis epiléptica; EE: estado epiléptico; FAC: fármaco anticrisis; iv: intravenoso; IIC: ictal-interictal continuum; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

2.6 TRATAMIENTO

2.6.1 Medidas generales

El EE es una emergencia médica, especialmente el EEC, con graves consecuencias sistémicas además de neurológicas como ya hemos visto en el apartado de fisiopatología. Como en cualquier emergencia médica en primera instancia se deberá asegurar el ABC (vía aérea, respiración y circulación), asegurar constantes vitales, iniciar monitorización ECG, saturación de oxígeno y tensión arterial, determinar glicemia capilar e iniciar de forma precoz y sin demora el tratamiento anticrisis antes de tener vía periférica en caso de EEC y tratar las complicaciones y las causas potenciales.

El tratamiento del EE deberá ser multidisciplinario y paralelamente al inicio de tratamiento deberemos realizar una anamnesis completa e iniciar el procedimiento diagnóstico. Es importante no descuidar una historia clínica completa con la hora de inicio de los síntomas, hora de activación, hora de primer tratamiento, si lo ha habido, así como posibles causas desencadenantes, exploración neurológica y física completa, escala ADAN y escala mSTEES.

El EE representa un desafío para el equipo médico, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Deberemos buscar el equilibrio entre los riesgos de un tratamiento excesivo y uno insuficiente como se ha descrito en la literatura (152–156). Mientras que el primero puede ocasionar daños yatrogénicos, el segundo implica el riesgo de una actividad epiléptica prolongada y, por ende, de daño neuronal y consecuencias a largo plazo.

2.6.2 Tratamiento específico anticrisis

Las BZD son el tratamiento de elección de primera línea, avaladas por múltiples ensayos clínicos y guías de práctica clínica (GPC). Se pueden administrar incluso antes de la llegada al hospital. Encontramos varios estudios que proponen el uso de diferentes BZD con diferentes dosis y vías de administración: midazolam, lorazepam, clonazepam y diazepam (157–160).

Se considera buena opción cualquiera de las propuestas, siempre que se administren a las dosis correctas y, muchas veces, se elegirá según la disponibilidad en cada centro. Todas ellas con rápido inicio de acción, pero hay que recordar que diazepam iv y midazolam tienen un periodo corto de acción con el riesgo de recurrencia del EE que ello comporta. Los efectos secundarios también son similares para todas ellas sedación, hipotensión y depresión respiratoria. Aunque cabe recordar que la depresión respiratoria es mayor en el EEC no tratado que en aquellos pacientes que reciben tratamiento con BZD a dosis adecuadas (161). Las BZD controlan el EE precoz entre un 43-73% de los casos según diferentes estudios (157–159).

Ver en la Tabla 13 las benzodiazepinas disponibles, dosis, vías de administración y nivel de evidencia.

Tabla 13. Listado de benzodiazepinas disponibles para tratamiento de primera línea en el estado epiléptico.

Fármaco	Vía administración	Posología adultos
LZP	iv	0.1 mg/kg
CZP Amp. 1mg/ml	iv	1mg bolo (máx. 0.5mg/min). Se puede repetir 1 bolo a los 5 min
DZP Amp 10mg/10ml	iv	5-10 mg bolo (máx. 5 mg/min) 0.15 mg/kg
MDZ Amp 15mg/3ml, 50mg/10ml	iv/im	1-2 mg/min (0.1-0.2 mg/kg) 5-10mg. Puede repetir dosis a los 10 min
DZP Cánulas 5-10mg	Rectal	5mg ancianos y <40 kg 10mg en >40 kg Se puede repetir dosis a los 10 min
MDZ Solución bucal, jeringa 2.5/5/7.5/10 mg	Bucal (oral, nasal)	5mg ancianos y <40 kg 10mg en >40 kg Se puede repetir dosis a los 10 min
LZP Comp. 1 mg	vo	1-2 mg
CZP Comp 0.5/2mg Gotas 2.5mg/ml	vo	0.5-1mg entre labio y encía

Adaptada de *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019* (162) y de *Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Guía andaluza de epilepsia 2020* (163).

Amp: ampolla; máx.: máximo; iv: intravenoso; im: intramuscular; LZP: Lorazepam, CZP: clonazepam; DZP: diazepam; MDZ: midazolam; comp: comprimidos; vo: vía oral

Dosis máxima adultos	Posología niños	Nivel de evidencia
4mg	0.1mg/kg Máx. 4-6mg	
3mg	0.03mg/kg Máx. 1-2 mg	IIIB
20mg. Si ancianos o <50kg, máx. 5 mg	0.3 mg/kg Máx. 10mg	IA
15 mg	0.2 mg/kg Máx. 10 mg	
	0.3 mg/kg Máx. 10mg	IIA
	3-12 meses: 2.5 mg 1-5 años: 5 mg 5-10 años: 7.5 mg 10-18 años: 10 mg	IIB
	0.1mg/kg Máx. 4-6mg	IIIB

Si el EE no ha respondido a la primera línea de tratamiento con BZD, y ya está establecido, se deberá iniciar tratamiento con un FAC iv. Los FAC disponibles para administración iv actualmente son fosfenitoína, la única que no está disponible en España, fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), VPA, LEV, lacosamida (LCM) y brivaracetam (BRV).

Su elección se basa en estudios prospectivos aleatorizados, estudios observacionales o en series de casos y bases de datos retrospectivos. A partir de esta evidencia científica, se han realizado las recomendaciones en las principales GPC. Cabe destacar que la PHT es el único fármaco con recomendación avalada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del EE (164,165). Sin embargo, con la aparición de nuevas alternativas y debido a su bajo perfil de seguridad, la PHT ya no es considerada la primera opción de tratamiento.

Diversos estudios no han mostrado diferencias significativas entre PHT, PB, VPA y LEV (166,167). En un análisis comparativo realizado por Brigo et al. (168), se evaluaron diazepam, PB, PHT, VPA, LEV y LCM, identificándose PB como el más eficaz, mientras que LCM y VPA fueron los mejor tolerados. Es relevante destacar que tanto VPA como PHT presentan interacciones farmacocinéticas importantes, por lo que, en la actualidad, con la disponibilidad de nuevos FAC, se tiende a evitar su administración conjunta como primera opción. Nuevas alternativas iv como LCM y BRV, han sido avaladas por múltiples ensayos clínicos y metaanálisis (169–172). Otros FAC administrados por vía oral (vo), como el perampanel (PER), también se contemplan como alternativa terapéutica (173,174).

Mientras que en el EEC si falla el tratamiento de primera y segunda línea (uno o dos FAC), en menos de 60 minutos hay consenso de iniciar sedación anestésica, en el caso del EENC hay mayor controversia en cuanto a la escalada terapéutica. La mayor parte de GPC plantean la administración secuencial de varios FAC iv o incluso vo previa a la sedación en UCI y la realización de un EEG para confirmar

el diagnóstico con el objetivo de minimizar la morbilidad añadida a la agresividad del tratamiento (152,175,176). Se recomienda no esperar más de 24-48 horas a iniciar sedación en caso de fracaso del tratamiento, aunque se intentará individualizar cada caso.

Cabe remarcar que una de las principales causas de mala respuesta al tratamiento de primera línea en el EE es la no administración de BZD como tratamiento de primera línea o la infradosificación de BZD y probablemente de los FAC de segunda línea (177).

Ver en la Tabla 14 el listado de los FAC disponibles, dosis, vías de administración y nivel de evidencia.

Tabla 14. Fármacos anticrisis de segunda línea en el estado epiléptico.

Fármaco	Vía	Posología adultos	Observaciones	Posología niños	Nivel evidencia
PHT	iv	20-30 mg/kg (25-50 mg/min bolo). Se puede repetir bolo 10 mg/kg	Envase plástico y suero salino Máx. 1 mg/kg/min >20 min		IA
VPA	iv	20-40 mg/kg máx. 3000 mg	En ancianos, <50 kg: 15-20 mg Infusión 15 min	5 mg si <50 kg	IIB
PB	iv	10-20 mg/kg	Máx. 1 g		
LEV	iv	30-60 mg/kg, máx. 4500 mg	Infusión 15-20 min	5 mg si <50 kg	IIC
	vo	1000-3000 mg			
LCM	iv	6 mg/kg, 100-400 mg	Infusión 30 min	5mg (13-40 kg)	IIIC
	vo	200-400 mg			
BRV	iv	2 mg/kg, 100-200 mg	Infusión 10-15 min	5 mg si <40kg	IV
	vo	100-200 mg			
CBZ	vo	200-400 mg			IV
TPM	vo	400-600 mg			IV
PER	vo	12-16 mg			IV

Adaptada de *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019* (162) y de *Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Guía andaluza de epilepsia 2020* (163)

PHT: fenitoína; VPA: ácido valproico; PB: fenobarbital; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; BRV: brivaracetam; CBZ: carbamazepina; TPM: topiramato; PER: perampanel; máx.: máximo; iv: intravenoso; vo: vía oral.

2.6.3 Tratamiento estado epiléptico refractario y superrefractario

Según varios estudios, entre el 14-57% de los EE no responden a la primera ni segunda línea de tratamiento, por lo que acaban siendo un EER (93,178–180). Tiene una mortalidad entre el 7-35%, además de, una menor probabilidad de volver a su estado basal una vez resuelto el episodio (180,181).

En el EEC, el tratamiento en esta etapa avanzada es la inducción del coma anestésico en UCI. Para los pacientes con EENC en coma, incluyendo el EE sutil, el coma anestésico probablemente sea también la mejor opción terapéutica, si ya están intubados y sedados.

En los pacientes con EEF sin alteración importante del nivel de conciencia las principales GPC recomiendan continuar con FAC, incluso por vo, fármacos como pregabalina, topiramato o PER y evitar el manejo con fármacos anestésicos para evitar el aumento de morbilidad asociado a estos fármacos. Se deberá individualizar cada caso teniendo en cuenta la edad y la comorbilidad del paciente. Se recomienda esperar la respuesta al tratamiento con FAC entre 48-72h antes de plantear la sedación.

Cabe destacar que los estudios más recientes sugieren que el riesgo beneficio del tratamiento con anestésicos es favorable en el EEC y el EE sutil post-convulsivo por lo que no hay duda en que el tratamiento de tercera línea en estos pacientes es la sedación en UCI (20).

Los fármacos sedantes de elección, según las GPC, son el midazolam y el propofol, sin haber demostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad (182). Ambos fármacos parecen ser tan eficaces como los barbitúricos, pero presentan un perfil más favorable, ya que los barbitúricos tienen una vida media considerablemente más larga y pueden causar una mayor inestabilidad hemodinámica y mayor riesgo de infecciones (20,181,183). Por estas razones,

los barbitúricos se reservan para su uso tras el fracaso de un primer tratamiento anestésico (184). El propofol tiene una menor vida media, lo que podría ser una ventaja, pero también existe el riesgo del síndrome de infusión por propofol a dosis $> 5 \text{ mg/kg/h}$ en $> 24 \text{ h}$ (78,185), que puede incluir acidosis láctica, rabdomiólisis, hiperpotasemia, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y ser potencialmente mortal. Una opción válida es la combinación de midazolam con dosis bajas de propofol.

La monitorización con cEEG es fundamental para valorar los cambios eléctricos con la evolución y el tratamiento administrado y así, poder determinar la escalada terapéutica y/o la finalización del coma cuando el EE esté controlado. No hay consenso sobre el patrón de EEG que se debe mantener. Según la *Neurocritical Care Society* se debe conseguir el cese de las crisis eléctricas o un patrón de brote-supresión (186). Los patrones de EEG que se consideran adecuados sin que se hayan encontrado diferencias entre ellos son el patrón supresión de las crisis y de la actividad epileptiforme, el patrón paroxismo-supresión y el patrón supresión total (20).

El patrón adecuado debe mantenerse estable 24-48 horas y proceder a retirar la sedación lentamente (20,186,187). No hay evidencia ni recomendaciones de expertos sobre cómo debe ser la retirada aunque parece razonable disminuir progresivamente la velocidad de infusión durante varias horas para minimizar el riesgo de recurrencia y es fundamental monitorización con cEEG durante el proceso de reducción gradual y al menos durante las 24 horas posteriores (20,188) para diagnosticar la recurrencia del EE y optimizar el tratamiento en caso de ser necesario.

Alrededor del 30% de los EER no responderán a tratamiento de tercera línea o recaerán pasadas las 24 horas tras disminución o retirada de fármacos, por lo que nos encontraremos ante un EESR, su mortalidad se estima entre el 40-50% (181,189). Antes de proseguir con la escalada terapéutica, que en el EESR es aún más limitada que en fases previas, se deberá replantear el diagnóstico

etiológico, la posibilidad de empeoramiento en contexto de toxicidad farmacológica o de complicaciones sistémicas a corregir, valorar las dosis de FAC y anestésicos administrados hasta el momento y el trazado del EEG por si fueran variables a modificar y obtener un beneficio clínico. Tras evaluar todas las opciones y confirmar que estamos ante un EESR se recomienda proseguir con el coma anestésico con el mismo agente si se había conseguido el cese de la actividad epiléptica en algún momento previo, con uno nuevo o con una combinación de varios. En este estadio se podría contemplar el uso de barbitúricos o de ketamina. Otras herramientas terapéuticas son los anestésicos inhalados como el isoflurano, el desflurano, el óxido nitroso o el halotano, el sulfato de magnesio, la combinación de otros FAC que no se hubieran administrado con anterioridad por vo o enteral o el tratamiento inmunomodulador.

Otros tratamientos no farmacológicos empleados con evidencia baja y con respuesta variable es la dieta cetogénica, la terapia electroconvulsiva, la hipotermia, la estimulación vagal, la estimulación cerebral profunda o la cirugía resectiva en casos seleccionados.

En esta fase la inestabilidad hemodinámica del paciente nos puede llegar a limitar las opciones terapéuticas.

A lo largo de este capítulo, hemos explorado las diferentes fases del estado epiléptico y los tratamientos correspondientes que deben aplicarse en cada etapa. Para finalizar, ver Figura 20, donde se ilustra de manera visual el algoritmo de tratamiento propuesto recientemente por Rossetti et al. (20).

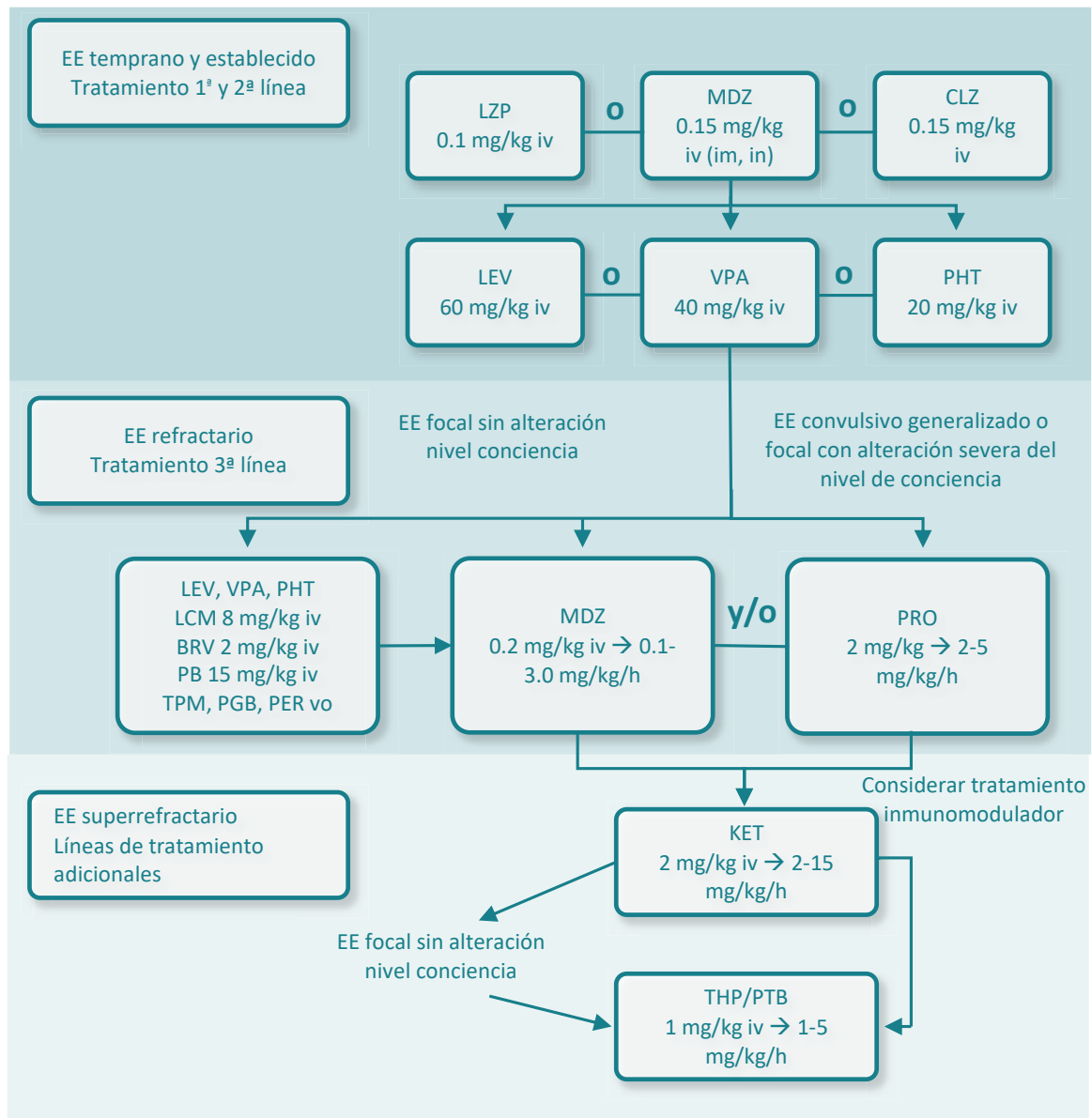


Figura 20. Algoritmo terapéutico en el estado epiléptico.

Adaptada de Status epilepticus in the ICU, por A.O. Rossetti, 2024, Intensive Care Medicine (20). EE: estado epiléptico; LZP: lorazepam; MDZ: midazolam; CLZ: clonazepam; LEV: levetiracetam; VPA: ácido valproico; PHT: fenitoína; LCM: lacosamida; BRV: brivaracetam; PB: fenobarbital; TPM: topiramato; PGB: pregabalina; PER: perampanel; PRO: propofol; KET: ketamine; THP: thiopental; PTB: pentobarbital; iv: intravenoso; im: intramuscular; in: intranasal; vo: vía oral.

2.7 PRONÓSTICO

Ya hemos abordado la significativa morbilidad y mortalidad asociadas al EE. La mortalidad reportada se sitúa en torno al 30% (17) y se estima que entre un 10-23% de los pacientes que superan el episodio de EE presentan deterioro de la función neurológica (92,179). Las mayores cifras reportadas son en población pediátrica y anciana, en forma de deterioro cognitivo y focalidad neurológica secundaria a lesiones estructurales. Se ha podido relacionar con la presencia de una etiología sintomática aguda y la duración del ingreso hospitalario (179). Es de vital importancia identificar los factores más influyentes para poder modificarlos y, así, mejorar los resultados globales.

La capacidad, desde el inicio, de estratificar el pronóstico de los pacientes con EE es sumamente útil, ya que permite individualizar el tratamiento según las guías actuales y decidir si adoptar un enfoque más agresivo o más conservador en cada caso. Con este objetivo, se desarrolló la escala STESS por Rossetti et al. (88), y posteriormente, la mSTESS por González-Cuevas et al. (89), ya descritas previamente en el apartado de *Diagnóstico Clínico*.

En 2015 se desarrolló la escala EMSE, de su nombre original en inglés *Epidemiology-based mortality score in status epilepticus* (190), que fue diseñada para predecir la mortalidad del EE durante el ingreso hospitalario. Más adelante, se observó que también era útil para predecir el pronóstico funcional a largo plazo en diferentes tipos de EE, incluyendo el EENC sin alteración del nivel de conciencia (191,192). La EMSE integra la edad, comorbilidades, etiología y el patrón EEG, todos ellos parámetros previamente identificados como factores pronósticos en el EE, tal y como comentaremos a continuación. A diferencia de la STESS, el cálculo de la EMSE no siempre puede realizarse de forma inmediata, ya que puede requerirse tiempo para conocer la etiología e incluso el registro del EEG, dependiendo de la disponibilidad en cada centro.

Diversos estudios han confirmado que tanto la STESS como la EMSE pueden predecir con precisión el pronóstico funcional al alta y a largo plazo, con mayor sensibilidad y especificidad, respectivamente (191).

Otros estudios sugieren que la EMSE podría ser superior a la STESS a la hora de predecir la mortalidad en pacientes con EENC, EER y EESR. (193).

Se han descrito varios factores que condicionan el pronóstico, algunos de ellos utilizados en las escalas mencionadas previamente. Los factores más significativos y recurrentes en diferentes estudios son la edad avanzada (>65 años), la etiología, la duración, el tipo de EE, el nivel de conciencia al inicio, el registro del EEG, las complicaciones sistémicas asociadas, las comorbilidades previas del paciente (19,90,194).

En relación con los tiempos, diversos estudios refuerzan la idea de que cuanto más rápido se inicie el tratamiento, mejor pronóstico y más fácil y rápido se conseguirá controlar el EE (195–197). Un metaanálisis en 2017, encontró una relación entre el retraso en el tratamiento de primera, segunda y tercera línea con la duración del EE, tanto EEC como EENC (195,198). El tiempo de llegada al hospital y el tiempo de inicio del tratamiento se correlacionan positivamente con el tiempo necesario para el control del EE, aunque algunos estudios no logran asociarlo con un aumento de la morbimortalidad (194,197). La duración del EE, incluyendo el EER, está claramente relacionada de forma inversamente proporcional con el pronóstico global (199).

En relación con la edad, se ha objetivado que los pacientes mayores de 65-70 años, según diferentes estudios, tienen mayor incidencia de EE y peor pronóstico. En cambio, la severidad del EE parece ser mayor en pacientes jóvenes.

Rossetti et al. (194), describieron el término de etiología potencialmente fatal como aquellas etiologías que podrían conducir a la muerte del paciente independientemente del EE. Estas incluyen el ictus isquémico agudo de gran

vaso (menos de 7 días), la hemorragia cerebral aguda, la infección aguda del SNC, la infección sistémica grave, el tumor cerebral maligno, el SIDA con complicaciones del SNC, la insuficiencia renal crónica que requiere diálisis, la vasculitis sistémica, la alteración metabólica o intoxicación aguda suficiente para causar coma en ausencia de EE, la eclampsia y la cirugía de tumor intracraneal. La etiología con peor pronóstico es la encefalopatía hipóxico-isquémica, con una mortalidad próxima al 100%, principalmente debido al daño cerebral irreversible tras la privación de oxígeno. Por ello, se excluye de la mayor parte de estudios clínicos. Según Santamarina et al. (192), en el EENC sin coma ni síntomas motores prominentes, incluyendo por tanto el EE afásico, se asocia a un peor pronóstico si la causa subyacente es una de las acuñadas por Rossetti como potencialmente fatales y si la duración del EENC es superior a 100 horas.

Las complicaciones más frecuentes que se relacionan con peor pronóstico incluyen la hipotensión severa que precisa vasopresores, la insuficiencia respiratoria y las infecciones. A su vez, el riesgo de complicaciones es mayor en el EER, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más prolongado y mayor estancia hospitalaria.

Con relación al registro de EEG, la presencia de actividad periódica, especialmente PLD, ha demostrado un peor pronóstico, aunque hay estudios que no diferencian entre descargas lateralizadas o generalizadas.

Existen estudios que asocian el tratamiento con anestésicos y el consecuente coma inducido con un incremento en la mortalidad, un peor pronóstico funcional, un aumento de infecciones y un aumento de la estancia hospitalaria (153). Resulta innecesario enfatizar que dicho tratamiento está justificado en pacientes que se encuentran en coma y/o en EEC. No obstante, es imperativo considerar de manera individualizada el uso del coma anestésico en pacientes con EENC que no estén en coma, especialmente en ancianos.

Por otro lado, también se han descrito variables asociadas con buen pronóstico. Entre ellas destaca el antecedente de crisis epilépticas, un episodio previo de EE resuelto y algunas etiologías como la relacionada con mala adherencia o intento de retirada de FAC o la relación con el consumo de alcohol.

Diferentes estudios describen variables asociadas con la refractariedad del episodio de EE, entre ellas destacan el mRS basal del paciente, el retraso en iniciar el tratamiento, un tratamiento inadecuado de primera y segunda línea (180), la duración del EE, la etiología del EE (causas agudas de enfermedad del SNC, especialmente la encefalitis) (200), el EENC, la alteración del nivel de conciencia o la presencia de PLD en el EEG. Algunos autores describen los niveles bajos de albúmina al inicio del episodio también asociado a refractariedad.

La posibilidad de desarrollar epilepsia secundaria a un EE es una realidad, se ha estimado alrededor del 50% en estudios animales y en humanos (201). El daño neuronal secundario al EE en diferentes regiones se ha evidenciado en estudios animales (24,39,202). Esto conlleva a una restructuración de las redes neuronales, lo que probablemente explica, además de otros factores, la asociación del EER con la aparición de epilepsia posterior.

La mayoría de los pacientes con EE criptogénico, sintomático remoto o progresivo desarrollarán epilepsia independientemente de la duración del episodio. Aunque, la mayor duración del EE secundario a una lesión aguda conlleva un mayor riesgo de desarrollar epilepsia posterior (201). En el EE vascular precoz, se encontraron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de epilepsia posterior la puntuación en la escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) al inicio, >4, y la duración del EE, >16h (203).





II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El EE tiene una alta tasa de morbimortalidad y el tratamiento precoz es fundamental. Sin embargo, no es menospreciable el número de pacientes en que existe sospecha de EENC, pero no nos es posible llegar al diagnóstico definitivo basándonos únicamente en la clínica y el EEG. Estos pacientes suelen presentarse con alteración del nivel de conciencia sin síntomas motores prominentes o con alteración del lenguaje, con o sin antecedente de epilepsia. En estos casos, las técnicas de neuroimagen funcional pueden ser una herramienta fundamental para llegar al diagnóstico definitivo y precoz del EENC.

Estudios previos sugieren que la neuroimagen funcional con estudio del metabolismo cerebral o de la perfusión cerebral puede ser útil en estos casos, pero existe escasa evidencia del uso de la SPECT cerebral en la práctica clínica habitual. En estudios previos la SPECT ictal cerebral ha demostrado la presencia de una hiperperfusión más o menos focal, dependiendo del área involucrada, en pacientes con CE o EE y por este motivo nuestra hipótesis de estudio se basa en la utilidad de la SPECT cerebral en el diagnóstico definitivo del EENC.

En cambio, en pacientes con alteración de la conciencia debido a una encefalopatía o en aquellos pacientes con un estado postcrítico prolongado, no se espera encontrar ninguna región cerebral con aumento de perfusión basándonos en la fisiopatología subyacente.



III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Nuestros objetivos principales son:

- Evaluar la utilidad de la HMPAO-SPECT cerebral ictal en el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo.
- Evaluar si el análisis cuantitativo de la HMPAO-SPECT cerebral ictal aumenta la capacidad diagnóstica en comparación con el análisis cualitativo en pacientes con sospecha clínica de estado epiléptico no convulsivo.
- Evaluar si el SISCOM aumenta la capacidad diagnóstica respecto al análisis cualitativo en pacientes con sospecha clínica de estado epiléptico no convulsivo.

Como objetivos secundarios:

- Evaluar la utilidad de la SPECT cerebral ictal en pacientes con afasia prolongada.
- Evaluar la utilidad de la SPECT en estudio de los cambios fisiopatológicos que se producen durante un estado epiléptico no convulsivo y sus diferentes fases (adaptativa, desadaptativa).
- Comparar los hallazgos obtenidos de la SPECT con otras pruebas de imagen que incluyan perfusión o metabolismo cerebral como la RM cerebral, la PET cerebral y la TC cerebral de perfusión.



IV. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

1 ARTÍCULO 1: USEFULNESS OF HMPAO- SPECT IN THE DIAGNOSIS OF NONCONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

1.1 RESUMEN

El diagnóstico del EENC puede representar un desafío. Los registros del EEG pueden ser difíciles de interpretar y algunos patrones de EEG que forman parte del IIC no permiten un diagnóstico definitivo. En este contexto, las herramientas de neuroimagen son cruciales para ayudarnos en el diagnóstico. Nuestro objetivo fue evaluar el papel de la HMPAO-SPECT y la HMPAO-SPECT cuantitativa (QtSPECT) en pacientes con sospecha clínica de EENC, y evaluar su valor diagnóstico.

Reclutamos pacientes de forma retrospectiva y consecutiva que habían ingresado en nuestro centro con sospecha de EENC y seleccionamos aquellos que se sometieron a una HMPAO-SPECT. Todos los pacientes fueron ingresados en la UCI o en planta de neurología y se les realizó un EEG. Dividimos a los pacientes en aquellos que fueron diagnosticados de EENC y en aquellos a los que se descartó el EENC. La clasificación se realizó tras la valoración por diferentes especialistas de todos los datos clínicos y paraclínicos, incluyendo lecturas de EEG según los criterios de Salzburg, datos de laboratorio, respuesta terapéutica, seguimiento y resultado final. Se calcularon la sensibilidad y especificidad de las herramientas diagnósticas. Las inyecciones del radiofármaco se realizaron durante el episodio clínico sospechoso de ser un EENC, siempre que fue posible con el paciente

monitorizado con registro EEG. La HMPAO-SPECT fue analizada visualmente por dos expertos y también fue procesada con STATISCOM. Todos los datos fueron normalizados a la plantilla SPMSPECT. Utilizamos una base de datos externa de sujetos sanos para obtener un mapa de puntuaciones Z para cada individuo en comparación con la base de datos normal. Se extrajo la puntuación Z máxima ($Z_{\max}$) de cada región del atlas AAL, así como el porcentaje de vóxeles con una puntuación Z superior a 2.5 ($N(\%)$). Se ajustó una regresión logística combinando la $Z_{\max}$, $N(\%)$ y el efecto de la edad del paciente para predecir el diagnóstico final de EENC. Se obtuvo una curva de rendimiento diagnóstico (ROC) y el área bajo la curva (AUC) para evaluar la eficacia de la clasificación.

Incluimos 55 pacientes, 21 de ellos mujeres (38.9%), con una mediana de edad de 62.1 años (rango 25–84). Treinta y seis pacientes fueron diagnosticados de EENC (62.9%). El EEG inicial tuvo una sensibilidad del 61.1% y una especificidad del 89%. La mayoría de los pacientes se encontraban en estado crítico y con dificultades diagnósticas, lo que podría ser una de las principales razones para encontrar una baja sensibilidad en la lectura del EEG siguiendo los criterios diagnósticos de EEG de Salzburg. La $Z_{\max}$ y $N(\%)$ fueron significativamente más altas en el grupo diagnosticado de EENC que en el grupo en el que se descartó el diagnóstico ($p = 0.005$ y $p < 0.001$, respectivamente). El análisis cualitativo de la HMPAO-SPECT tuvo una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 89.5%, mientras que la QtSPECT tuvo una sensibilidad del 82% y una especificidad del 81%.

Por todo ello concluimos que tanto la HMPAO-SPECT como la QtSPECT pueden ser útiles en el diagnóstico del EENC.

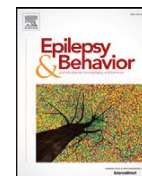
1.2 ARTÍCULO ORIGINAL

Epilepsy & Behavior 101 (2019) 106544



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus

Sonia Jaraba^{a,b,*}, Gabriel Reynés-Llompart^c, Jacint Sala-Padró^a, Misericordia Veciana^d, Júlia Miró^a, Jordi Pedro^d, Oriol Puig^e, Jaume Mora^e, Mercè Falip^a^a Neurology Service, Epilepsy Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain^b Neurology Department, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, Spain^c Image Diagnostic Institute (IDI), Nuclear Medicine Department, PET Unit, Hospital de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain^d Neurology Service, Neurophysiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain^e Image Diagnostic Institute (IDI), Nuclear Medicine Department, SPECT Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, Image Diagnostic Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 May 2019

Revised 3 September 2019

Accepted 3 September 2019

Available online 18 November 2019

Keywords:

Diagnosis

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE)

Single photon emission computed tomography (SPECT)

Statistical parametric mapping (SPM)

Postprocessing techniques

Z-score

ABSTRACT

Background: The diagnosis of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) can pose a challenge. Electroencephalogram (EEG) patterns can be difficult to interpret, and the absence of an EEG correlate does not rule out the diagnosis of NCSE. In this setting, neuroimaging tools to help in the diagnosis are crucial. Our aim was to evaluate the role of 99mTc-hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO) single photon emission computed tomography (SPECT) and quantitative HMPAO-SPECT (QtSPECT) in patients with clinical suspicion of NCSE, and to evaluate their value in the final diagnosis of NCSE.

Methods: We recruited consecutive patients admitted in our center with suspicion of NCSE, and selected those who underwent an HMPAO-SPECT. All patients were admitted to the neurology ward and underwent an EEG. We divided the patients into those who were finally with diagnosed NCSE (NCSE-p) and those who were not (non-NCSE) according to the Salzburg Diagnostic EEG criteria. Sensitivity and specificity of the diagnostic tools were calculated. The SPECTs were acquired in a Skylight SPECT (Philips Healthcare, Amsterdam). The injections were done during the clinical episode suspected of being an NCSE. The HMPAO-SPECT was analyzed by two experts and was also quantified. All data were normalized to the SPM SPECT template. We used an external healthy normal database to obtain a Z-score map for each individual versus the normal database. The Z-score maximum (Z_{max}) was extracted from each region of the AAL atlas as was the percentage of voxels with a Z-score higher than 2.5 (N%). A logistic regression combining the Z_{max} , N(%), and the effect of patient age was fitted to predict the final NCSE diagnosis. A receiver operator characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were obtained to evaluate the classification performance.

Results: We included 55 patients, 21 of them women (38.9%), with a median age of 62.1 years old (range 25–84). Thirty-six patients were with diagnosed NCSE (62.9%). Initial EEG had a sensitivity of 61.1% and a specificity of 89%. Most of the patients were critically ill with diagnostic difficulties, and it could be one of the main reasons to find low sensitivity of the Salzburg diagnostic EEG criteria. The Z_{max} and N(%) were significantly higher in NCSE-p than in non-NCSE ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively). The HMPAO-SPECT qualitative analysis had a sensitivity of 80.5% and specificity of 89.5% while QtSPECT had a sensitivity of 82% and specificity of 81%.

Conclusion: Both 99mTc-HMPAO-SPECT and QtSPECT can be useful in the diagnosis of NCSE.

This article is part of the Special Issue “Proceedings of the 7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures”

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The diagnosis of status epilepticus (SE) can pose a challenge. Nonconvulsive SE (NCSE) is defined as a condition characterized by

continuing alteration in behavior and/or mental status from baseline in the absence of major motor signs accompanied by epileptiform activity in the electroencephalogram (EEG), usually accepted for more than 10 min [1].

Since implementation of the Salzburg Diagnostic EEG criteria for NCSE diagnosis of EEG can be “definitive NCSE,” and in other cases, it is only “possible NCSE” [2,3]. In addition, in some cases, such as, in aphasic SE (ASE), the absence of an EEG correlate does not rule out the

* Corresponding author at: Neurology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga S/N, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain.
E-mail address: soniajaraba@gmail.com (S. Jaraba).

Table 1
Demographic and clinical characteristics.

	NCSE (n = 36)	Non-NCSE (n = 19)	p-Value
Female	17	5	ns
Age	65.5 (25–84) ± 14.06	55.37 (27–80) ± 17.12	0.034
Etiology	vascular 14 tumor 5 immune 3 toxic 2 neurodegenerative 1 cryptogenic 8 other 3	encephalopathy 3 vascular 2 postcritical 2 neurodegenerative 2 other 10	
Days to SPECT	6.94 ± 7.3	10.26 ± 12.1	ns
mRS at admission	1.28 ± 1.45	1.05 ± 1.47	ns
mRS discharge	2.47 ± 2.24	2.42 ± 2.19	ns
EEG seizures	3	0	ns
EEG PLDs	14	1	0.01
EEG normal	3	3	ns
Deaths	6	2	ns

p-Value is considered nonsignificant (ns) when >0.005. Age, Days to SPECT, mRS at admission, and mRS at discharge are expressed as average ± SD. mRS = modified Rankin Scale, PLDs = Periodic Lateral Discharges.

diagnosis of SE. In these situations, other techniques are needed to confirm or exclude the NCSE diagnosis [4].

It has been previously reported that epileptic activity causes an increase in metabolic demand in the involved cerebral cortex, which is accompanied by temporary hemodynamic changes [5], such as, hypervascular patterns in angiographic studies [6]. Taking this into account, different authors have been able to demonstrate an increase in regional metabolism in patients with NCSE with fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) (FDG-PET) [4] and a regional hyperperfusion with computerized tomography (CT) [7] or magnetic resonance imaging (MRI) [8]. Regional cerebral blood flow

measured by single photon emission computed tomography (SPECT) has been widely used to locate regional hyperperfusion patterns in the epileptic onset zone during an epileptic seizure in patients with drug-resistant epilepsy. Therefore, the same technique and principle could be useful to detect hyperperfusion in patients with NCSE as has already been reported in some cases [9,10] and short series of patients [11,12].

The most sensitive and specific application on 99mTc-hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO)-SPECT in the diagnosis of epilepsy is by subtracting interictal from ictal SPECT with MRI coregistration (SISCOM), using either HMPAO or 99mTc-ethylenecysteine-diethylester (ECD) with concurrent EEG monitoring. The accuracy of

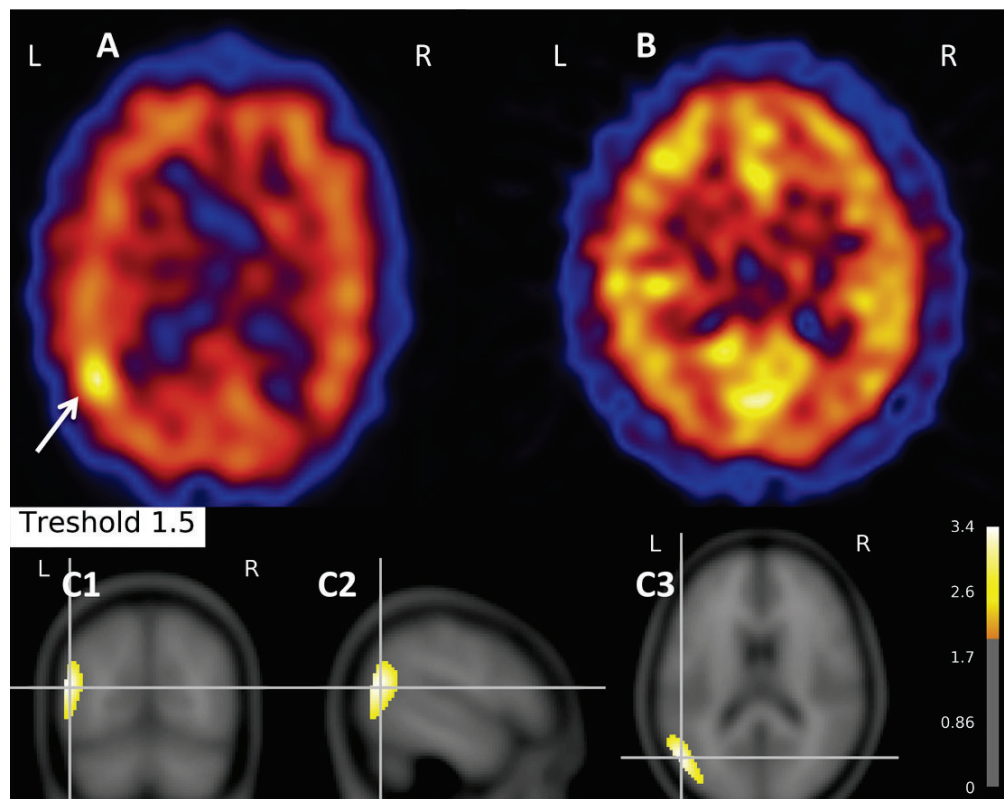


Fig. 1. Aphasie status epilepticus. Both qualitative and quantitative SPECT studies (compared with a normal database). A. Ictal SPECT (axial view) showing left temporal and parietal hyperperfusion. B. Interictal SPECT (axial view) from healthy normal database. C1–C2–C3. Triplanar view of an MRI SPM template with the Z_{max} ($Z > 2$) overlaid, showing the quantitative measurement of cerebral blood flow of the (A) HMPAO SPECT.

SPECT in defining seizure onset zone is further enhanced by the application of statistics using statistical parametric mapping (STATISCOM), or a commercially available statistical software (MIMneuro, MIM Software Inc., Cleveland, Ohio, USA) [13].

Previous studies that used statistical parametric mapping (SPM) showed the benefits of objective SPECT interpretation compared to subjective analysis [13].

When using HMPAO or ECD to detect the seizure onset zone, SISCOM is recommended.

Our aim was to evaluate the role of HMPAO-SPECT, using qualitative and quantitative analysis, in patients with clinical suspicion of NCSE, and to evaluate its value in the final diagnosis of NCSE [14].

2. Material and methods

2.1. Design

We conducted a retrospective, unicentric, observational noninterventional study with patients with NCSE suspicion. We included patients admitted in our center between 2014 and 2018.

2.2. Patients

We reviewed all patients who underwent HMPAO-SPECT as part of their diagnostic workup in our center. Among them, we recruited consecutively the ones with clinical suspicion of NCSE. All patients were admitted to the neurology ward and underwent a complete workup including an EEG. Like Leitinger et al., we classified patients as NCSE and non-NCSE following a consensus decision between different raters inferred from all clinical and paraclinical data, including EEG readings, laboratory data, therapeutic response, follow-up, and final outcome. For all patients and recordings, two authors evaluated these data independently, blinded to HMPAO-SPECT results. When consensus was not

achieved in the diagnosis, a third author evaluated the patients [3]. We divided the patients into those who were diagnosed with NCSE (NCSE-p) and those who were not (non-NCSE). We excluded patients with suboptimal EEG recordings and patients with NCSE because of hypoxic–anoxic etiology, when consensus was not achieved between experts, as well as those on whom EEG and HMPAO-SPECT were not performed simultaneously, understood as tracer injection during the EEG recording or less than 4 h following the EEG recording. The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge with PR177/16. All patients or their relatives signed an informed consent form in accordance with the Helsinki declaration. The confidential information of the patients was handled in accordance with Spanish regulations.

2.3. SPECT data acquisition and processing

The SPECT scans were all performed within 120 min from the administration of 740 Mbq (20 mCi) of 99mTc-HMPAO (Amersham International, Arlington Heights, IL). The patients were scanned in a Philips Skylight two-head gammacamera equipped with an LEGP collimator. The acquisition protocol was a 180° rotation in step-by-step mode. Reconstruction was done using filtered back-projection, and transaxial, coronal, and sagittal slices were obtained. Interictal SPECT was realized whenever possible. The images were presented in a digital support so the intensity could be adjusted, and they were fused with a diagnostic CT or MRI when either of these were available for improved anatomical localization. The injections were done during the clinical episode suspected of being an SE, while patients were monitored with video-EEG. To do the quantified SPECT (QtSPECT), all data were normalized to the SPM SPECT template, which is a software package for analysis and processing of neuroimaging data sequences. We used an external healthy normal database [15] to obtain a Z-score map for each individual's ictal SPECT scan versus that normal database. The reason why we

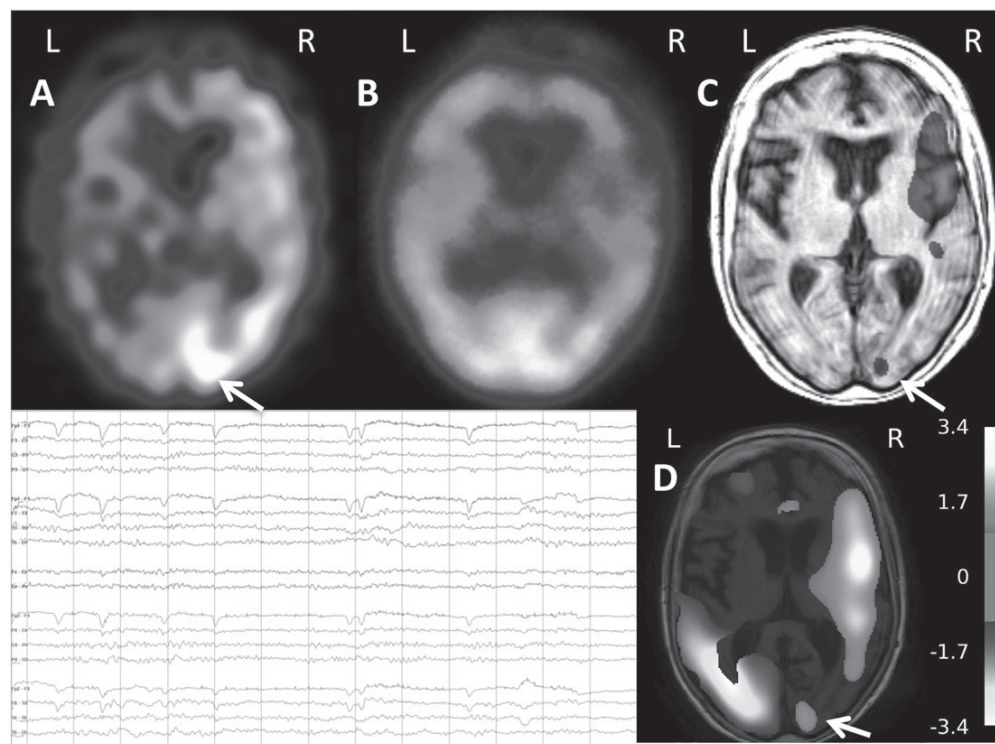


Fig. 2. Right occipital status epilepticus. Both qualitative and quantitative SPECT (compared with an interictal study) tracer injected with EEG control. A. Ictal SPECT (axial view) showing right hemispheric hyperperfusion, maximum in occipital area. B. Interictal SPECT (axial view) with normal perfusion C. SISCOM (axial view) showing hyperperfusion in occipital lobe and temporal-insular region. D. Z_{max} of cerebral blood flow SPECT showing hyperperfusion in the same areas. EEG. Bipolar montage, showing irregular delta waves in right occipital area.

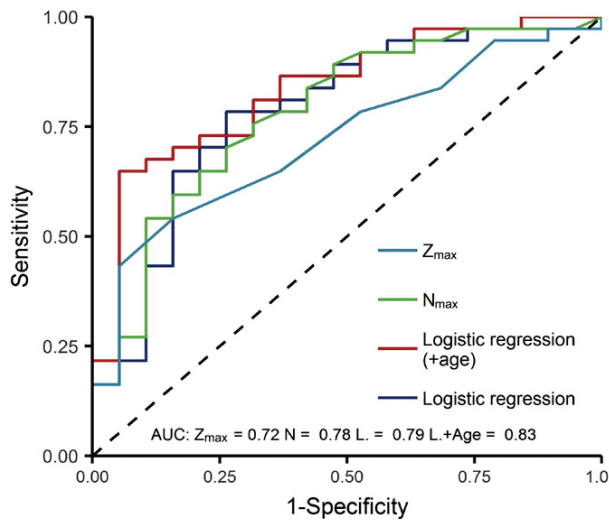


Fig. 3. ROC curve to evaluate the optimal cutoff of quantitative SPECT study. Prediction ROC curves for each individual factor and the resulting combined logistic regression.

used the normal database is that we need to obtain a result as fast as possible, which could help us to diagnose and treat our patients appropriately, and we could not wait for an interictal SPECT. The Z-score maximum ($Z_{\max}$) was extracted from each region using the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas, as well as the percentage of voxels with a Z-score higher than 2.5 ($N(\%)$). The main reason for using a Z-score higher than 2 is because when a single study is compared to a normal database instead of its own interictal study noisier results are expected. Only the voxels inside a mask of the brain (excluding the sublobar areas) were considered, and all clusters of fewer than 100 pixels were also excluded. From the resulting map the maximum value ($Z_{\max}$), the number of significant voxels with Z-score > 2.5 (N) and the anatomical region with the maximum value were recorded. The latter was obtained using the AAL, which is software and a digital human brain atlas with a labeled volume. Labels indicate macroscopic brain structures.

In any event, we tried to obtain an interictal SPECT in order to validate our results by means of a SISCOM image, performed using the SPM12 software for the MRI and SPECT coregistration and our in-house software (python 3.6) for the subtraction of the ictal and interictal images.

Visual diagnosis was performed independently by two experts in nuclear medicine blinded to all other clinical information; when their diagnosis was not concordant, a third expert was required. The SPECTs were considered positive for SE when there was at least one area of focal uptake compared to the adjacent or contralateral areas of the brain. The QtSPECT was analyzed by a physicist. The two final diagnoses were compared.

Electroencephalogram was done during the SPECT injection whenever possible. Short video-EEG monitoring was performed in all patients with a 32-channel Deltamed at patient bedside. All scalp EEG recordings were placed according to the standard international 10–20 system for at least 30 min with standard procedure (eyes closed, impedances ≤ 50 k Ω , band-pass = 0.5–70 Hz, notch filter ON, sampling rate = 256 Hz, longitudinal bipolar montage). Activation maneuvers were performed according to a standard procedure and tailored to the patient level of awareness (auditory, tactile stimuli, and pain level). The EEG findings were described according to the glossary of the International Federation of Clinical Neurophysiology [16], the American Clinical Neurophysiology Society Standardized Critical Care EEG Terminology (SCCET) [17], and the Salzburg Consensus Criteria for NCSE [2]. All EEG recordings

were made and evaluated by neurophysiologists and neurologists specialized in epilepsy.

Continuous video-EEG or prolonged video-EEG were done, whenever was possible.

2.4. Statistics

Descriptive and frequency statistical data were obtained, and comparisons were performed with the software SPSS Statistics (version 22.0, IBM, Armonk, NY, USA). Categorical variables were analyzed using a one-tailed chi-square analysis (with Yates correction when warranted); quantitative data were analyzed using Student *t*-test or Mann–Whitney *U* test and analysis of variance (ANOVA), and Kruskal–Wallis test was used for nonparametrical analysis. All tests were two-tailed; *p*-values < 0.05 were considered significant.

A logistic regression combining the $Z_{\max}$, $N(\%)$, and the effect of patient age was fitted to predict SE diagnosis. A receiver operator characteristic (ROC) curve and its area under the curve (AUC) were obtained to evaluate the classification performance; the Youden index optimal cutoff was used to find a diagnostic threshold.

3. Results

We included 55 patients, 22 of them women (40%), with a median age of 62.0 years old (range 25–84). Final diagnosis was NCSE in 36 patients (65.5%). See Table 1 for further demographic and clinical characteristics.

Electroencephalograms were considered definitive for diagnosis of NCSE, in accordance with Salzburg criteria, in 4/55 patients (7.2%) and possible in 20/55 (36.6%). Twenty-four patients obtained NCSE diagnosis with EEG, with correct diagnosis in 22 and incorrect in 2. The sensitivity of first EEG using Salzburg Criteria was 22/36 (61.1%) while the specificity was 17/19 (89%).

Visual SPECT was considered positive in 31/55 patients. Among them, 29 were with diagnosed NCSE after complete evaluation (80.5%). In the non-NCSE group, SPECT was negative in 17/19 (89.5%). These two positive SPECTs were considered false positive, corresponding to a patient with a tumor and another with stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome. Of 24 negative SPECT, 7 patients were diagnosed as NCSE. Sensitivity was 80.5%, and specificity was 89.5%. See Fig. 1 and Fig. 2.

In all patients, QtSPECT was also done using a normal database. The $Z_{\max}$ and $N(\%)$ were significantly higher in NCSE-p than in non-NCSE ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively). Results from the logistic regression presented an AUC of 0.79, with optimal cutoff values of $Z_{\max} = 2.85$ and $N(\%) = 4.85$. See Fig. 3. Comparing the NCSE-p and non-NCSE groups, a statistical trend was found for age, with the patients from the NCSE-p older than those from the non-NCSE group ($p = 0.06$). Sensitivity and specificity using the Youden index optimal cutoff value were 0.82 and 0.81, respectively. The number of significant voxels N and the $Z_{\max}$ were highly correlated ($r = 0.89$); thus, only the latter was included in the logistic model as it was the one with the lower *p*-value ($p = 0.08$, using a *t*-test). The anatomical region was statistically significant ($p = 0.01$, using a Fisher exact test) as was the patient age ($p = 0.01$, using a *t*-test).

In four patients who recovered from NCSE, an interictal study and an MRI were done. In all 4 cases, SISCOM showed hyperperfusion on the same areas as QtSPECT. See Fig. 2.

Table 2
Sensitivity and specificity of techniques used to diagnose NCSE.

	Sensitivity	Specificity
EEG	61.1%	89%
SSPECTCOM	80.5%	89.5%
QtSPECTCOM	82%	81%

See Table 2 to compare sensitivity and specificity of each technique used to read the SPECT results.

4. Discussion

In our study, EEG sensitivity using Salzburg criteria was low, probably because of a patient selection bias. Patients included in the study were not all patients in SE—just the ones in whom an HMPAO SPECT was done—so they were patients with whom we experienced diagnostic difficulties. Most of them were critically ill patients; in only 3 of them (8.3%), the EEG was completely normal while in most of them (20/36) a slow (<2.5 Hz) rhythmic pattern was observed. Similar findings were obtained by Struck et al., also in a critically ill population [18].

To date, there is little information about the utility of neuroimaging techniques as a diagnostic tool for SE. Most of the published studies are case series [4,7,8,12,18–21], and no direct comparison of EEG and neuroimaging studies accuracy was carried out in most of them. Nevertheless, in the ones in which neuroimaging studies were done while EEG showed clear ictal activity [7,8,20], a sensitivity rate higher than 70% was always noted. On the other hand, little information exists about its specificity. Neuroimaging techniques are not routinely performed in patients with critical neurologic illness for other reasons, limiting the ability to generate a relevant set of control subjects. The study of Struck et al. [18] obtained a specificity of 100% for FDG-PET in 18 critical patients.

Our study found that HMPAO-SPECT, visually analyzed or quantified done with QtSPECT, had high sensitivity and specificity in our selected population of critically ill patients. Visual analysis of SPECT was as sensitive as QtSPECT, but probably more specific. There are several possible explanations for these findings: quantitative analysis is nowadays not as good as visual expert analysis, and the selected $Z_{\max} > 2$ can affect results. The study of Newey et al. [22] suggests that $Z_{\max} > 1.5$ was more sensitive than and as specific as $Z_{\max} > 2$ in localizing ictal onset zone in a single seizure. These findings were not replicated in the study of De Coster et al., 2018, [23] in which $Z_{\max} > 2$ or more than 1.5 showed the same sensitivity but with a higher interobserver agreement compared to when using a $Z_{\max} > 2$. Appropriate $Z_{\max}$ in patients with NCSE remains unknown in all likelihood, and more studies on this topic are recommended.

The $Z_{\max}$ and N(%) were significantly higher in the NCSE-p than in non-NCSE group, confirming the hypothesis that perfusion techniques can differentiate patients with NCSE from those with non-NCSE.

Our study shows that HMPAO-SPECT, both visually analyzed and done by quantitative analysis, has high sensitivity and specificity in the diagnosis of NCSE.

This is the first study, to our knowledge, using this methodology: comparing with a normal database, in patients with NCSE. Further studies are needed to confirm and validate our results. It would also be desirable to employ the same technique using different Z-score values in order to increase sensitivity and, in particular, specificity.

The low number of patients included is a limitation of the present study. This may have affected the diagnostic value of cerebral perfusion SPECT imaging. We used a normal database in all patients to analyze ictal HMPAO-SPECT and an interictal SPECT when available, which was not often. Larger prospective studies with ictal and interictal individual studies with HMPAO-SPECT are needed to confirm our initial findings.

5. Conclusions

Regional cerebral blood flow measured with SPECT is useful in the diagnosis of NCSE. Both qualitative and quantitative methods are highly sensitive and specific. Their results are comparable nowadays in patients with NCSE.

Declaration of competing interest

All the authors declare that they do not have any conflicts of interest. They confirm that they have read the journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Acknowledgments

The authors thank all the patients for their collaboration. Thanks to Tom Yohannan for his collaboration in language editing.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus — report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515–23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>.
- [2] Leitingner M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus — approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015;49:158–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.007>.
- [3] Leitingner M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2016;15:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30137-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30137-5).
- [4] Dong C, Sriram S, Delbeke D, Al-Kaylani M, Arain AM, Singh P, et al. Aphasic or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. *Epilepsia* 2009;50:251–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01782.x>.
- [5] Penfield W, Gage L. Cerebral localization of epileptic manifestations. *Arch Neurol Psychiatry* 1933;30:709–27.
- [6] Stone JL, Hughes JR, Barr A, Tan W, Russell E, Crowell RM. Neuroradiological and electroencephalographic features in a case of temporal lobe status epilepticus. *Neurosurgery* 1986;18:212–6. <https://doi.org/10.1227/00006123-198602000-00019>.
- [7] Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wieser R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *Am J Neuroradiol* 2009;30:693–8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1456>.
- [8] Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Álvarez-Sabín J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:1465–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01620.x>.
- [9] Wei C-Y, Hsiao H-L, Chen S-C, Hung G-U, Kao C-H. Ictal and interictal 99mTc-HMPAO brain SPECT of a MELAS case presented with epilepsy-like visual hallucination. *Clin Nucl Med* 2012;37:876–7. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318262ad48>.
- [10] Jaraba S, Puig O, Miró J, Velasco R, Castañer S, Rodríguez L, et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy Behav* 2015;49. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.033>.
- [11] Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med* 1994;35:1087–94.
- [12] Kutluay E, Beattie J, Passaro EA, Edwards JC, Minecan D, Milling C, et al. Diagnostic and localizing value of ictal SPECT in patients with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2005;6:212–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.12.001>.
- [13] Long Z, Hanson DP, Mullan BP, Hunt CH, Holmes DR, Brinkmann BH, et al. Analysis of brain SPECT images coregistered with MRI in patients with epilepsy: comparison of three methods. *J Neuroimaging* 2018;28:307–12. <https://doi.org/10.1111/jon.12496>.
- [14] Sidhu Meneka Kaur, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018 Aug. 1;31(4):371–8. Chugani Harry. Neuroimaging in epilepsy; 2010; 1–272. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195342765.001.0001>.
- [15] McNally KA, Paige ALB, Varghese G, Zhang H, Novotny EJ, Spencer SS, et al. Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia* 2005;46:1450–64. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.06705.x>.
- [16] Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguier F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:21–41.
- [17] Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum* 2013;19(3 Epilepsy):767–94.
- [18] Struck AF, Westover MB, Hall LT, Deck GM, Cole AJ, Rosenthal ES. Metabolic correlates of the ictal-interictal continuum: FDG-PET during continuous EEG. *Neurocrit Care* 2016;24:324–31. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0245-y>.
- [19] Siclari F, Prior JO, Rossetti AO. Ictal cerebral positron emission tomography (PET) in focal status epilepticus. *Epilepsy Res* 2013;105:356–61. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.03.006>.
- [20] Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, Haga S, Kanazawa Y, Murao K, et al. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epilepticus. *Epilepsy Res* 2017;129:162–73. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008>.

- [21] Szabo K, Poeppel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005;128:1369–76. <https://doi.org/10.1093/brain/awh454>.
- [22] Newey CR, Wong C, Irene Wang Z, Chen X, Wu G, Alexopoulos AV. Optimizing SPECT SISCOM analysis to localize seizure-onset zone by using varying z scores. *Epilepsia* 2013;54:793–800. <https://doi.org/10.1111/epi.12139>.
- [23] De Coster L, Van Laere K, Cleeren E, Baete K, Dupont P, Van Paesschen W, et al. On the optimal z-score threshold for SISCOM analysis to localize the ictal onset zone. *EJNMMI Res* 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0381-9>.

2 ARTÍCULO 2: NEW-ONSET NON-LESIONAL APHASIC STATUS EPILEPTICUS. CLINICAL DESCRIPTION, DIAGNOSTIC CLUES, AND TREATMENT ALGORITHM

2.1 RESUMEN

El EE afásico es una forma infrecuente de EENC. Aún más infrecuente es el EE afásico *de novo* que se da en pacientes sin antecedentes previos de epilepsia y sin lesiones cerebrales. El objetivo del estudio es describir sus características clínicas, etiológicas y utilidad de las pruebas complementarias para su diagnóstico.

Este estudio se llevó a cabo en un solo centro y se incluyeron pacientes consecutivos que se presentaron en el servicio de urgencias entre 2011 y 2019 con afasia aguda, que finalmente se diagnosticó como EE afásico *de novo*. Se estudiaron los episodios posteriores de afasia (>5 min) que sufrieron estos pacientes y se dividieron en episodios confirmados de EE afásico y episodios afásicos postictales. Se compararon las características clínicas de los dos tipos de episodios.

Se incluyeron 19 pacientes, que sufrieron cincuenta episodios de afasia de origen epiléptico, con un promedio de 2.6 episodios por paciente (rango 1–7). Quince pacientes (71.4%) eran mujeres, con una edad media de inicio del EE afásico de 66.1 años (DE 6.3). Nueve pacientes (47%) murieron, seis de ellos (66.7%) durante el episodio afásico. El EEG ictal se realizó en 37 episodios, confirmando

el diagnóstico de EE afásico en 12 episodios; en ocho episodios, el diagnóstico por EEG no fue definitivo. Las etiologías más frecuentes fueron inflamatorias y vasculares. Comparando episodios de EE afásico con no EE afásico, los episodios de EE fueron más prolongados que los no EE (225 vs 65 h, $p = 0.024$) y se trataron con mayor frecuencia con BZD (76 vs 24%, $p = 0.001$) aunque se administraron más tarde (22.2 vs 1.5 h, $p = 0.06$).

Por todo ello, concluimos que el EE afásico es una emergencia tratable y altamente recurrente, con recaídas que pueden ser en forma de EE afásico o de afasia postictal. Se obtuvo un diagnóstico definitivo gracias al EEG en la mitad de los pacientes, mientras que, en otros pacientes, las técnicas de imagen fueron útiles para su diagnóstico. Las BDZ deben administrarse de forma precoz y a las dosis adecuadas como en otros tipos de EE. La afasia persistente, de más de 65 horas de duración, es altamente sugestiva de EE afásico.

2.2 ARTÍCULO ORIGINAL

Received: 27 September 2021 | Revised: 27 December 2021 | Accepted: 2 January 2022

DOI: 10.1111/ane.13586

ORIGINAL ARTICLE

Acta
Neurologica
Scandinavica

WILEY

New-onset non-lesional aphasic status epilepticus. Clinical description, diagnostic clues, and treatment algorithm

Sonia Jaraba Armas^{1,2}  | Jacint Sala-Padró¹ | Misericòrdia Veciana³ | Pablo Arroyo⁴ | Jordi Pedro³ | Jaume Mora⁵ | Montserrat Fernandez⁶ | Àngels Camins⁶ | Laura Rodriguez-Bel⁷ | Mercè Falip¹

¹Neurology Service, Epilepsy Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

²Neurology Department, Hospital de Viladecans, Barcelona, Spain

³Neurology Service, Neurophysiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁴Inpatient Unit, Neurology Service, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁵Image Diagnostic Institute (IDI), Nuclear Medicine Department, SPECT Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, Image Diagnostic Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁶Image Diagnostic Institute (IDI), MRI Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, Image Diagnostic Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁷Image Diagnostic Institute (IDI), Nuclear Medicine Department, PET Unit, Hospital de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Correspondence

Mercè Falip, Epilepsy Unit, planta 9.3, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
Email: mfallip@bellvitgehospital.cat

Funding information

The present study has not received any financial support

Abstract

Objectives: *De novo* aphasic status epilepticus (ASE) in patients without a previous history of epilepsy and without cerebral lesions (aphasic NOSE) is rare. The aim of the study is to describe its clinical characteristics, etiologies, and outcome.

Materials & Methods: Single-center study including consecutive patients presenting to the emergency department between 2011 and 2019 with acute aphasia, which was finally diagnosed as aphasic NOSE. Subsequent episodes of aphasia (>5 min) were recorded and divided into confirmed ASE and postictal aphasic episodes (non-ASE). Clinical characteristics of the two types of episodes were compared.

Results: Nineteen patients were included, suffering fifty episodes of epileptic aphasia, episodes per patient 2.6 (range 1–7). Fifteen patients (71.4%) were women, mean age at ASE onset was 66.05 years old (SD 6.3). Nine (47%) patients died, 6 of them (66.7%) during the aphasic episode. Ictal EEG was available in 37 episodes, confirming the diagnosis of ASE in 12 episodes; in 8 episodes, the EEG fulfilled the criteria of possible ASE. The most frequent etiologies were inflammatory and vascular. Comparing ASE with non-ASE episodes, ASE was longer than non-ASE (225 vs 65 h, p .024) and was treated more frequently with BZD (76 vs 24%, p .001) but with a longer delay (22.2 vs 1.5 h, p .06).

Conclusions: ASE is a treatable, highly relapsing emergency, with the subsequent relapses ASE or postictal aphasia. EEG is diagnostic in half of the patients, while in others imaging techniques are also useful. Benzodiazepines should be administered. Persistent aphasia, of more than 65 hours' duration, is highly suggestive of ASE.

KEYWORDS

aphasia, aphasic status epilepticus, nonconvulsive status epilepticus, postictal aphasia, prolonged aphasia

1 | INTRODUCTION

Aphasia as part of a seizure or of the postictal period is present in 9%–17% of cases.¹ Aphasic status epilepticus (ASE) is an infrequent form of non-convulsive status epilepticus (NCSE) with a reported rate of 0.8%.² ASE is characterized by sudden and persistent language disorder without impairment of other cognitive or neurological functions.³ ASE in patients without previous seizures or epilepsy

and unknown cerebral lesions (Aphasic NOSE) is even rarer, and is probably underdiagnosed, given that acute aphasia, which is a frequent reason for consultation in the emergency department, is initially viewed as a putative acute ischemic stroke.^{4,5} Other possible etiologies of acute aphasia are brain trauma, tumors, infections, neurodegenerative disorders, and seizures. So, Aphasic NOSE is not initially clinically suspected, and its diagnosis is often delayed.

Furthermore, ASE can be difficult to diagnose clinically or by EEG. The clinical diagnosis of ASE is often hampered by the difficulty in exploring consciousness in an aphasic patient. In addition, surface EEG, owing to activation of a small cortical area, may not detect interictal or even ictal discharges,⁶ and in some patients, only prolonged video EEG was able to capture electrographic seizure activity while initial 30-min EEG was not diagnostic.^{2,4} Some case studies suggest that other diagnostic techniques used to detect perfusion or brain metabolism such as computed tomography with a perfusion sequence (CTP), perfusion sequence in magnetic resonance imaging (MRI), single-photon emission computed tomography (SPECT), and ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) can be helpful when EEG results do not provide the basis for a conclusive diagnosis of ASE.^{7–13}

Some recent series have described the clinical characteristics and outcomes of patients suffering ASE,^{14,15} and it is considered that the prognosis of ASE is more favorable than other types of NCSE. The need for aggressive treatment in this group of patients is the subject of debate.¹⁶

Specific information about outcomes in this subgroup of patients with new-onset non-lesional ASE is scarce.

Thus, the aim of this study was to describe clinical characteristics, etiologies, and outcomes of consecutive patients presenting with aphasic NOSE.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

This was a single-center non-interventional retrospective observational study. The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge (PR177/16). All patients or their relatives signed an informed consent form in accordance with the Helsinki declaration. The confidential information of the patients was handled in accordance with Spanish legislation.

2.2 | Patients

We included consecutive patients who presented to the emergency department of our institution between 2011 and 2019 with acute aphasia without fluctuations and without improvement as the main neurological symptom, maintained for more than 15 min, and finally diagnosed as *de novo* non-lesional ASE (Aphasic NOSE) according to the clinical, EEG, and neuroimaging findings. Non-lesional ASE was considered after first step diagnostic procedures which included CT scan (including perfusion and angiography when available), blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) analysis, when available, sample examination including chemistry, hematology, toxicology, CSF gram stain, bacterial and viral cultures, and multiplex polymerase chain reaction (mPCR) for herpes family viruses. A standard normal MRI was also required.

In the included patients, a second specific step of diagnostic procedures was carried out. The specific procedures were as follows: search for antibodies against superficial neuronal antigens and on-coneural antibodies both in serum and CSF when available, systemic autoimmune battery, and specific neuroimaging procedures such as MRI with Gadolinium and epilepsy protocol, whole-body PET, and skull-base computed tomography (CT), ¹⁸FDG-PET, SPECT.

The exclusion criteria were a previous history of epilepsy or of acute symptomatic seizures, episodes without sufficient clinical information, and absence of a final diagnosis.

Like Leitinger et al.,¹⁷ we classified patients as ASE or non-ASE, as in our previous studies,¹⁸ following a consensus decision made between different raters and inferred from all the clinical and para-clinical data, including EEG readings, laboratory data, therapeutic response, follow-up, and final outcome with a follow-up of at least one year. During the follow-up period, all relapses of prolonged aphasia episodes were reviewed. Each patient was evaluated and followed up by neurologists from our hospital specialized in epilepsy.

2.2.1 | ASE diagnosis

The diagnosis was considered definitive in two situations:

1. Patient with a compatible clinical picture (aphasia) and EEG findings classified as definite according to the Salzburg criteria,¹⁷ or when EEG was classified as possible, another diagnostic technique was needed to confirm the diagnosis.
2. Patient with a compatible clinical picture (aphasia) and unequivocal response to intravenously administered antiseizure drugs (ASD), or patient with aphasia and other minor clinical signs such as ocular deviation, facial twitching, and arm twitching.

2.2.2 | Non-ASE diagnosis

The non-ASE diagnosis was considered in patients with prolonged or fluctuating acute aphasia without unequivocal response to ASD

who recovered in the following hours and in whom the EEG or the other diagnostic techniques were not carried out in the ictal period, but having clinical or paraclinical confirmation of its epileptic nature. Most of the non-ASE episodes corresponded to postictal states.

2.2.3 | End of ASE diagnosis

The clinical end (complete recovery from the aphasia) or return to baseline was considered the primary end point. EEG and neuroimaging normalization were also considered but were recorded as separate variables.

Clinically, treatment response was divided into four categories: complete response, partial response, no response, or non-assessable. Somnolent or comatose patients were considered non-assessable.

Variables recorded in the first and subsequent episodes were as follows:

Clinical variables: age, gender, antecedents of neurological symptoms, stroke code activation, time of first symptoms, time to first neurological attention, other neurological symptoms apart from aphasia, reperfusion treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (iv-rTPA), time to rTPA administration, time to ASE diagnosis, time to benzodiazepine (BZD) administration, time to first and subsequent iv ASD administrations, dose of each ASD, administered immunomodulatory treatment (such as steroids, immunoglobulins, azathioprine, and rituximab), effective treatment, etiology, symptom duration, aphasia relapses, cognitive impairment, acute mortality (during the inpatient hospitalization due to ASE or to related complications), 12 months' mortality, and autopsy results in case of death.

Diagnostic technique variables: first EEG findings, continuous video-EEG monitoring, cranial CT scan with perfusion sequences when available, neck and cranial angiography CT scan, cranial MRI with diffusion and perfusion sequences, ¹⁸FDG-PET, SPECT, time to different explorations, and clinical situation when available.

Clinical and paraclinical characteristics of ASE and non-ASE episodes were compared. Clinical characteristics of the first episode were evaluated separately and compared to the rest of the episodes, and definite ASE episodes were compared with the rest of the episodes.

2.3 | Methods

2.3.1 | EEG data

Short video-EEG monitoring was performed in all patients with Deltamed 32 channels, XLTEK 64 channels, and Neuronic 32 channels at patient bedside. Continuous video-EEG monitoring was done whenever possible. The EEG findings were described according to the glossaries of the International Federation of Clinical Neurophysiology,¹⁹ the American Clinical Neurophysiology Society

Standardized Critical Care EEG Terminology (SCCET),²⁰ and the Salzburg Consensus Criteria for nonconvulsive status.¹⁷

2.3.2 | Brain CT scan

All CT studies were performed with a LightSpeed Ultra 8-section multisection scanner (GE Healthcare, Milwaukee, WI).

2.3.3 | Brain ¹⁸FDG PET

All FDG-PET scans were acquired in a PET/CT Discovery ST scanner (General Electric, Milwaukee, WI).

2.3.4 | Brain SPECT scan

The SPECT scans and their quantification (QtSPECT) were all performed within 120 min from the administration of 740 Mbq (20mCi) of ^{99m}Tc-HMPAO (Amersham International, Arlington Heights, IL) as previously described.¹³ The injections were given during the clinical episode suspected of being NCSE under EEG control when available.

2.3.5 | Brain MRI

All included patients underwent routine clinical MRI using a Philips 1.5 or 3 Tesla MRI scanner (Intera, Philips Medical Systems, Amsterdam, the Netherlands) that included T1-weighted images, T2-weighted images, and fluid-attenuated inversion recovery images (FLAIR) obtained in coronal, sagittal, and transversal sections with DWI (diffusion-weighted imaging).^{11,21} Perfusion-weighted imaging (PWI) was done when possible.

2.3.6 | Statistics

Data were analyzed using IBM SPSS version 21. We report continuous data with median $\pm$ standard deviation and range. We used median instead of mean in order to avoid the effect of skewed values. Fisher's exact test was used for nominal data and the Mann-Whitney U-test for metric data. All tests were two-tailed; *p*-values $< .05$ were considered significant.

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics

Nineteen patients who suffered a prolonged epileptic aphasic episode were included. Fifteen were females (78.9%) with a mean age at onset of 65 (range 30–86) (see Table 1). Thirteen patients suffered

relapses (68.4%). All subsequent episodes of aphasia were also evaluated.

Finally, a total of 50 episodes were evaluated, with 25 (50%) diagnosed as ASE episodes according to the diagnostic criteria, and the rest as non-ASE (mostly postictal aphasia or cluster of aphasic

seizures). Median time to clinical suspicion was 3 h (range 0–144) and to confirmed diagnosis 22 h (0.15–144). Median episode duration was 65 h (SD 77.32). Isolated aphasia was found in 38 episodes, and 12 suffered other neurological symptoms in addition to aphasia (minor symptoms such as mild paresis, focal clonic seizures, and

TABLE 1 Clinical characteristics of the cohort

		Episodes (%)	Mean (SD)	Range
Episodes of epileptic aphasia		50		
Patients with >2 relapses		6 (31.6)		
Final diagnosis	ASE	25		
	No ASE	25		
Age (years)			66.7 (15.2)	30–86
Clinical symptoms	Aphasia	38 (76)		
	Aphasia plus	12 (24)		
Time to N.E. (h)			3.1 ^a (24.3)	0.3–120
Stroke code activation		16 (32)		
Reperfusion therapy		2 (4)		
Time to diagnosis (h)			4 ^a (27.6)	0–132
Time to EEG (h)	With symptom	35 (70)	24 ^a (28.5)	0–120
EEG diagnosis	ASE definitive	10 (28.6)		
	ASE possible	10 (28.6)		
	No ASE	15 (42.9)		
Time to BZD (h)		21 (42)	3 ^a (36.2)	0.1–144
BZD treatment		24/50 (48)		
BZD response		9/24 (37.5)		
First ASD-second ASD	PHT	15–8		
	LEV	11–2		
	VPA	8–5		
	LCM	2–6		
	Other: CBZ, LMT	2		
First ASD before 12 h		24/50 (48)		
First ASD response		6/38 (15.8)		
Immunomodulatory treatment	IGIV	2		
	Steroids	10		
	Azathioprine	3		
	Rituximab	1		
	Cyclophosphamide	1		
Effective treatment		29/50 (58)		
Time to clinical control (h)			48 ^a (248.9)	0.1–1000
Acute mortality		6 (31.6)		
12 months mortality		4 (21.1)		

Abbreviations: ASD, antiseizure drug; ASE, aphasic status epilepticus; BZD, benzodiazepine; CBZ, carbamazepine; EEG, electroencephalogram; IGIV, immune globulin intravenous; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; LMT, lamotrigine; N.E, neurologic examination; PHT, phenytoin; VPA, valproic acid.

^aMedian.

oculogyric seizures). Complete resolution was observed in 29 episodes (58%), while the rest resolved with sequelae or died.

Benzodiazepines (BZDs) were administered in 24 episodes (48%). Acute administration of other intravenous (iv) antiseizure drugs (ASD) was done in 36 episodes, with the most frequently administered ASDs being PHT, LEV, and VPA. Treatment with ASD was initiated within the first 12 h in 24 episodes (48%).

Corticosteroid therapy was administrated in ten episodes, 8 of them diagnosed with ASE. Among these, the treatment was effective in 6 cases (75%).

In four episodes, the patients were admitted to the intensive care unit (ICU), 2 of them due to new-onset motor seizures and the other 2 due to systemic complications; all cases were treated with anesthetic drugs.

TABLE 2 Clinical characteristics of first episode

		Patients (%)	Mean (SD)	Range
Number of patients		19		
Patients with relapses		13 (68.4)		
Final diagnosis	ASE	13 (68.4)		
	Non-ASE	6 (31.6)		
Sex (female)		15 (78.9)		
Age (years)			65 (16.8)	30–86
Time to N.E. (h)			5.3 ^a (36.3)	0.3–120
Time to diagnosis (h)			15 ^a (39.9)	1–144
Time to EEG (h)	With symptom	14 (73.7)	40.2 (28.2)	12–96
	Not done	5 (26.3)		
EEG diagnosis	ASE definitive	6/14 (42.8)		
	ASE possible	4/14 (28.6)		
	No ASE	4/14 (28.6)		
Etiology	Immune/inflammatory	8 (42.1)		
	Cerebrovascular disease	4 (21.1)		
	Unknown	3 (15.8)		
	Toxic/metabolic	2 (10.5)		
	Structural non-vascular	2 (10.5)		
Ictal MRI		6 (31.6)		
Time to ictal SPECT		7 (36.8)	58 ^a (126.9)	(21–288)
Ictal PET		6 (31.6)		
BZD treated		11 (57.9)		
Time to BZD (h)		9	10 ^a (42.1)	1–144
BZD response		3/11 (27.3)		
First ASD before 12 h		7/12 (58.3)		
First ASD response		4/13 (30.8)		
Effective treatment		10/13 (76.9)		
Return to baseline		13 (68.4)		
Time to clinical control (h)			96 ^a (287.6)	12–1000
ICU		1		
Inpatient mortality		2 (10.5)		

Abbreviations: ASD, antiseizure drug; ASE, aphasic status epilepticus; BZD, benzodiazepine; CT, computerized tomography; EEG, electroencephalogram; ICU, intensive care unit; N.E, neurologic examination; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computerized tomography.

^aMedian.

TABLE 3 Clinical comparison of ASE and non-ASE episodes

		ASE (%)	Non-ASE (%)	p	95% confidence interval
Episodes		25	25		
First episode		13	6	.1362	(0.123 to 0.136) ^b
Gender (female)		19 (76)	23 (92)	ns	
Age (years)		64 (SD 16.7)	69.5 (SD 13.5)	ns	(-14.13 to 3.09)
Clinical symptoms	Aphasia	17	21	ns	
	Aphasia plus	8	4		
Stroke code		8	8	ns	
Diagnosis	Clinical features	6	5	.001	(0.00 to 0.00) ^b
	Presumption ^a	3	5		
	EEG	12	0		
	Perfusion techniques	4	0		
	No diagnosis	0	8		
Diagnostic supported by EEG		12	0		
Etiology	Cerebrovascular	5	10	ns	
	Toxic-metabolic	6	4		
	Autoimmune or inflammatory	10	7		
	Structural (other)	3	0		
	Unknown	1	4		
Reperfusion therapy		1	1	ns	
BZD treatment		19 (76)	6 (24)	.001	(0.001 to 0.002) ^b
Time to BZD		22.2 (SD 40.5)	1.5 (SD 1.6)	.06	(-0.95 to 42.25)
BZD response		6/18 (33.3)	3/6 (50)	ns	
2nd doses BZD		2 (11.1)	2 (33.3)	ns	
First ASD	PHT	8	8	ns	
	VPA	7	1		
	LEV	7	4		
	LCM	2	0		
	Other	1	1		
Second ASD	No ASD	5	23	ns	
	PHT	7	0		
	VPA	5	0		
	LCM	4	2		
	Other	3	0		
Steroids effective		6/8	2/2	ns	
24 h after ASD	Improvement	6	1	.003	(0.002 to 0.005)
	Non-assessable	12	3		
	Resolution	1	6		
Relapse		14	14	ns	
Return to baseline	Yes	12	12	ns	
	No	9	11		
	Death	4	2		
Time to clinical control		225 (SD 316.9)	65 (SD 77.32)	.024	(22.56 to 297.43)
Time to EEG control		123.8 (SD 85.9)	36 (SD 22.4)	.052	(-0.96 to 176.67)
Intensive Care Unit		3	1	ns	

Abbreviations: ASD, antiseizure drug; ASE, aphasic status epilepticus; BZD, benzodiazepine; EEG, electroencephalogram; ICU, intensive care unit; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; ns, not statistically significant; PHT, phenytoin; SD, standard deviation; VPA, valproic acid.

^aWhen CT and angiography CT are normal.

^bMonte Carlo 95% confidence interval.

The most frequent etiological categories for aphasic NOSE were immunomediated in 8 cases (32%) due to autoimmune encephalitis, amyloid angiitis, or inflammation due to remote cranial irradiation, and vascular in 4 (21.1%), due to small cortical lesions, most of them hemorrhagic, in the context of cerebral amyloid angiopathy. Other etiologies were structural 2 (10.5%) (one encephalocele not observed in the first MRI and one bilateral posterior pachygyria) and toxic/metabolic in another 2 (10.5%): One patient suffered a subacute encephalopathy with alcoholic seizures (SESA syndrome) and the other vitamin B deficiency. In 3 patients (15.9%), the etiology after a complete study work-up remained unknown.

During the follow-up period, 13 patients (68.4%) suffered at least one relapse as prolonged aphasia (mean number of episodes per patient 2.6, range 1–7). In 5 patients who suffered several relapses who were controlled with acute immunomodulatory treatment, chronic immunosuppressive treatment was administrated, preventing further relapses in three (60%) of them.

During the first episode, 1 patient (5.2%) died, 3 more died acutely during the second episode and 3 more remotely. The mortality rate at one year was 4/19 (21%), and the mortality rate at 5 years was 9/19 (47.4%). After the first episode, 6 patients (31.5%) suffered sequelae (aphasia, but also diffuse cognitive decline). After one year, one patient (36.8%), and after five years 10 further patients (52.6%) did not return to baseline. Among the patients who died, necropsy study results were obtained for three, with diagnoses of limbic encephalitis, diffuse brain lesions compatible with a toxic-metabolic etiology, and ischemic stroke with large-cell lymphoma.

Clinical characteristics of first episodes are presented in Table 2.

Clinical characteristics of ASE episodes were compared to those of the rest of the episodes (non-ASE) (see Table 3). There were no statistical differences in age, gender, or clinical symptoms. First episodes were more frequently diagnosed as ASE, while subsequent aphasic episodes were more frequently diagnosed as non-ASE ($p .04$). Comparing the etiologies, no statistical differences were observed, although vascular etiology was found more frequently in non-ASE, while immune etiology was seen in ASE episodes. ASE episodes were treated more frequently with BZD (76 vs 24%, $p .001$) but with a longer delay (22.2 vs 1.5 h, $p .06$). Moreover, a second BZD was more frequently administrated in the non-ASE group (33.3 vs 11.1, p ns). Regarding episode duration, ASE episodes were longer than non-ASE (225 vs 65 h, $p .024$). No differences were found in prognosis and use of ASD or the use of immunomodulatory treatment. Mortality was higher in the ASE group (16% vs 8%), but no statistically significant differences were found.

Cranial CT scan was done within the first 24 h and was normal in all patients, but it was not repeated in all episodes 45/50 (90%). EEG was done within the first 24 h when the patient was symptomatic, in 27 patients (54%). In another 10 patients, first available EEG was done later but while they were still aphasic. Hence, EEG while the patient was symptomatic was recorded in 37/50 (74%). ASE episodes were considered definite according to Salzburg criteria in 12/25 (48%). In the rest of the patients, one or more diagnostic techniques

were necessary. For more information about the results of the supporting diagnostic techniques, see Table 4 and Figure 1.

Comparing patients diagnosed with definite ASE vs possible by EEG, according to the Salzburg criteria, no differences in gender, etiology, number of relapses, time to diagnosis or time to first treatment, time to clinical control prognosis, or mortality were observed between the two groups.

Based on the results of our study, a diagnostic and treatment algorithm was proposed (see Figure 2).

4 | DISCUSSION

There are no specific guidelines for the treatment of ASE, and an aggressive treatment approach is the subject of debate.¹⁶ In our study, we observed that around half of the episodes of prolonged epileptic aphasia resolved with BZD and one ASD during the first 65 h, without the need for anesthetic treatment, and we may hypothesize that most of these cases corresponded to prolonged postictal aphasia. In another recent study carried out in a third-level center in Turkey in patients with ASE, *de novo* or not, of 28 patients, 14 (47%) improved in >3 days without being given anesthetic treatment.¹⁴ Other authors have also found that the prognosis for ASE is better than for other NCSE.¹⁵ A duration longer than 65 h could be an important diagnostic clue to help differentiate between postictal and ictal aphasia. Postictal paresis is the most widely studied sign in the postictal period, with a duration ranging from 2 min to 36 h. Postictal aphasia is observed even more frequently, 10% vs 34% according to a metanalysis,²² but its duration is currently unknown. In our study, we observed that postictal aphasia can last as long as 65 h. In another study, vascular epilepsy was found to be an independent risk factor for suffering postictal paresis.²³ In our study, we found postictal aphasia more frequently in patients who were diagnosed with vascular epilepsy but without reaching statistical significance, probably due to the small sample size.

TABLE 4 Comparison of patients with ASE episodes diagnosed by EEG or by other perfusion and metabolism techniques

Technique		ASE	%
EEG	Definitive	12/25	48
	Possible	8/25	32
	Non-ASE	5/25	20
Focal hyperperfusion	by CT	2/2	100
	by MRI	2/5	40
	by SPECT	8/10	80
Focal hypermetabolism	by PET	6/7	85.7
DW-MRI altered		8/15	53.3

Abbreviations: ASE, aphasic status epilepticus; CT, computerized tomography; DW-MRI, diffusion-weighted magnetic resonance imaging; EEG, electroencephalogram; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computerized tomography.

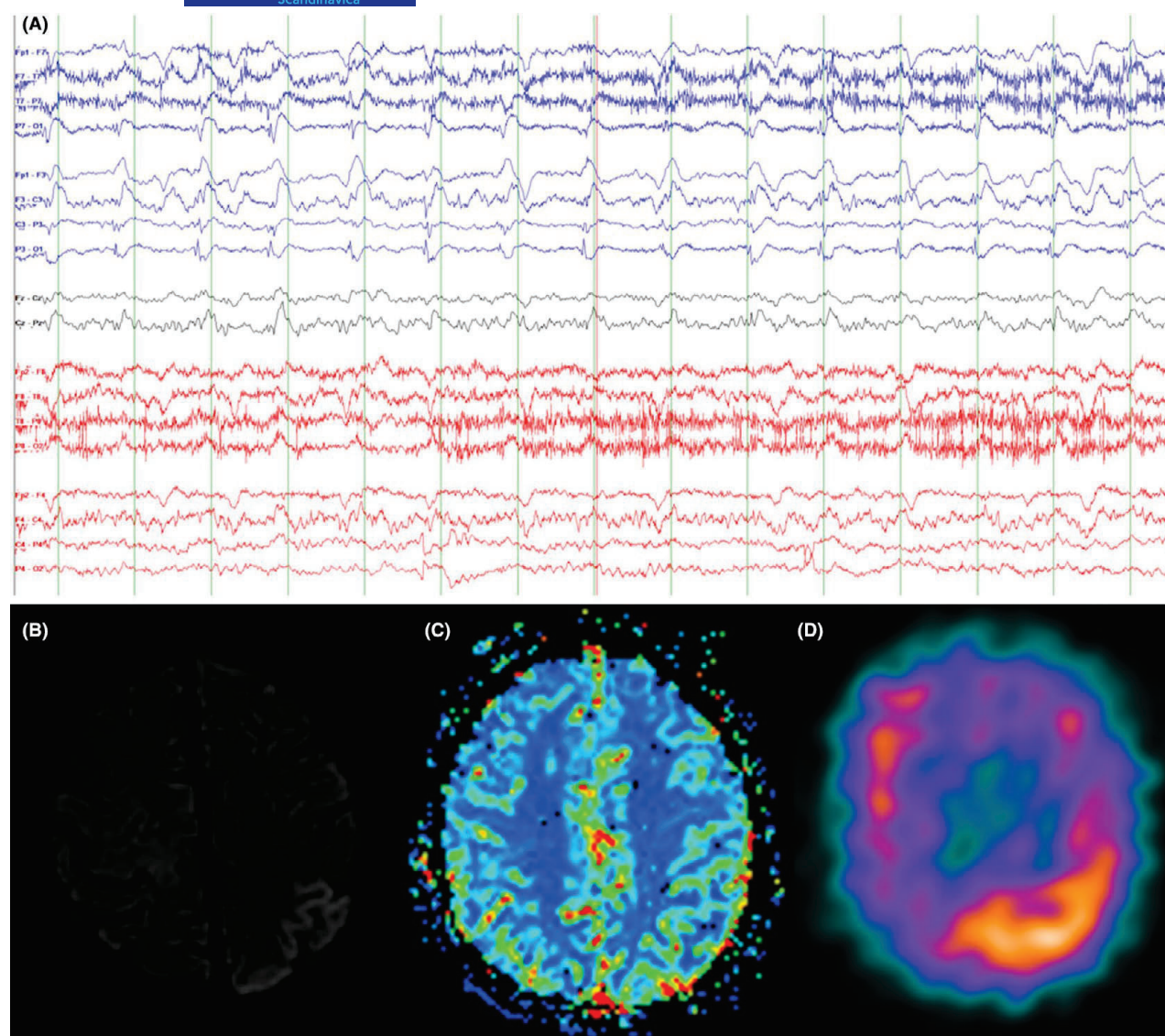
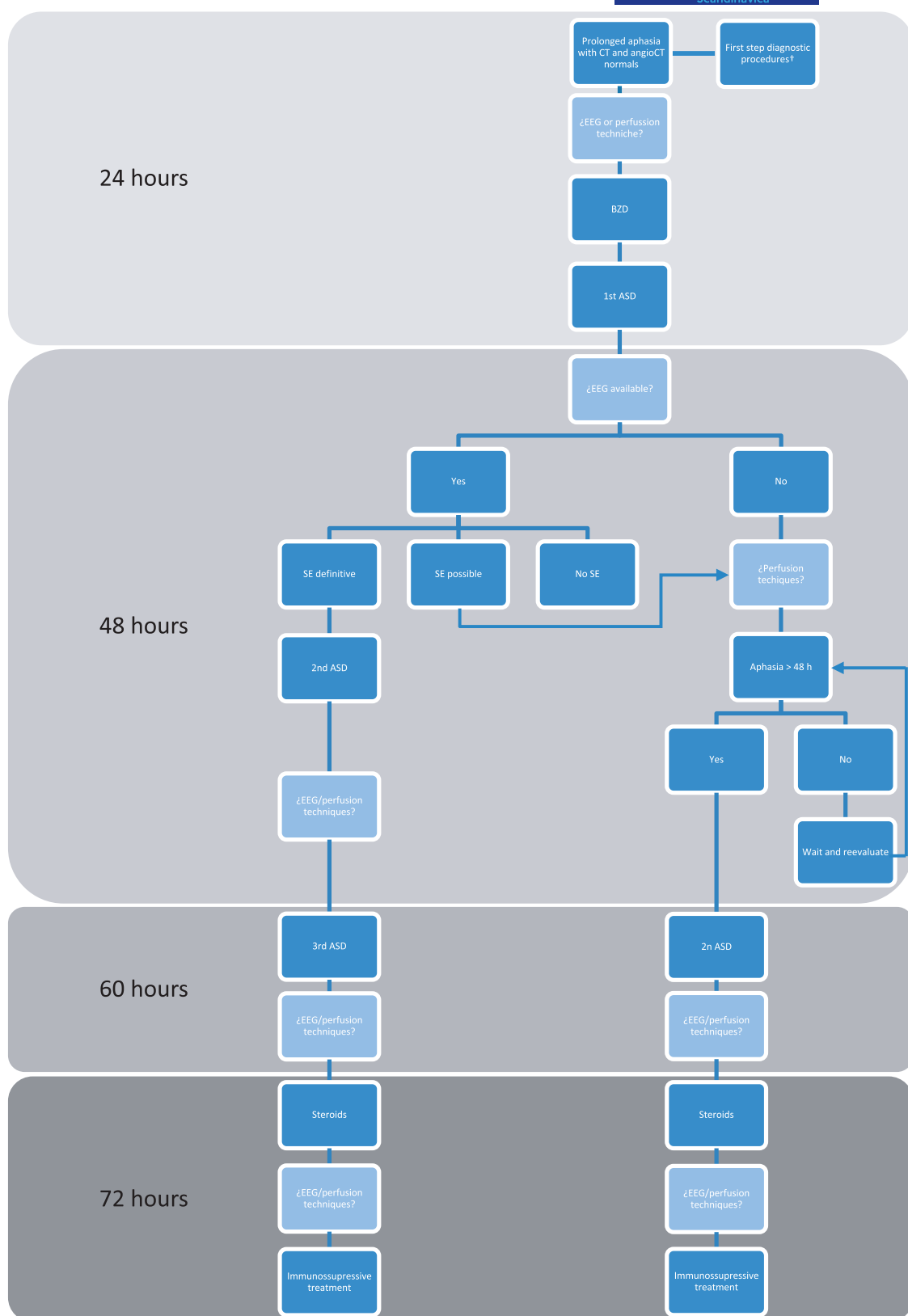


FIGURE 1 Diagnostic techniques employed in a patient with acute aphasia finally diagnosed with aphasic status epilepticus. (A) EEG (bipolar montage) showing diffuse slowing, greater on the left side, and pseudoperiodic lateralized discharges (1 Hz) in the left hemisphere, predominantly parieto-occipital. (B) MRI, FLAIR sequence showing left parieto-occipital cortical hyperintensities, (C) Perfusion MRI sequence showing focal hyperperfusion in the left parieto-occipital region, and (D) SPECT showing hypermetabolic focus in the left parieto-occipital region. All of these are suggestive of an epileptogenic focus and highly suggestive of ASE

Nearly half of ASE episodes were diagnosed by EEG according to Salzburg criteria. Ericson et al. reported, in a case series of 9 patients with ASE, that routine short-term EEG did not show clear seizure activity in 4/9, while 2 h of continuous EEG monitoring was diagnostic in all of them. We also did 24-h video-EEG monitoring in two episodes in which a routine EEG was not diagnostic, and confirmed the diagnosis in both cases. Instead of prolonged EEG monitoring, we more frequently used other diagnostic techniques, due to their availability, to confirm our clinical suspicions. Even prolonged EEG monitoring is generally recommended in patients with highly suspected SE.²⁴ We recommend, as does Ericson, that a minimum 2 h of EEG be mandatory if ASE is strongly suspected.^{2,25}

There is a wide consensus about the use of BZDs as first-line therapy in convulsive SE,^{26,27} but another debatable point is BZD use in patients with NCSE and specifically with ASE. In the present study, BZDs were administered in nearly half of the episodes, and they were more frequently administered in first episodes than in subsequent episodes, as in other reported series.^{14,28} There were three main reasons for this low number of episodes treated with BZDs. First, most of our patients were old and had comorbidities that could lead to the side effects of BZDs or clinical fear thereof. Second, patients with a previous history of epilepsy and under ASDs were treated intravenously (iv) with higher doses than in their earlier ASD treatments, and third, the sedative effects of BZDs can make it



Consider anesthetic treatment if ASE persists in young patients after 3 ASDs +/- steroids and altered diffusion imaging techniques

FIGURE 2 Diagnosis and treatment algorithm. †First step diagnostic procedures include blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) analysis, when available, sample examination including chemistry, hematology, toxicology, CSF gram stain, bacterial and viral cultures, and multiplex polymerase chain reaction (mPCR) for herpes family viruses

more difficult to explore the patient and assess aphasia. At any rate, the use of BZDs as a first treatment step along with a higher cumulative dose of anticonvulsants within the first period of treatment was associated with shorter duration of NCSE in several previous studies.²⁹ In our study, we could not confirm this point but we did observe that confirmed ASE episodes received BZDs later than did non-ASE episodes, suggesting that many of the non-ASE episodes were in fact ASE episodes controlled with the BZD but assessed in the postictal period. We also consider BZDs to be the inarguable first-line treatment in ASE.

Another important finding of the present study is that receiving ASDs prevents ASE episodes but not subsequent seizures with prolonged aphasic episodes. The most frequently reported etiologies in ASE patients are structural lesions.^{2,10,14,30,31} The most frequent structural lesion observed in our study was small cortical bleeding in the context of cerebral amyloid angiopathy. Affected patients suffered several episodes of prolonged aphasia as described by Smith et al.³¹ They hypothesize that prolonged aphasia episodes other than the ictal, postictal, or due to ischemia, could be related to cortical spreading depression. Most of the episodes suffered by our patients were considered postictal, although we cannot rule out the possibility that they were due to cortical spreading depression or depolarization.

Immunosuppressive therapy was useful in controlling the status and preventing new relapses in three of our patients, while autoimmune etiology was a frequent element in our series. Our study also suggests that after ruling out a structural lesion in patients with *de novo* ASE, an autoimmune etiology should be suspected.^{14,32} Some clinical clues, noted earlier, could help to establish the diagnosis: subacute onset, ASD resistance, cognitive impairment or neuropsychiatric symptoms, a history of cancer, and individual or family history of autoimmune disease.³³ Detection of neural-specific antibodies, abnormalities in the CSF (pleocytosis or presence of oligoclonal bands), or evidence of inflammation on brain MRI or specific FDG-PET patterns could support the diagnosis.³⁴ Our results suggest that when there is a diagnosis of acute or chronic autoimmune ASE, immunomodulatory treatment should be considered.

Our study has several limitations, the most important of which is its retrospective nature. Other limitations include the small number of included patients, the heterogeneity of the diagnostic tools employed when the EEG was considered probable, and the low adherence to our standard SE protocol. Immunomodulatory factors and ASD could have modified the natural history of some etiologies which were not controlled for. After reviewing these patients, we have made a specific SE protocol for this form of SE. At any rate, prospective studies with a large number of included patients are needed.

5 | CONCLUSION

Aphasic status epilepticus is a highly relapsing treatable emergency, with the subsequent relapses being ASE, but there is also prolonged

postictal aphasia. Extended video EEG should be required when standard EEG is not definitively diagnostic. Other imaging techniques could also be useful. Benzodiazepines should be administered as soon as possible in highly suspicious episodes. Persistent aphasia, of more than 65 hours' duration, is highly suggestive of aphasic status epilepticus.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the patients and colleagues who attended the patients for their collaboration, especially the physicians of the emergency department and those working in the neurology ward. Thanks to Tom Yohannan for his collaboration in language editing. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya and the Hospital Universitari de Bellvitge Management Department for institutional support.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they do not have any conflicts of interest. We confirm that we have read the journal position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/ane.13586>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Sonia Jaraba Armas  <https://orcid.org/0000-0001-9205-0811>

REFERENCES

1. Kanemoto K, Janz D. The temporal sequence of aura-sensations in patients with complex focal seizures with particular attention to ictal aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(1):52-56. doi:10.1136/jnnp.52.1.52
2. Ericson EJ, Gerard EE, MacKen MP, Schuele SU. Aphasic status epilepticus: electroclinical correlation. *Epilepsia*. 2011;52(8):1452-1458. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03084.x
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi:10.1111/epi.13121
4. Quintas S, Rodríguez-Carrillo JC, Toledano R, et al. When aphasia is due to aphasic status epilepticus: a diagnostic challenge. *Neurol Sci*. 2018;39(4):757-760. doi:10.1007/s10072-017-3218-9
5. Casella G, Llinas RH, Marsh EB. Isolated aphasia in the emergency department: the likelihood of ischemia is low. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;163(August):24-26. doi:10.1016/j.clineuro.2017.10.013
6. Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(2):96-100. doi:10.1097/WNP.0b013e31803ecdaf
7. Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med*. 1994;35(7):1087-1094.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014662 Accessed May 29, 2019
8. Dong C, Sriram S, Delbeke D, et al. Aphasic or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. *Epilepsia*. 2009;50(2):251-255. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01782.x
 9. Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wiest R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):693-698. doi:10.3174/ajnr.A1456
 10. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Álvarez-Sabín J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia*. 2008;49(8):1465-1469. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01620.x
 11. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, et al. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2017;129:162-173. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008
 12. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, et al. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(7):1317-1324. doi:10.1111/epi.16063
 13. Jaraba S, Reynés-Llompart G, Sala-Padró J, et al. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106544. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106544
 14. Azman F, Tezer FI, Saygi S. Aphasic status epilepticus in a tertiary referral center in Turkey: clinical features, etiology, and outcome. *Epilepsy Res*. 2020;167(September):106479. doi:10.1016/j.eplepsyres.2020.106479
 15. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Hidden in plain sight: non-convulsive status epilepticus—recognition and management. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(4):280-292. doi:10.1111/ane.12732
 16. Rossetti AO, Hirsch LJ, Drislane FW. Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in the neuro ICU should or should not be treated aggressively: a debate. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019;4:170-177. doi:10.1016/j.cnp.2019.07.001
 17. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158-163. doi:10.1016/j.yebeh.2015.05.007
 18. Muñoz-Vendrell A, Sala-Padró J, Jaraba S, et al. Functional neuroimaging in nonepileptiform electroencephalographic patterns in status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2021;144(6):687-694. doi:10.1111/ane.13515
 19. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:21-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590974> Accessed May 30, 2019
 20. Hirsch LJ, Fong MW, Leitinger M, et al. Critical care EEG terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29. doi:10.1097/WNP.0000000000000806.American
 21. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: a focused review. *Seizure*. 2016;38:63-67. doi:10.1016/j.seizure.2016.04.007
 22. Subota A, Khan S, Josephson CB, et al. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;94:243-251. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.014
 23. Sato K, Arai N, Hida A, Takeuchi S. Old stroke as an independent risk etiology for Todd's Paralysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(8):1787-1792. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.008
 24. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):87-95. doi:10.1097/WNP.0000000000000166
 25. Struck AF, Osman G, Rampal N, et al. Time-dependent risk of seizures in critically ill patients on continuous electroencephalogram. *Ann Neurol*. 2017;82(2):177-185. doi:10.1002/ana.24985
 26. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23. doi:10.1007/s12028-012-9695-z
 27. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48
 28. Pauletto G, Bax F, Gigli GL, et al. Status epilepticus mimicking stroke recurrence. *Epilepsy Behav*. 2020;104:106509. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106509
 29. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*. 2019;85(3):421-432. doi:10.1002/ana.25416
 30. Unterberger I, Trinka E, Ransmayr G, Scherfler C, Bauer G. Epileptic aphasia – a critical appraisal. *Epilepsy Behav*. 2021;121:108064. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108064
 31. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurologic episodes. *Neurology*. 2021;97(5):231-238. doi:10.1212/WNL.00000000000012234
 32. Masuda T, Kimura N, Nakamura K, Okazaki T, Arakawa R, Kumamoto T. A case of limbic encephalitis repeated aphasie status epilepticus with periodic lateralized epileptiform discharges.
 33. Quek AML, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*. 2012;69(5):582-593. doi:10.1001/archneurol.2011.2985
 34. Rai S, Drislane F. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):697-712. doi:10.1007/s13311-018-0640-5

How to cite this article: Jaraba Armas S, Sala-Padró J, Veciana M, et al. New-onset non-lesional aphasic status epilepticus. Clinical description, diagnostic clues, and treatment algorithm. *Acta Neurol Scand*. 2022;145:579-589. doi:10.1111/ane.13586



V. DISCUSIÓN GENERAL

1 RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS

En el primer estudio de esta tesis se evaluaron 55 pacientes en estado crítico con sospecha clínica de EENC, a quienes se les había realizado una HMPAO-SPECT como parte de su evaluación diagnóstica. Se había realizado un EEG a todos ellos, pero a pesar de ello y aplicando los criterios de Salzburg para el diagnóstico del EENC, los registros de EEG no habían sido diagnósticos en más de la mitad de los pacientes. Entendiendo como diagnósticos solo aquellos que cumplen criterios de diagnóstico definitivo. Para mejorar la precisión diagnóstica y facilitar un tratamiento adecuado y precoz, recurrimos a pruebas de neuroimagen como la SPECT cerebral ictal, con el objetivo de identificar un aumento focal de la perfusión cerebral basándonos en la fisiopatología subyacente del EE. En nuestro caso, tanto la SPECT cualitativa como la cuantitativa y la sustracción (SSPECTCOM), nos ayudaron a llegar a un diagnóstico definitivo en un mayor número de pacientes y lo hicieron con una alta especificidad y sensibilidad.

En el segundo estudio se evaluaron 19 pacientes que acudieron a urgencias por afasia de inicio agudo que se diagnosticó como EE afásico *de novo* y sin lesión cerebral estructural que la justificara. Durante la evolución, varios de ellos tuvieron nuevos episodios de afasia, y en total se incluyeron 55 episodios de afasia que tras una evaluación detallada se dividieron en nuevos episodios de EE afásico y episodios de afasia postcrítica prolongada. Durante el proceso diagnóstico se realizaron diferentes exploraciones, entre ellas destacamos, el cEEG y pruebas de neuroimagen con estudio de perfusión o metabolismo cerebral, que nos permitieron acabar diagnosticando o descartando el EE cuando la clínica o el EEG no eran concluyentes.

En general, en ambos estudios realizados, las pruebas de neuroimagen nos han servido como herramienta diagnóstica en pacientes con una alta sospecha de EENC con un EEG no concluyente.

2 INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS

Actualmente, los criterios diagnósticos más comúnmente utilizados para diagnosticar a los pacientes de EENC son los criterios diagnósticos de Salzburg para el EEG, una herramienta que ha demostrado su utilidad en múltiples estudios. Estos criterios han sido adaptados, incorporando las recientes modificaciones, principalmente relacionadas con los tiempos y la terminología, propuestas por Hirsch et al. en 2021. Cabe recordar que los artículos de esta tesis son anteriores a estas nuevas aportaciones. Estos criterios y sus modificaciones (12,70) se desarrollaron con el objetivo de unificar la terminología utilizada y facilitar el diagnóstico, un aspecto crucial en un contexto clínico complejo como el del EENC. En base a estos criterios, se puede llegar a un diagnóstico electroencefalográfico del EENC, descartarlo, o en otras ocasiones, cuando los hallazgos no son concluyentes, el diagnóstico es de EENC posible.

Los criterios de Salzburg fueron posteriormente validados por los mismos autores (48). En este proceso de validación, se revisó de forma retrospectiva la historia de pacientes con sospecha de EENC y se consideró que habían sufrido un EENC según criterios clínicos, características del EEG, de neuroimagen, otras exploraciones de laboratorio, la respuesta terapéutica y la evolución clínica. Tuvieron que realizarlo de esta forma porque la prueba *gold estándar* sería la monitorización con electrodos intracraneales, aunque esta es de difícil acceso en la práctica clínica diaria. Aplicando los criterios de Salzburg llegaron al diagnóstico de EENC definitivo, posible o descartaron el EENC. Un aspecto notable de este estudio es que cuando los criterios de Salzburg dan como resultado un diagnóstico de EENC posible, su VPP es del 68%. Si, en cambio, realizamos el análisis sumando tanto los diagnósticos de EENC posibles como los definitivos obtenemos un VPP de los criterios

de Salzburg para el diagnóstico del EENC del 84%. El VPN, en cambio, no se modifica significativamente, pasando del 92% al 98%, según si consideramos únicamente los diagnósticos de EENC posible frente a incluir tanto los EENC posibles como los definitivos.

En los pacientes con EE afásico, la capacidad diagnóstica del EEG se ve disminuida (204). Es posible que no siempre observemos alteraciones evidentes en el registro de EEG debido a que el área epileptógena es pequeña, con dimensiones inferiores a 6 cm², como reportan varios autores (75,76). Además, no debemos olvidar que, a pesar de la claridad de los criterios de Salzburg, los patrones electroencefalográficos asociados al EENC se engloban, en muchas ocasiones, en lo que conocemos como IIC, hecho que puede dificultar su interpretación. Estos patrones se pueden encontrar en múltiples situaciones, también en un cerebro gravemente dañado sin que esté sufriendo un EENC (151). Se puede utilizar como sinónimo de CE eléctrica posible o EE eléctrico posible (12). En estos casos dudosos, se recomienda realizar un registro de EEG con una duración mínima de una hora, asegurando que se incluya el tiempo necesario para evaluar la respuesta tras la administración de FAC. Este enfoque permite captar cualquier actividad epileptiforme que pueda pasar desapercibida en registros más breves.

Por otra parte, varios estudios realizados en pacientes con ictus isquémico agudo, con cEEG seriados durante la primera semana, han detectado CE hasta en un 15% de los pacientes. De ellos, más del 22% con CE únicamente eléctricas. Este hallazgo sugiere que la epilepsia en el contexto de un ictus puede ser subclínica, lo que dificulta su detección temprana. De todos los pacientes, en un 2.6% el EEG fue compatible con EENC y en el 75% de estos pacientes no se observaba ninguna evidencia clínica significativa que hiciera plantearse el diagnóstico de EE (205). Un estudio más reciente evaluó a pacientes ingresados en una unidad de ictus por ictus isquémico agudo que presentaban afasia. Estos pacientes fueron sometidos a monitorización con EEG continuo (cEEG) durante las primeras 72 horas, detectándose crisis eléctricas en el 5% de los casos (206). Esta incidencia,

aunque no elevada, pone de relieve la importancia de una monitorización cEEG en estos pacientes para evitar un diagnóstico tardío.

La presencia de CE clínicas o eléctricas en un paciente con ictus isquémico agudo o en otras situaciones provocadas por un daño cerebral agudo aumenta la mortalidad, la morbilidad y el riesgo de desarrollo de epilepsia posterior. Por esta razón, se debería realizar monitorización con cEEG en todos los pacientes neurocríticos. Sin embargo, actualmente no se dispone de los recursos suficientes para implementarlo de manera generalizada. En este sentido, dado el elevado número de pacientes que serían candidatos a monitorización con cEEG, se han desarrollado escalas, como la 2HELPS2B, para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar crisis epilépticas (99,100). Esta escala estratifica los pacientes con una puntuación de 0 a 7 incluyendo características clínicas y características eléctricas. A puntuaciones más elevadas se estima un mayor riesgo de padecer una CE en las siguientes 72 horas, por lo que serían candidatos a realizar una vigilancia más estrecha con cEEG.

Centrándonos ahora en las pruebas de neuroimagen para el diagnóstico del EENC, nuestro estudio reveló que la interpretación visual de la SPECT mostró un VPP para el diagnóstico del EENC del 93.5% y un VPN del 70.8%. Estos resultados fueron congruentes con los obtenidos mediante la SPECT cuantitativa. Es relevante mencionar que nuestro estudio utilizó como referencia la evolución clínica y un conjunto de exploraciones complementarias para establecer el diagnóstico final de EENC o no EENC. Este enfoque introduce un sesgo similar al observado en investigaciones que evalúan los criterios de Salzburg como método diagnóstico.

En el estudio prospectivo de González-Cuevas et al. (101), en el que evaluaron la utilidad de la TC de perfusión y sus patrones en pacientes con diagnóstico de EE de inicio focal, apoyándose en los hallazgos clínicos y electroencefalográficos, se obtuvo un VPP del 93.8% y un VPN del 69.2% para el diagnóstico. Por otro lado, el estudio de Hauf et al. (107), en el que se evaluó de forma retrospectiva

la utilidad de la TC de perfusión en pacientes con sospecha de EENC que habían presentado una CE sin recuperación del nivel de conciencia, se obtuvo un VPP del 100% y un VPN del 83.3%. Globalmente, todos estos estudios sugieren que las pruebas de perfusión cerebral, como la SPECT o la TC, podrían tener un VPP superior al del EEG cuando se aplican los criterios de Salzburg, aunque presentan un VPN inferior.

Hasta la fecha, no se han encontrado estudios que hayan proporcionado datos específicos sobre el VPP y el VPN de la RM y la FDG-PET en el diagnóstico del EENC. No obstante, existe un número creciente de casos y series de casos documentados en la literatura (108,138,207–209) de pacientes diagnosticados de EENC con el apoyo de las diferentes técnicas de neuroimagen ictal, incluso en aquellos casos en los que el EEG no fue concluyente para el diagnóstico de EENC definitivo, como sucede en nuestra experiencia clínica.

Creemos firmemente que la implementación secuencial de un registro electroencefalográfico seguido por una prueba de neuroimagen, ya sea SPECT o TC de perfusión cerebral ictal, podría incrementar significativamente el VPP del EEG, manteniendo al mismo tiempo un excelente VPN. No debemos olvidar que la prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico del EE es el registro EEG con electrodos intracorticales (iEEG) (210). Desafortunadamente, hasta la fecha, solo se han reportado series cortas de casos (73,211–214) en los que el registro del iEEG ha evidenciado CE, algunas de ellas únicamente eléctricas. Sin embargo, este tipo de registros también ha sido clave para diagnosticar crisis electroclínicas que se presentaron con escasas manifestaciones clínicas. Incluso se han reportado casos de EENC detectados mediante iEEG, mientras que el EEG de superficie simultáneo mostraba un trazado normal o hallazgos inespecíficos. Esto es particularmente relevante en situaciones donde las estructuras involucradas están localizadas en áreas cerebrales mediales u orbitofrontales.

Un estudio realizado por Vespa et al. (215) analizó a 34 pacientes con traumatismo craneoencefálico y disminución del nivel de conciencia, quienes fueron monitorizados con cEEG de superficie y con iEEG. En este análisis, se detectaron CE o descargas periódicas en un 62% de los pacientes, de los cuales un 43% solo mostraron evidencias en el registro iEEG. Otras investigaciones han demostrado que, en pacientes con daño cerebral secundario a traumatismo, la detección de CE aumentó del 14.7% al 23.5% con la utilización del cEEG en comparación con el iEEG. En pacientes que experimentaron una hemorragia subaracnoidea, el iEEG permitió aumentar la detección de CE del 8% al 38% (214). Además, el iEEG ha demostrado ser superior al EEG de superficie para identificar alteraciones metabólicas en el tejido cerebral. Esta superioridad se atribuye a varios factores, entre los cuales destaca la ubicación precisa en el tejido afectado, especialmente en casos de daño cerebral agudo, y la notable disminución de artefactos en comparación con el EEG de superficie.

Estos registros intracorticales nos ayudan a entender que un registro de superficie normal o la presencia de patrones que se engloban en el IIC, como se ha observado en algunos de nuestros pacientes, no debe excluir el diagnóstico de EENC. En realidad, simplemente no permite confirmar dicho diagnóstico, como también concluyen otros autores, entre ellos Fernández-Torre (65). Este hecho nos lleva a considerar la necesidad de realizar exploraciones complementarias adicionales que nos permitan llegar a un diagnóstico definitivo (151).

Otra de las aplicaciones del estudio con registros de iEEG es la evaluación de los cambios metabólicos que se producen en el tejido cerebral, como la presión parcial de oxígeno, la presión intracraneal, la temperatura y la determinación de metabolitos cerebrales, como el lactato, el piruvato y la glucosa. Se ha demostrado que las CE provocan cambios metabólicos significativos, incluyendo la disminución de la oxigenación cerebral y aumento de la presión intracraneal. El diagnóstico diferencial del EENC abarca un amplio espectro de entidades. Entre las principales, se encuentran las encefalopatías de múltiples etiologías, tales

como las hipóxicas, metabólicas, tóxicas, infecciosas o degenerativas (73), así como las encefalitis infecciosas o de origen autoinmune, y el estado postictal, entre otras.

Es importante destacar que varias de estas condiciones pueden predisponer al paciente a presentar CE y, por ende, a desarrollar también un EE. En un grupo de estas entidades, la HMPAO-SPECT va a revelar áreas focales o parcheadas de hipoperfusión, mientras que en otras, puede mostrar zonas extensas de hiperperfusión cortical. Las entidades que cursan con hipoperfusión focal o parcheada incluyen las encefalopatías y el estado postictal. En el caso de las encefalopatías de múltiples etiologías, el patrón de perfusión cerebral identificado mediante la HMPAO-SPECT presenta múltiples áreas corticales hipoperfundidas sin focos de hiperperfusión cerebral (216).

En referencia al estado postictal, se cree que este patrón es consecuencia de la activación de los sistemas inhibitorios cerebrales que están diseñados para la finalización de las CE (217). Entre las manifestaciones clínicas postictales más estudiadas se encuentra la paresia postictal, cuya duración puede oscilar entre 2 minutos y 36 horas. La afasia postictal, por su parte, puede observarse entre un 10-34% de los pacientes (218), y en nuestro estudio, se registraron casos con una duración de hasta 65 horas.

Particularmente, la realización de la HMPAO-SPECT en nuestro estudio resultó ser especialmente útil en la evaluación de los episodios de afasia prolongada postictal, ya que no se evidenció una hiperperfusión focal en ninguno de los casos estudiados. Se han observado patrones con zonas más extensas de hiperperfusión en pacientes que experimentan un aura prolongada asociada a migraña hemipléjica familiar, algunos de los cuales presentaron afasia prolongada (219,220). Otros ejemplos incluyen los episodios *stroke-like* de la encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) (221), en la encefalopatía posterior reversible (222), en encefalitis infecciosa o de etiología

autoinmune, y en tumores, sin que estos hallazgos impliquen necesariamente la presencia de un EE.

En la actualidad, no se han descrito patrones específicos en la SPECT cerebral que nos ayuden en el diagnóstico diferencial de estas entidades, como sí se está comenzando a describir con la PET cerebral (223). En aquellos pacientes que sufren un EE y la HMPAO-SPECT cerebral muestra más de un foco de hiperperfusión, hemos observado como estos focos tienden a localizarse en regiones que forman parte de una misma red, como en el sistema límbico, por ejemplo.

Finalmente, es importante recordar que el EENC afásico puro es una entidad rara, aunque probablemente infradiagnosticada. La afasia aguda es un motivo frecuente de consulta a urgencias, y habitualmente se considera como un potencial ictus isquémico agudo, incluso cuando las exploraciones complementarias son normales. En muchas ocasiones, el diagnóstico de etiología epiléptica se plantea únicamente tras la evolución clínica, cuando el paciente experimenta episodios recurrentes con características similares y sin evidencia de lesión vascular en la neuroimagen. En estos casos, el EEG de rutina en urgencias, cuando está disponible, no siempre resulta diagnóstico, incluso en el momento agudo (77,108,204).

Por ello, sería recomendable considerar la monitorización con cEEG y/o la realización de pruebas de neuroimagen disponibles, incluso en urgencias (224), para confirmar el diagnóstico y así poder iniciar un tratamiento adecuado de manera temprana. En conclusión, por todo lo expuesto hasta ahora, planteamos que el diagnóstico del EENC debe ser abordado de manera multimodal, integrando pruebas electroencefalográficas, estudios de imagen estructural, así como de perfusión y de metabolismo cerebral. Idealmente, todas estas exploraciones deberían validarse utilizando el estándar de referencia que es el iEEG.

3 LIMITACIONES

Nuestros estudios presentan varias limitaciones, algunas de las cuales son comunes a ambos. Entre ellas, destacan el tamaño reducido de la muestra, su heterogeneidad y la naturaleza retrospectiva de la recogida de los datos.

En el primer estudio, además de las limitaciones mencionadas anteriormente, nos encontramos con la falta de realización de una SPECT interictal en la mayoría de los pacientes, lo que se debió a diversos factores. Esto nos obligó a realizar las comparaciones ictal-interictal con una base de normalidad en lugar de utilizar las imágenes interictales de los propios pacientes. Es importante recordar que una de las razones para proceder de esta manera fue la necesidad de obtener un diagnóstico definitivo de forma precoz, sin poder esperar a realizar la SPECT interictal del propio paciente por motivos clínicos evidentes. Otra limitación significativa que encontramos en este estudio es el hecho de que se trate de pacientes en estado crítico, lo cual podría limitar la extrapolación de los resultados a otros pacientes con EENC sin coma.

En el segundo estudio, además de la mencionada heterogeneidad de la muestra, observamos una variabilidad en las exploraciones complementarias realizadas para el diagnóstico de cada paciente. Una limitación adicional, común a otros estudios publicados, es la falta de adherencia a los protocolos de tratamiento del EE. Además, la propia patología subyacente y el hecho de que los pacientes estuvieran en tratamiento con FAC podrían haber modificado el curso natural de algunas enfermedades, lo cual es un factor que escapa a nuestro control.

Finalmente, y también de forma común a ambos estudios, el diagnóstico definitivo se basó en el conjunto de las pruebas diagnósticas realizadas y en la evolución clínica del paciente, sin disponer de una prueba de referencia absoluta que permitiera confirmar o descartar de manera definitiva el diagnóstico de EENC.

4 APLICACIONES

El haber demostrado la utilidad de la SPECT cerebral para el diagnóstico de pacientes con EENC creemos que tiene una relevancia significativa para la práctica clínica habitual. Esta técnica nos permitirá establecer un diagnóstico precoz y, por lo tanto, iniciar un tratamiento específico, temprano y potencialmente curativo en la fase aguda, lo que es crucial para reducir así la elevada morbilidad asociada con la entidad estudiada.

Además, la SPECT cerebral puede ser de utilidad en el seguimiento evolutivo de estos pacientes. La necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos implica elevados costes con relación a la morbilidad ocasionada. Por lo tanto, es tan importante diagnosticar y tratar de forma precoz como evitar el sobretratamiento en pacientes que ya no están en EE pero que persisten con déficits neurológicos en contexto de un periodo postcrítico.

En resumen, creemos que las pruebas de neuroimagen y, específicamente la SPECT cerebral, deberían integrarse como parte del proceso diagnóstico en el caso de sospecha de EENC para mejorar la precisión diagnóstica.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudios prospectivos con muestras más grandes son necesarios para la evaluación de las diferentes pruebas de neuroimagen y la comparación entre ellas, así como con su relación con el EEG en pacientes en EE.

La realización de diferentes pruebas de neuroimagen que evalúen el metabolismo y la perfusión en distintos momentos del EE podría proporcionar información valiosa sobre la fisiopatología del EE y del estado postcrítico prolongado. Además, estas pruebas también podrían revelar daños potenciales y su reversibilidad.

La identificación de patrones característicos en cada tipo de prueba de neuroimagen podría facilitar el diagnóstico de diversas entidades, destacando las áreas cerebrales involucradas y mejorando nuestra comprensión de su fisiopatología.

Asimismo, se podría correlacionar el daño cerebral sufrido con el metabolismo cerebral en las diferentes etapas, ya sea durante las CE, el EE o durante el periodo postcrítico. Nos proporcionaría una visión más completa del impacto de estos eventos en el organismo.

Finalmente, creemos que un análisis cuantitativo de las exploraciones tanto de perfusión como de metabolismo cerebral podría permitir el desarrollo de métodos de diagnóstico automatizado, aumentando así la sensibilidad de estas pruebas y mejorando nuestra capacidad de evaluar la respuesta al tratamiento.



VI. CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

En el trabajo realizado para esta tesis se han estudiado pacientes con estado epiléptico no convulsivo, incluyendo algunos específicamente con estado epiléptico afásico. Se utilizaron diferentes pruebas diagnósticas, incluyendo obviamente el electroencefalograma, pero también técnicas de neuroimagen. Tras el análisis exhaustivo de todos los datos recogidos, se concluye que:

1. El estado epiléptico afásico es una emergencia tratable y altamente recurrente.
2. La afasia persistente de más de 65 horas de duración es altamente sugestiva de estado epiléptico afásico.
3. Las benzodiazepinas deben utilizarse precozmente como en otros episodios de estado epiléptico.
4. Si el registro de electroencefalograma estándar no es definitivo para el diagnóstico de estado epiléptico con una alta sospecha clínica, se recomienda realizar un registro electroencefalográfico prolongado.
5. En casos de diagnóstico no concluyente de estado epiléptico no convulsivo en pacientes con elevada sospecha clínica, se deben considerar otras exploraciones como técnicas de imagen para su diagnóstico.
6. La perfusión cerebral evaluada con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es útil para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo.
7. Tanto el método cualitativo como el cuantitativo de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) tienen una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo.
8. Los resultados obtenidos con los métodos cualitativo y cuantitativo de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) son comparables en pacientes con estado epiléptico no convulsivo.



VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10172):689–701. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
3. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy Commission. *Epilepsia*. 1993;34(4):592–6.
4. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2.
5. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):1–6.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85.
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5.
8. Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2014;20(3):614–23.
9. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):26–49.
10. Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K.

Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure* [Internet]. 2019;68:9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.013>

11. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, María Serratosa Fernández J, Gil-Nagel Rein A, Toledo M, et al. Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement. *Emergencias*. 2020;32:353–62.
12. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M, Laroche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1–29.
13. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
14. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.
15. Lu M, Faure M, Bergamasco A, Spalding W, Benitez A, Moride Y, et al. Epidemiology of status epilepticus in the United States: A systematic review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020;112:107459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107459>
16. Dham B, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):476–83.
17. Leitingner M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrachner A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53–62.
18. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J*. 2015;2015.

19. DeLorenzo 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(4):1029–35.
20. Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N. Status epilepticus in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2024;50(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07263-w>
21. Sánchez S, Rincon F. Status epilepticus: Epidemiology and public health needs. *J Clin Med*. 2016;5(8).
22. Hirsch LJ, Gaspard N. Status Epilepticus. *Contin (MINNEAP MINN)*. 2013;19(3):767–94.
23. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia*. 2017;58(9):1533–41.
24. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix LR, Sankar R. Pathophysiological Mechanisms of Brain Damage from Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34:S37–53.
25. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of Status Epilepticus in Primates. *Arch Neurol*. 1973;28(1):1–9.
26. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008;49(10):1651–64.
27. Kapur J, Coulter DA. Experimental Status Epilepticus Alters γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Function in CA1 Pyramidal Neurons. *Ann Neurol*. 1995;38(6):893–900.
28. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA A receptors. *J Neurosci*. 2005;25(23):5511–20.
29. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2013;54:225–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.015>

30. Rajasekaran K, Joshi S, Kozhemyakin M, Todorovic MS, Kowalski S, Balint C, et al. Receptor trafficking hypothesis revisited: Plasticity of AMPA receptors during established status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 6):14–6.
31. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16–21.
32. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*. 1998;814:179–85.
33. Löscher W. Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(SUPPL. 8):74–7.
34. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(6):615–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3)
35. Suchomelova L, Lopez-Meraz ML, Niquet J, Kubova H, Wasterlain CG. Hyperthermia aggravates status epilepticus-induced epileptogenesis and neuronal loss in immature rats. *Neuroscience* [Internet]. 2015;305:209–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.006>
36. Singhal P, Chugh K, Gulati D. Myoglobinuria and renal failure after status epilepticus. *Neurology*. 1978;28:200–1.
37. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46(1):138–45.
38. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, Aiguabella-Macau M. Estatus epiléptico. *Med Intensiva* [Internet]. 2008;32(4):174–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)70935-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691(08)70935-5)
39. Vila Verde D, Zimmer T, Cattalini A, Pereira MF, van Vliet EA, Testa G, et al. Seizure activity and brain damage in a model of focal non-convulsive status epilepticus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(5):679–93.

40. Brandt C, Glien M, Potschka H, Volk H, Löscher W. Epileptogenesis and neuropathology after different types of status epilepticus induced by prolonged electrical stimulation of the basolateral amygdala in rats. *Epilepsy Res.* 2003;55:83–103.
41. Mikulecká A, Kršek P, Hlíák Z, Druga R, Mareš P. Nonconvulsive status epilepticus in rats: Impaired responsiveness to exteroceptive stimuli. *Behav Brain Res.* 2000;117(1–2):29–39.
42. Donaire A, Carreno M, Gómez B, Fossas P, Bargalló N, Agudo R, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):104–6.
43. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134(10):2802–18.
44. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. Task Force on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2008;49:1277–85.
45. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review. *Epilepsy Behav.* 2020;103.
46. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015;49:203–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.005>
47. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia.* 2010;51(2):177–90.
48. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2016 Sep;15:1054–62.
49. Treiman DM. Generalized Convulsive Status Epilepticus in the Adult. *Epilepsia.* 1993;34:S2–11.

50. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle and Nerve*. 2005;31(2):157–74.
51. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. The spectrum of cortical myoclonus. *Brain*. 1985;108:193–224.
52. Serafini A, Gerard E, Schuele S. Myoclonic status epilepticus. In: Drislane FW, Kaplan PW, editors. *Status epilepticus*. Second ed. Boston: Springer Nature; 2018. p. 139–53.
53. Gerard EE, Hirsch LJ. Generalized Myoclonic Status Epilepticus. In: Panayiotopoulos C, editor. *Atlas of Epilepsies*. London: Springer; 2010. p. 523–31.
54. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, Mooney M, Stammet P, Riker RR, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2015;43(5):965–72.
55. Gélisse P, Crespel A. Mixed myoclonic-absence status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(1):95–6.
56. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*. 1963;86(1):111–36.
57. Ramanathan S, Wong CH, Rahman Z, Dale RC, Fulcher D, Bleasel AF. Myoclonic status epilepticus as a presentation of caspr2 antibody-associated autoimmune encephalitis. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):477–81.
58. Thomas, Juergen E; Reagan, Thomas J; Klass DW. *Epilepsia partialis continua*. *Arch Neurol*. 2015;34:266–75.
59. Bejr-kasem H, Sala-Padró J, Toledo M, Santamarina E, Sarria S, Gonzalez-Cuevas M, et al. *Epilepsia partialis continua: aetiology, semiology and prognosis in a Spanish adult cohort*. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):391–8.
60. Mameniskiene R, Bast T, Bentes C, Canevini MP, Dimova P, Granata T, et al. Clinical course and variability of non-Rasmussen, nonstroke motor and sensory epilepsy partialis continua: A European survey and analysis of 65 cases. *Epilepsia*. 2011;52(6):1168–76.
61. Kanazawa O, Sengoku A, Kawai I. Oculoclonic Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1989;30(1):121–3.

62. Villani F, D'Amico D, Pincherle A, Tullo V, Chiapparini L, Bussone G. Prolonged focal negative motor seizures: A video-EEG study. *Epilepsia*. 2006;47(11):1949–52.
63. Rolak LA, Rutecki P, Ashizawa T, Harati Y. Clinical features of Todd's post-epileptic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(1):63–4.
64. Grande-Martín A, Pardal-Fernández JM, Carrascosa-Romero MC, De Cabo C. Tonic Seizure Status Epilepticus Triggered by Valproate in a Child with Doose Syndrome. *Neuropediatrics*. 2016;47(3):187–9.
65. Fernández-Torre JL, Kaplan PW, Hernández-Hernández MA. New understanding of nonconvulsive status epilepticus in adults: Treatments and challenges. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1455–73.
66. Drislane FW, Lopez MR, Blum AS, Schomer DL. Detection and treatment of refractory status epilepticus in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25(4):181–6.
67. Fernández-Torre JL, Rebollo M, Gutiérrez A, López-Espadas F, Hernández-Hernández MA. Nonconvulsive status epilepticus in adults: Electroclinical differences between proper and comatose forms. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(2):244–51.
68. Rossetti AO, Trinka E, Stähli C, Novy J. New ILAE versus previous clinical status epilepticus semiologic classification: Analysis of a hospital-based cohort. *Epilepsia*. 2016;57(7):1036–41.
69. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1990;5(1):49–60.
70. Leitingner M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63.
71. Leitingner M, Gaspard N, Hirsch LJ, Beniczky S, Kaplan PW, Husari K, et al. Diagnosing nonconvulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia*. 2023;64(9):2351–60.

72. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2006;46(9):73–9.
73. Fernández-Torre JL, Gutiérrez-Pérez R, Velasco-Zarzosa M. Estado epiléptico no convulsivo. *Rev Neurol*. 2003;37(8):744–52.
74. Nolan M, Bergazar M, Chu B, Cortez MA, Carter Snead O. Clinical and neurophysiologic spectrum associated with atypical absence seizures in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol*. 2005;20(5):404–10.
75. Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965;18:217–28.
76. Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(2):96–100.
77. Dong C, Sriram S, Delbeke D, Al-Kaylani M, Arain AM, Singh P, et al. Aphasic or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. *Epilepsia*. 2009;50(2):251–5.
78. Trinka E, Kälviäinen R. 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65–73.
79. Venkatraman A, Khawaja A, Bag AK, Mirza M, Szaflarski JP, Pati SBB. Perfusion MRI Can Impact Treatment Decision in Ictal-Interictal Continuum. *J Clin Neurophysiol*. 2017;34(4):e15–8.
80. Kapinos G, Trinka E, Kaplan PW. Multimodal approach to decision to treat critically ill patients with periodic or rhythmic patterns using an ictal-interictal continuum spectral severity score. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35(4):314–24.
81. Muñoz-Vendrell A, Sala-Padró J, Jaraba S, Reynés-Llompart G, Veciana M, Mora J, et al. Functional neuroimaging in nonepileptiform electroencephalographic patterns in status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2021;(April):1–8.
82. Wang L, Lu Y, Yang Y, Li H, Wang Y. Elevated body temperature and leukocyte count are associated with elevated creatine kinase after seizures.

- Heliyon [Internet]. 2022;8(12):e12509. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12509>
83. Brigo F, Igwe SC, Erro R, Bongiovanni LG, Marangi A, Nardone R, et al. Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262(2):251–7.
 84. Li Y, Matzka L, Flahive J, Weber D. Potential use of leukocytosis and anion gap elevation in differentiating psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):210–5.
 85. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, Cousyn L, Imbert-Bismut F, Rucheton B, et al. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. *J Neurol* [Internet]. 2022;269(7):3752–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11004-2>
 86. Hanin A, Cespedes J, Dorgham K, Pulluru Y, Gopaul M, Gorochoy G, et al. Cytokines in New-Onset Refractory Status Epilepticus Predict Outcomes. *Ann Neurol*. 2023;94(1):75–90.
 87. Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abaira L, Quintana M, Mazuela G, et al. The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2019;26(5):760-e55.
 88. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008;255(10):1561–6.
 89. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1534–40.
 90. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002;58(7):1070–6.
 91. Trinká E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs*. 2014;28(7):623–39.

92. Choi SA, Lee H, Kim K, Park SM, Moon HJ, Koo YS, et al. Mortality, Disability, and Prognostic Factors of Status Epilepticus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Neurology*. 2022;99(13):E1393–401.
93. Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020;40:647–51.
94. Tan RYL, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: A Systematic Review. *Epilepsy Res* [Internet]. 2010;91(2–3):111–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.07.015>
95. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 6):28–9.
96. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743–8.
97. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):87–95.
98. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults with Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(10):1225–32.
99. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR, Lee JW, LaRoche SM, Hirsch LJ, et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1419–24.
100. Struck AF, Tabaeizadeh M, Schmitt SE, Ruiz AR, Swisher CB, Subramaniam T, et al. Assessment of the Validity of the 2HELPS2B Score for Inpatient Seizure Risk Prediction. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):500–7.
101. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, et al. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(7):1317–24.

102. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, Haga S, Kanazawa Y, Murao K, et al. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epileptics. *Epilepsy Res.* 2017;129:162–73.
103. Struck A, Westover M, Hall L, Deck G, Cole A, Rosenthal E. Metabolic Correlates of the Ictal-Interictal Continuum: FDG-PET During Continuous EEG. *Neurocrit Care.* 2016;24(3).
104. Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. *Seizure* [Internet]. 2019;68(October 2018):46–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.010>
105. Stone JL, Hughes JR, Barr A, Tan W, Russell E, Crowell RM. Neuroradiological and electroencephalographic features in a case of temporal lobe status epilepticus. *Neurosurgery.* 1986 Feb;18(2):212–6.
106. Penfield W, Gage L. Cerebral localization of epileptic manifestations. *Arch Neurol Psychiatry.* 1933;30:709–27.
107. Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, Von Bredow F, Ozdoba C, Wiest R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):693–8.
108. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Álvarez-Sabín J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia.* 2008;49(8):1465–9.
109. Kutluay E, Beattie J, Passaro EA, Edwards JC, Minecan D, Milling C, et al. Diagnostic and localizing value of ictal SPECT in patients with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2005;6(2):212–7.
110. Gugger JJ, Llinas RH, Kaplan PW. The role of CT perfusion in the evaluation of seizures, the post-ictal state, and status epilepticus. *Epilepsy Res* [Internet]. 2020;159(December 2019):106256. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106256>
111. Mangla R, Ekholm S, Jahromi BS, Almast J, Mangla M, Westesson PL. CT perfusion in acute stroke: Know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical errors. *Emerg Radiol.* 2014;21(1):49–65.

112. Strambo D, Rey V, Rossetti AO, Maeder P, Dunet V, Browaeys P, et al. Perfusion-CT imaging in epileptic seizures. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2972–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9095-1>
113. Van Cauwenberge MGA, Dekeyzer S, Nikoubashman O, Dafotakis M, Wiesmann M. Can perfusion ct unmask postictal stroke mimics? a case-control study of 133 patients. *Neurology*. 2018;91(20):E1918–27.
114. Gelfand JM, Wintermark M, Josephson SA. Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):594–601.
115. Farrell JS, Colangeli R, Wolff MD, Wall AK, Phillips TJ, George A, et al. Postictal hypoperfusion/hypoxia provides the foundation for a unified theory of seizure-induced brain abnormalities and behavioral dysfunction. *Epilepsia*. 2017;58(9):1493–501.
116. Giovannini G, Kuchukhidze G, McCoy MR, Meletti S, Trinka E. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: Definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia*. 2018;59(S2):120–7.
117. Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, Della Marca G, Falcone C, Di Lella GM, et al. Seizure-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol* [Internet]. 2013;82(11):1964–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.05.020>
118. Huang YC, Weng HH, Tsai Y tai, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009;86(1):72–81.
119. Cartagena AM, Young GB, Lee DH, Mirsattari SM. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2014;33:24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.003>
120. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, Haga S, Kanazawa Y, Murao K, et al. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epileptics. *Epilepsy Res* [Internet]. 2017;129:162–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008>

121. Milligan TA, Zamani A, Bromfield E. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure*. 2009;18(2):104–8.
122. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, Monti G, Specchio N, Hon P, et al. Claustrium damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology*. 2015;85(14):1224–32.
123. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998;50(2):445–54.
124. Kapucu ÖL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borgh T, Någren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2093–102.
125. Leonard JP, Nowotnik DP, Neirinckx RD. Technetium-99m-d,1-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT - a comparison with iodine-123 HIPDM. *J Nucl Med*. 1986;27:1819–23.
126. Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, Lomeña F. PET y SPECT en la epilepsia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(3):165–74.
127. Brinkmann BH, O'BRIEN TJ, Webster DB, Mullan BP, Robins PD, Robb RA. Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal spet. *Nucl Med Commun*. 2000;21:545–51.
128. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, So EL, et al. Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: Description and technical validation of the method with phantom and patient studies. Vol. 19, *Nuclear Medicine Communications*. 1998. p. 31–45.
129. Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikapong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(4):408–14.
130. O'Brien TJ, So EL, Cascino GD, Hauser MF, Marsh WR, Meyer FB, et al. Subtraction SPECT Coregistered to MRI in Focal Malformations of Cortical Development: Localization of the Epileptogenic Zone in Epilepsy Surgery Candidates. *Epilepsia*. 2004;45(4):367–76.

131. Gispert JD, Pascau J, Reig S, García-Barreno P, Desco M. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Española Med Nucl.* 2003;22(1):43–53.
132. Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning - A unified framework. *Neuroimage.* 1997;6(3):209–17.
133. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp.* 1996;4(1):58–73.
134. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, Brinkmann BH, Mullan BP, O'Brien TJ, et al. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2010;74(1):70–6.
135. Long Z, Hanson DP, Mullan BP, Hunt CH, Holmes DR, Brinkmann BH, et al. Analysis of Brain SPECT Images Coregistered with MRI in Patients with Epilepsy: Comparison of Three Methods. *J Neuroimaging.* 2018;28(3):307–12.
136. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 1998;39:285–93.
137. Wei C-Y, Hsiao H-L, Chen S-C, Hung G-U, Kao C-H. Ictal and Interictal 99mTc-HMPAO Brain SPECT of a MELAS Case Presented With Epilepsy-like Visual Hallucination. *Clin Nucl Med.* 2012;37(9):876–7.
138. Jaraba S, Puig O, Miró J, Velasco R, Castañer S, Rodríguez L, et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy Behav [Internet].* 2015;49:189–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.033>
139. Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med [Internet].* 1994 Jul [cited 2019 May 29];35(7):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014662>
140. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 2005;128(6):1369–76.

141. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):632–51.
142. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim HI, et al. [18F] FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):393–5.
143. Xiang X, Wind K, Wiedemann T, Blume T, Shi Y, Briel N, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. *Sci Transl Med*. 2021;13(615):1–14.
144. Kampe KKW, Rotermund R, Tienken M, Thomalla G, Regier M, Klutmann S, et al. Diagnostic value of positron emission tomography combined with computed tomography for evaluating critically ill neurological patients. *Front Neurol*. 2017;8(FEB):1–7.
145. Siclari F, Prior JO, Rossetti AO. Ictal cerebral positron emission tomography (PET) in focal status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2013;105:356–61.
146. Engel J, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol*. 1982;12(6):510–7.
147. Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal 18F-FDG PET studies. *Epilepsia*. 2016;57(8):1236–44.
148. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res* [Internet]. 2014;108(8):1306–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.06.012>
149. Won HJ, Chang K-H, Cheon J-E, Kim H, Lee D, Han M, et al. Comparison of MR Imaging with PET and Ictal SPECT in 118 Patients with Intractable Epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:593–9.
150. Stayman A, Abou-Khalil B. FDG-PET in the diagnosis of complex partial status epilepticus originating from the frontal lobe. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2011;20(4):721–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.001>

151. Trinka BE, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Contin (MINNEAP MINN)*. 2022;28:559–602.
152. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82:656–64.
153. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: Impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1003–9.
154. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: The impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2677–84.
155. Santamarina E, González-Cuevas GM, Sanchez A, Gracia RM, Porta I, Toledo M, et al. Prognosis of status epilepticus in patients requiring intravenous anesthetic drugs (a single center experience). *Seizure* [Internet]. 2017;45:74–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.001>
156. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett* [Internet]. 2018;667:84–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.044>
157. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, James Rowan A, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;339:792–8.
158. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs MS, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1860–1860.
159. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591–600.

160. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia*. 2015;56(8):1275–85.
161. Spatola M, Alvarez V, Rossetti AO. Benzodiazepine overtreatment in status epilepticus is related to higher need of intubation and longer hospitalization. *Epilepsia*. 2013;54(8):99–102.
162. Sociedad española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. López-González, Francisco Javier; Villanueva Haba, Vicente; Falip, Centelles Mercé; Toledo Argany, Manuel; Campos, Blanco Dulce; Serratos Fernández J, editor. Madrid; 2019. 258 p.
163. Sociedad andaluza de epilepsia. Guía andaluza de epilepsia 2020. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Sánchez Álvarez JC, editor. Sociedad andaluza de epilepsia. 2020. 514 p.
164. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
165. Brigo F, Bragazzi NL, Lattanzi S, Nardone R, Trinka E. A critical appraisal of randomized controlled trials on intravenous phenytoin in convulsive status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):451–63.
166. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure* [Internet]. 2014;23(3):167–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.12.007>
167. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217–24.

168. Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019;101:106466. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106466>
169. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;58(6):933–50.
170. Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, et al. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): Weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;84:93–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.025>
171. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia*. 2019;60(8):1593–601.
172. Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, Moja MC, Urso L, d’Orsi G, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy. *Seizure*. 2021;86(December 2020):70–6.
173. Brigo F, Lattanzi S, Rohrer A, Russo E, Meletti S, Grillo E, et al. Perampanel in the treatment of status epilepticus: A systematic review of the literature. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;86:179–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.004>
174. Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(4):369–76.
175. Rüegg S, Sutter R. All in the numbers? Computational prediction of optimal anaesthetic weaning in status epilepticus. *Brain*. 2020;143(3):1048–50.
176. Rubin DB, Angelini B, Shoukat M, Chu CJ, Zafar SF, Brandon Westover M, et al. Electrographic predictors of successful weaning from anaesthetics in refractory status epilepticus. *Brain*. 2020;143(3):1143–57.

177. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*. 2019;85(3):421–32.
178. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2):205–10.
179. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BFM, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*. 2002;58(1):139–42.
180. Beuchat I, Rosenow F, Kellinghaus C, Trinka E, Unterberger I, Rüegg S, et al. Refractory Status Epilepticus: Risk Factors and Analysis of Intubation in the Multicenter SENSE Registry. *Neurology*. 2022;99(16):E1824–34.
181. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(8):2314–28.
182. Chiu WT, Campozano V, Schiefecker A, Rodriguez DR, Ferreira D, Headlee A, et al. Management of Refractory Status Epilepticus: An International Cohort Study (MORSE CODE) Analysis of Patients Managed in the ICU. *Neurology*. 2022;99(11):E1191–201.
183. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146–53.
184. Migdady I, Rosenthal E, Cock H. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;78–91.
185. Zarovnaya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(5):1002–6.
186. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3–23.

187. Muhlhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, Lin CP, Johnson RD, Saini S, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(5):921–34.
188. Boggs JG. Seizure Management in the Intensive Care Unit. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2021;23(11). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00692-2>
189. Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):92–9.
190. Leitingner M, Höller Y, Kalss G, Rohrachner A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015;22(2):273–82.
191. Lin CH, Ho CJ, Lu YT, Shih FY, Chuang YC, Tsai MH. Predicting the functional outcome of adult patients with status epilepticus. *J Clin Med*. 2019;8(7):992–1004.
192. Santamarina E, Parejo-Carbonell B, Abaira L, Gutiérrez-Viedma A, Fonseca E, Seijo I, et al. Status epilepticus without impairment of consciousness: Long-term outcomes according to duration. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2021;120:108007. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108007>
193. Zhang Y, Chen D, Xu D, Tan G, Liu L. Clinical utility of EMSE and STESS in predicting hospital mortality for status epilepticus. *Seizure*. 2018;60(January 2012):23–8.
194. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: Role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):611–5.
195. Cheng JY. Latency to treatment of status epilepticus is associated with mortality and functional status. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;370:290–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.004>
196. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65(8):1316–8.

197. Gutiérrez-Viedma Á, Parejo-Carbonell B, Cuadrado ML, Serrano-García I, Abarrategui B, García-Morales I. The relevance of timing in nonconvulsive status epilepticus: A series of 38 cases. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;82:11–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.029>
198. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol*. 2017;82(2):155–65.
199. Madžar D, Geyer A, Knappe RU, Gollwitzer S, Kuramatsu JB, Gerner ST, et al. Association of seizure duration and outcome in refractory status epilepticus. *J Neurol*. 2016;263(3):485–91.
200. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):534–9.
201. Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodríguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015;49:138–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.059>
202. Nissinen J, Halonen T, Koivisto E, Pitkänen A. A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat. *Epilepsy Res*. 2000;38(2–3):177–205.
203. Abaira L, Toledo M, Guzmán L, Sueiras M, Quintana M, Fonseca E, et al. Long-term epilepsy after early post-stroke status epilepticus. *Seizure* [Internet]. 2019;69(March):193–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.022>
204. Ericson EJ, Gerard EE, MacKen MP, Schuele SU. Aphasic status epilepticus: Electroclinical correlation. *Epilepsia*. 2011;52(8):1452–8.
205. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Casimiro C, Morgado C, Franco AC, et al. Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol*. 2017;264(9):1978–85.
206. Quirins M, Petrescu AM, Masnou P, Bouilleret V, Denier C. Systematic prolonged video-electroencephalograms identify electrographic seizures in 5% of acute stroke patients with aphasia. *Rev Neurol*

- (Paris) [Internet]. 2021;177(8):1001–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.003>
- 207.** Assal F, Jallon P, Papazyan JP, Slosman DO, Goerres GW. SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): A form of partial status epilepticus? *Seizure*. 2001;10(4):260–4.
- 208.** Bozkurt MF, Saygi S, Erbas B. SPECT in a Patient with Postictal PLEDs: Is Hyperperfusion Evidence of Electrical Seizure? *Clin EEG Neurosci*. 2002;33(4):171–3.
- 209.** Ergün EL, Salanci BV, Erbaş B, Saygi S. SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): A case report on PLEDs. *Ann Nucl Med*. 2006;20(3):227–31.
- 210.** Yoganathan K, Malek N, Torzillo E, Paranathala M, Greene J. Neurological update: structural and functional imaging in epilepsy surgery. *J Neurol* [Internet]. 2023;270(5):2798–808. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11619-z>
- 211.** Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res*. 2009;85(2–3):172–86.
- 212.** Fernández-Torre JL, Hernández-Hernández MA, Mato-Mañas D, Marco de Lucas E, Gómez-Ruiz E, Martín-Láez R. Intracortical focal non-convulsive status epilepticus causing cerebral hypoxia and intracranial hypertension. *Epileptic Disord*. 2021;23(6):911–6.
- 213.** Waziri A, Claassen J, Morgan Stuart R, Arif H, Michael Schmidt J, Mayer SA, et al. Intracortical electroencephalography in acute brain injury. *Ann Neurol*. 2009;66(3):366–77.
- 214.** Claassen J, Perotte A, Albers D, Kleinberg S, Schmidt JM, Tu B, et al. Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: Multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol*. 2013;74(1):53–64.
- 215.** Vespa P, Tubi M, Claassen J, Buitrago-Blanco M, McArthur D, Velazquez AG, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol*. 2016;79(4):579–90.

216. Aiguabella M, Falip M, Veciana M, Bruna J, Palasí A, Corral L, et al. Refractory nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord*. 2010;12(3):239–42.
217. Shorvon S, Trinkka E. Nonconvulsive status epilepticus and the postictal state. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2010;19(2):172–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.016>
218. Subota A, Khan S, Josephson CB, Manji S, Lukmanji S, Roach P, et al. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;94:243–51.
219. Jicha CJ, Alex A, Herskovitz S, Haut SR, Lipton R. Migraine with prolonged aphasic aura associated with a CACNA1A mutation: A case report and narrative review. *Headache*. 2023;63(7):975–80.
220. Iizuka T, Tominaga N, Kaneko J, Sato M, Akutsu T, Hamada J, et al. Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):344–53.
221. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev* [Internet]. 2011;33(4):283–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.06.010>
222. Schwartz R. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist*. 2002;8:22–34.
223. Fisher RE, Patel NR, Lai EC, Schulz PE. Two different 18F-FDG brain PET metabolic patterns in autoimmune limbic encephalitis. *Clin Nucl Med*. 2012;37(9):213–8.
224. López Ruiz R, Quintas S, Largo P, de Toledo M, Carreras MT, Gago-Veiga A, et al. Usefulness of multiparametric computerized tomography findings in the differential diagnosis of stroke mimics of epileptic origin: A preliminary study. *Neurologia* [Internet]. 2019;34(2):73–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.010>

