Grup d'Epilèpsia

2018

MANEIG DE L'ESTAT EPILÈPTIC

Grup de Treball de l'Estat Epilèptic

Autors

Ion Álvarez
Hospital del Mar

Juan Luis Becerra
Hospital Germans Trias i Pujol

Mercè Falip
Hospital Bellvitge

Eveli Peral
Hospital Moisès Broggi

Gemma Sansa
Corporació Sanitària Parc Taulí

Estevo Santamarina
Hospital Vall d'Hebron

Cori Veciana
Hospital Bellvitge

Rosa María Vivanco
Hospital del Mar

Estat Epilèptic

"Condició resultant del fracàs dels mecanismes responsables de l'acabament de les crisis o l'inici dels mecanismes, que condueixen a crisis anormalment prolongades. Pot tenir conseqüències a llarg termini, incloent la lesió i mort neuronal i alteració de les xarxes neuronals, depenent del tipus i durada de les crisis."

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

Part 1. Definició d'Estat Epilèptic 4

Part 2. Diagnòstic Etiològic 8

Etiologia de l'Estat Epilèptic 8

Proves recomanades per a realitzar l'Estudi Etiològic 8

Annex. Llistat d'etiologies que poden causar EE 9

Part 3. Vídeo-EEG (vEEG) 12

Indicacions del registre vEEG 12

Recursos tècnics bàsics 13

Metodologia 14

Descripció de l'EEG i terminologia 14

Criteris diagnòstics vEEG de l'Estat Epilèptic no convulsiu 15

Recomanacions per al monitoratge electroencefalogràfic continu (EEGc) 17

Qüestions controvertides en vEEG d'acord amb el tractament 17

Exemples 18

Part 4. Tractament 21

EE Precoç (Early SE) 21

Prehospitalari 21

Hospitalari 21

EE Establert 22

EE Refractari 23

EE convulsiu generalitzat o subtil 23

EE focal amb alteració del nivell de consciència 24

EE focal sense alteració del nivell de consciència 24

Criteris de retirada de sedació 25

Altres tractaments de l'EE refractari 25

EE Superrefractari (EESR) 26
Situacions especials 28
Situacions patrons "límit" 28
Anòxic 28
Embaràs 28

Part 5. Procediments **30**

Part 6. Escales pronòstiques **32**

Part 7. Bibliografia **35**

Part 8. Esquemes resum (Annexos) **41**

1.

DEFINICIÓ D'ESTAT EPILÈPTIC

L'estat epilèptic (EE) es defineix com una condició resultant del fracàs dels mecanismes responsables de l'acabament d'una crisi epilèptica o l'inici de mecanismes que condueixen a crisis anormalment prolongades. És una condició que, depenent del tipus i durada, pot comportar complicacions neurològiques a llarg termini per lesió o mort neuronal i alteracions de les xarxes neuronals. A partir d'aquesta definició es pot inferir el tipus de tractament i el moment on s'ha de considerar: s'anomena t1 el temps on cal iniciar tractament d'urgència, que s'ha establert als 5 minuts de l'inici d'una crisi tònic-clònica generalitzada i als 10 minuts per a crisis focals amb o sense alteració del nivell de consciència; el punt de temps t2 marca el moment en que les neurones poden patir lesions i alterar-se les xarxes neuronals, després de 30 minuts davant crisis tònic-clòniques generalitzades i, encara que controvertit, abans de les 48 o 72 hores en els altres casos.

Aquesta divisió té implicacions clíniques, ja que el temps t1 determina el moment d'inici del tractament i el temps t2, la seva agressivitat per evitar les conseqüències esmentades, que poden resultar irreversibles.

L'actual definició d'EE proposada per la ILAE recull una descripció més dinàmica i classifica el EE seguint quatre eixos:

1. Semiologia.
2. Etiologia.
3. Electroencefalograma (EEG).
4. Edat.

De manera ideal, cada pacient s'ha de classificar segons cadascun dels quatre eixos. No obstant això, no sempre serà possible. A la presentació inicial, l'edat i una descripció detallada de la la semiologia hauran de ser avaluades. La identificació de l''etiologia pot dependre de diferents exploracions complementàries i endarrerir la seva determinació. De la mateixa manera, la disponibilitat de registres electroencefalogràfics és variable per centres, sobretot en la presentació, tot i que el patró d'EEG pot resultar determinant en l'elecció i l'agressivitat del maneig del pacient pel que és fonamental la seva realització precoç, de fet, algunes formes d'EE només poden ser diagnosticades amb EEG.

Com altres urgències neurològiques, l'EE és dinàmic i per tant la semiologia i el patró de l'EEG poden canviar en poc temps fent necessàries repetides avaluacions neurològiques i electroencefalogràfiques i reclassificacions als diferents eixos.

Classificació semiològica de l'estat epilèptic

Des del punt de vista de la semiologia, l'EE es diferencia tenint en compte dos criteris taxonòmics:

- L'activitat motora.
- L'alteració del nivell de consciència.

Es classifiquen en dos grups principals:

A. EE amb símptomes motors prominents.

B. EE sense símptomes motors prominents que representen les formes no convulsives (EENC).

Estat epilèptic amb símptomes motors prominents (incloent l'EE convulsiu)

Situació d'EE en que els símptomes motors són els més importants dins de la simptomatologia de l'EE.
S'inclouen:

A1. Convulsiu (EEC, EE tònic-clònic).
   a. Generalitzat convulsiu.
   b. Focal evolucionant a convulsiu bilateral.
   c. Desconegut si focal o generalitzat.

A2. Mioclònic (predomini de mioclònies epilèptiques).
   a. Amb coma.
   b. Sense coma.

A3. Focal motor.
   a. Crisis focals motores repetides (jacksoniana).
   b. Epilepsia Partialis Continua (EPC).
   c. EE versiu.
   d. EE óculo-clònic.
   e. Parèsia ictal (EE focal inhibitori).

A4. Tònic.

A5. Hipercinètic.

Estat epilèptic sense simptomes motors prominents: no convulsiu (EENC)

EENC es defineix com a canvi en la conducta o en els processos mentals respecte a la situació basal , en absència de signes motors importants associats a l'activitat epileptiforme continua.
Es defineixen:

B1. EENC amb coma (incloent EE "subtil").

B2. EENC sense coma.
   a. Generalitzat.
      i. EE d'absències típiques.
      ii. EE d'absències atípiques.
      iii. EE d'absències mioclòniques.
   b. Focal.
      i. Sense alteració del nivell de consciència (aura contínua, amb símptomes autonòmics, sensitius, visuals, olfatoris, gustatoris, emocionals / psíquics, auditius).
      ii. EE afàsic.
      iii. Amb alteració del nivell de consciència.
   c. Desconegut si generalitzat o focal.
      i. EE autonòmic.

Especificacions a la classificació semiològica de l'estat epilèptic

EE convulsiu generalitzat

La definició, establerta per a adults i nens de més de cinc anys, considera estat epilèptic convulsiu (EEC) generalitzat una crisis tònic-clònica generalitzada o més d´una crisis tònico-clònica generalitzada sense recuperació de consciència entre crisis i amb una durada de més de 5 minuts (*Treiman, 1993*).

Tot i que s'ha d'iniciar tractament als 5 minuts, es considera que no es produirà dany neuronal per excitotoxicitat i fàrmacoresistència per internalització de receptors fins als 30 minuts. En un EE convulsiu generalitzat l'activitat motora disminueix ràpidament i progressivament es veu només clònica (sense fase tònica) i menys intensa en el temps.

EE no convulsiu en pacient en coma

També s´anomena estat subtil. Pot ser la fase final d´un estat generalitzat convulsiu que no ha rebut tractament o no ha estat tractat suficientment. En aquest tipus el pacient

està en coma sense resposta a estímuls externs i presenta activitat motora lleugera com per exemple clònies distals o facials, moviments oculars en forma de nistagmus o respiració periòdica (*Berger, 2010*).

Té mal pronòstic perquè acompanya a patologies greus però per si també produeix afectació neuronal severa i, per la qual cosa, es recomana tractament intensiu (sedació i coma farmacològic).

Epilèpsia parcial continua

Crisis motores clòniques que poden ser rítmiques o arrítmiques limitades a una part del cos i sense difusió. A vegades agreujades per l´acció o per estímuls sensitius, que es mantenen durant almenys 1 hora i on les clònies es produeixen almenys cada 10 segons (*Bien et al, 2008*).

Tot i que no s'ha establert la progressió temporal, produeix dany neuronal després de dies.

EE no convulsiu EENC

En adults i ancians, es defineix com crisis que cursen amb alteració de consciència i amb una durada de més de 10 minuts, amb alteracions en l'EEG de com mínim 10 segons complint els criteris de Salzburg. Per tant, el seu diagnòstic és resultat de la combinació de dades clíniques i d'EEG. (*Beniczky et al, 2013; Leitinger 2015*).

"Boundary Syndromes"

En l´actualitat es considera que hi ha situacions en les que el diagnòstic d´EE no convulsiu és "indeterminat" i en les que el patró elèctric no ho confirma ni ho descarta. Segons la última revisió de la ILAE poden definir-se en: encefalopaties epilèptiques, pacients en coma amb patrons EEG no evolutius com podrien ser descàrregues periòdiques generalitzades o lateralitzades, trastorns de conducta en pacients epilèptics i estats confusionals amb EEG on hi ha activitat epileptiforme.

Estat epilèptic no convulsiu en context d´una encefalopatia epilèptica

El paradigma seria d´EE no convulsiu en pacient afectat d´una síndrome de Lennox_ Gastaut. Per al seu diagnòstic es requereix de canvi en el nivell de consciència, en la reactivitat del pacient acompanyat d´un patró elèctric que es clarament diferent al seu EEG basal; es requereix registre tant diürn com nocturn ja que les descàrregues es poden veure molt augmentades quan el pacient dorm. El paradigma seria d´EENC en pacient afectat d´una síndrome de Lennox-Gastaut. Habitualment és un EENC d´absències atípiques en el que es barreja activitat punta-onda lenta amb activitat beta ràpida difusa o, en ocasions, únicament activitat lenta continua.

No s'ha establert clarament si aquest tipus d´EE produeix dany neuronal per la qual cosa no es recomana tractar-lo de forma agressiva.

EENC d´absències típiques

Es un tipus d´EENC en que el pacient presenta una alteració lleu de consciencia i un EEG que mostra activitat de punta-onda continua simètrica i generalitzada durant un període superior a 15 minuts.

EE refractari

Estat epilèptic que persisteix després de l'administració de al menys dos tractaments a les dosis apropiades incloent una benzodiacepina (*Mayer et al, 2012; Hirsch et al, 2018*).

EE superrefractari o refractari persistent

EE que no ha respost a un coma anestèsic. Hi ha 2 situacions:

- Tot i començar anestèsics, el pacient persisteix amb situació de EE.
- Reapareix la situació de EE durant la

retirada de la sedació o fins a 24 hores després de retirada de la sedació.

Els anestèsics han d'administrar-se a les dosis mínimes definides per al estat epilèptic per considerar-se superrefractari.

S'anomena EE prolongat quan persisteix al menys 7 dies tot i el maneig protocol.litzat (pot ser refractari o superrefractari prolongat).

Conceptes de recent incorporació

Recentment s'ha consensuat una definició per a situacions d'EE refractàries específiques i potencialment més greus.

- NORSE (*New-Onset Refractory Status Epilepticus*). És una presentació clínica, no un diagnòstic específic, en un pacient sense epilèpsia o altres trastorns neurològics rellevants preexistents, amb aparició d'un EE refractari sense una clara causa estructural, tòxica o metabòlica aguda o activa. Això inclou els pacients amb causes virals o autoimmunes. Es considera criptogènic o NORSE d'etiologia desconeguda si no es troba cap causa després d'una avaluació extensa (*Hirsch et al, 2018*).

- FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*). Una subcategoria de NORSE que requereix una infecció febril prèvia, amb febre començant entre 2 setmanes i 24 hores abans de l'inici dels EE refractaris, amb o sense febre a l'inici de SE. Això s'aplica a totes les edats (*Hirsch et al, 2018*).

2.

DIAGNÒSTIC ETIOLÒGIC

ETIOLOGIA DE L'ESTAT EPILÈPTIC

Seguint la última classificació proposada per la ILAE, l'etiologia de l'EE es divideix en:

A. Coneguda o simptomàtica.
   i. Aguda (ictus, encefalitis, intoxicacions...).
   ii. Remota (post ictus, posttraumàtica...).
   iii. Progressiva (tumoral ...).

B. Desconeguda o criptogènics.

L'EE ocorre també en el context de les epilèpsies genètiques, però la causa de l'EE no és el mateix que la malaltia, sinó que factors com la febre, la presència de tòxics, alteracions metabòliques, la reducció de fàrmacs antiepilèptics (FAEs) o introducció de fàrmacs inadequats, o altres factors intrínsecs com la privació de son, poden desencadenar EE; en aquest cas, es considerarien simptomàtics.

Les principals etiologies que poden causar EE:

1. Malaltia cerebrovascular.
2. Infecció de Sistema nerviós central.
3. Malaltia neurodegenerativa.
4. Tumors intracranials.
5. Malformacions del desenvolupament cortical.
6. Traumatisme cranial.
7. Relacionat amb alcohol.
8. Tòxics i drogues.
9. Retirada o nivells baixos de fàrmacs antiepilèptics.
10. Anòxia cerebral.
11. Trastorns metabòlics.
12. Malalties autoimmunes.
13. Malalties mitocondrials.
14. Malalties metabòliques.

En els pacients amb un EE refractari de debut fins a un 50% no s´arribarà a un diagnòstic etiològic, seran per tant de causa no coneguda. D'aquests,, en gairebé un 39% del casos la causa serà immunomediada.

PROVES RECOMANADES PER A REALITZAR L'ESTUDI ETIOLÒGIC

Proves Bàsiques

1. Determinació de tòxics, alcohol, BZD, determinació de nivells plasmàtics de FAEs.
2. Analítica amb hemograma, coagulació, funció hepàtica, funció renal, ions (incloent calci i magnesi) amoni, lactat, CK, vitamina B12, àcid fòlic, glucosa, funció tiroïdal.
3. TC cranial i placa de tórax i/o abdomen (si es sospita neoplàsia oculta).
4. RM cranial amb contrast (descartar captacions leptomeningees) amb seqüència vascular (si no s´ha fet angioTC), amb seqüències específiques per a descartar microsagnats corticals

(Eco gradent o FFE) i avaluar petites lesions corticals (T13D).
5. Estudi immunològic bàsic: ANAS, antiDNA, antitiroidals, factor reumatoid, Proteïna C Reactiva, Anti Ro, LA, SCL-70, perfil celiaquia, anticoagulant lúpic , antibeta2glicoproteïna.
6. Estudi de LCR bioquímica, citologia. Serologies i cultius depenent del grau de sospita de malaltia infecciosa.

Segon nivell de proves a realitzar, si proves bàsiques normals

7. FDG-PET cerebral , PET de cos sencer, ecografia abdominal.
8. Estudi immunològic avançat: determinació anticossos onconeuronals i antineuronals, antiGAD (a ser possible tant en LCR com en sang).
9. Estudi screening de porfíria, determinació de Coure i ceruloplasmina, determinació àcids grassos de cadena molt llarga, estudi screening de malaltia lisosomal.
10. Determinació proteïna 14.3.3.

Altres proves a considerar

11. Biòpsia de pell, biòpsia muscular.
12. Estudi genètic per a MELAS, MERFF, per a CADASIL.
13. Arteriografia cerebral.
14. Biòpsia cerebral, meníngia.

ANNEX. Llistat d'etiologies que poden causar Estat Epilèptic (*Trinka, 2015*)

1. Malalties cerebrovasculars.
   - Ictus isquèmic.
   - Hemorràgia intracerebral.
   - Hemorràgia subaracnoïdal.
   - Hematoma subdural.
   - Hematoma epidural.
   - Trombosi venosa dels sinus i trombosi venosa cortical.
   - Síndrome de leucoencefalopatia reversible posterior (PRES).
   - Demència vascular.

2. Infeccions del SNC.
   - Meningitis bacteriana aguda.
   - Meningitis bacteriana crònica.
   - Encefalitis viral aguda (incloent encefalitis Japonesa B, encefalitis herpes simple, herpesvirus 6).
   - Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
   - Toxoplasmosi cerebral.
   - Tuberculosi.
   - Neurocisticercosi.
   - Malària cerebral.
   - Infeccions bacterianes atípiques.
   - Malalties relacionades amb el VIH.
   - Malalties priòniques (malaltia de Creutzfeldt-Jakob).
   - Infeccions protozoals.
   - Malalties fúngiques.
   - Panencefalitis esclerosant subaguda (PEES).
   - Encefalitis Progressiva per rubèola.

3. Malalties neurodegeneratives.
   - Malaltia d'Alzheimer.
   - Degeneració corticobasal.
   - Demència frontotemporal.

4. Tumors intracraneals.
   - Tumor Glial.
   - Meningioma.
   - Metàstasis.
   - Limfoma.
   - Carcinomatosi meníngia.
   - Ependimoma.
   - Tumor neuroectodèrmic primitiu (PNET).

5. Displàsies corticals.
   - Displàsia cortical focal (FCD) II, Complex esclerosi tuberosa, Hemimegalencefàlia,
   - Ganglioglioma, gangliocitoma, Tumor neuroepitelial disembryoplàstic (DNET).
   - Heterotòpia nodular periventricular (PNH) i altres heterotòpies nodulars.

- Espectre de heterotòpia banda subcortical.
- Lissencefàlia.
- Polimicrogiria familiar i esporàdica.
- Esquizencefàlia familiar i esporàdica.
- Malformacions infratentorials (p. ex., displàsia dentada, displàsia mamil·lar, etc.).

6. Traumatisme cranial.
   - Lesió tancada del cap.
   - Lesions obertes al cap.
   - Lesió cerebral penetrant.

7. Relacionat amb l'alcohol.
   - Intoxicació.
   - Retirada d'alcohol.
   - Encefalopatia tardana d'alcohol amb convulsions.
   - Encefalopatia de Wernicke.

8. Intoxicacions.
   - Drogues.
   - Fàrmacs.
   - Neurotoxines.
   - Metalls pesants.

9. Retirada o baixos nivells de fàrmacs antiepilèptics.

10. Hipòxia cerebral o anòxia.

11. Trastorns metabòlics (p. Ex., Desequilibris electròlits, desequilibri de glucosa, insuficiència orgànica, acidosi, insuficiència renal, encefalopatia hepàtica, encefalopatia per radiació, etc.).

12. Malalties autoimmunes que causen SE.
    - Esclerosi múltiple.
    - Encefalitis paraneoplásica.
    - Encefalopatia de Hashimoto.
    - Encefalitis anti-NMDA (N-metil-D-aspartat).
    - Encefalitis anti canals de potassi (anti LGI1).
    - Encefalitis anti GAD (glutamic acid decarboxylase).
    - Encefalitis anti receptor àcid alfa–amino–3–hidroxi–5–metilisoxazol– 4–propiònic .
    - Encefalitis autoimmune seronegativa.
    - Encefalitis Rasmussen.
    - Lupus cerebral (lupus eritematós sistèmic).
    - Síndrome CREST (calcinosi, fenomen de Raynaud, dismotilitat esòfag, esclerodactília, telangiectàsia).
    - Malaltia de Still d'inici a l'adult.
    - Síndrome de Goodpasture.
    - Púrpura trombocitopènica trombòtica (Síndrome de Moschcowitz, Púrpura d'Henoch Schönlein).

13. Malalties mitocondrials causant SE.
    - Malaltia d'Alpers.
    - Encefalopatia mitocondrial, acidosis làctica i episodis tipus ictus (MELAS).
    - Síndrome de Leigh.
    - Encefalopatia mioclònica amb fibres vermelles esquinçades (MERRF).
    - Neuropatia, ataxia i retinitis pigmentosa (NARP).

14. Aberracions cromosòmiques i anomalies genètiques.
    - Cromosoma 20 en anell.
    - Síndrome d'Angelman.
    - Síndrome de Wolf-Hirshhorn.
    - Síndrome X fràgil.
    - Síndrome de retard mental lligat a X.
    - Cromosoma 17 en anell.
    - Síndrome de Rett.
    - Síndrome de Down (trisomia 21).

15. Síndromes neurocutània.
    - Síndrome de Sturge-Weber.

16. Trastorns metabòlics.
    - Porfíria.
    - Malaltia de Menkes.
    - Malaltia de Wilson.
    - Adrenoleucodistròfia.
    - Malaltia d'Alexander.
    - Dèficit de Cobalamina.

- Deficiència d'ornitina transcarbamilasa.
- Hiperprolinèmia.
- Malaltia d'orina de xarop d'auró.
- Dèficit de Coenzim A 3-Metilcrotonil carboxilasa.
- Intolerància a la proteínica lisinúrica.
- Acidúria L 2 hidroxiglutàrica.
- Leucodistròfia metacromàtica.
- Lipofuscinosi neuronal ceroide (tipus I, II, III, incloent la malaltia de Kufs).
- Malaltia de Lafora.
- Malaltia d'Unverricht-Lundborg.
- Sialidosi (tipus I i II).
- Morbus Gaucher.
- Deficiència de beta ureidopropionasa.
- Deficiència de 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa.
- Deficiència de carnitina palmitoil transferasa.
- Dèficit de succínic semialdehido deshidrogenasa.

17. Altres.
    - Migranya hemiplègica familiar.
    - Atàxia espinocerebel·lar (SCA) d'aparició infantil.
    - Síndrome de la pell arrugada.
    - Melanomatosi neurocutània.
    - Encefalopatia familiar amb cossos d'inclusió de neuroserpina.
    - Síndrome de Wolfram.
    - Hiperecplèxia hereditària.
    - Síndrome de Cockayne.
    - Arteriopatia cerebral autosòmica dominant amb infarts subcorticals i leucoencefalopatia (CADASIL).
    - Síndrome de Robinow.
    - Hiperpirèxia maligna.
    - Malaltia de Huntington juvenil (variant Westphal).

3.

VÍDEO-EEG (vEEG)

L'EEG és una eina valuosa en pacients amb sospita d'Estat Epilèptic (EE) tant en la confirmació diagnòstica com en la valoració de la resposta al tractament.

Un vEEG deficient o subòptim pot induir a un error diagnòstic que tingui una implicació terapèutica amb greus conseqüències, empitjorant el pronòstic i incrementant la mortalitat. Es important fer-los acuradament seguint els estàndards de qualitat acceptats internacionalment.

Les guies internacionals recomanen un temps variable i que es pot ajustar segons característiques del pacient i de les indicacions del monitoratge (*Struck i cols., 2017*).

- Escenari 1. En pacients amb coma i antecedents de crisi prèvia el temps mínim d'adquisició seria aproximadament 16 hores.

- Escenari 2. En malalts sense antecedents de crisi que no estiguin en coma i no presentin alteracions epileptiformes el temps mínim d'adquisició seria de 30 minuts.

El terme Monitoratge vEEG continu en un escenari ideal permetria l'anàlisi i interpretació del registre en temps real reduint el temps d'intervenció. En la pràctica clínica habitualment l'anàlisi i la interpretació és intermitent o diferida (*Delayed recognition is better than no recognition*).

Després de la realització del registre es fonamental una correcta interpretació del traçat, que ha de recaure en personal amb capacitació especifica que inclogui:

- Entrenament en la interpretació dels artefactes d'aquest tipus d'estudi.
- Experiència en el reconeixement del patrons característics.
- Coneixement dels canvis farmacològics dels fàrmacs utilitzats en el tractament de l'EE.

Després cal transmetre la informació que aporta el registre EEG utilitzant un informe escrit seguint les recomanacions internacionals i/o amb comunicació verbal o telefònica amb l'equip mèdic responsable del pacient.

INDICACIONS DEL REGISTRE vEEG

Sempre que es consideri que pot aportar dades en un dubte diagnòstic o per seguiment d'una situació clínica o un tractament.

Escenaris clínics

- Coma o disminució de consciència d'origen desconegut (sospita d'EENC).
- Coma d'origen conegut *amb especial atenció en pacients amb traumatisme*

cranial i hemorràgia subaracnoïdal que presenten alta incidència de crisis no convulsives.

- Diagnòstic diferencial entre període postcrític perllongat i EENC.
- Diagnòstic diferencial de moviments normals o anormals i crisis o EE.
- Diagnòstic diferencial entre període post-crític o encefalopatia tòxico-metabòlica, i EENC.
- En l'EE ja diagnosticat per a monitoritzar la resposta al tractament fent l'escalada terapèutica fins on calgui, especialment en l'inici i en la finalització del tractament farmacològic.

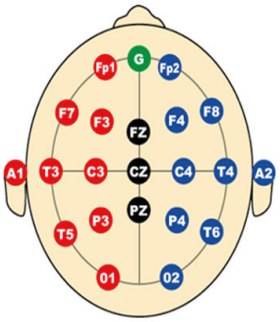
RECURSOS TÈCNICS BÀSICS

- **Elèctrodes**. Col·locació dels elèctrodes segons el sistema internacional 10/20 (Figura 3.1) idealment els 19 elèctrodes cranials, I amb registre de l'ECG. Opcional orelles, registre moviments oculars, la banda respiratòria o poligrafia (EMG).

Figura 3.1. Sistema Internacional 10/20 de disposició d'electrodes de l'EEG

- 21 elèctrodes cranials segons SI 10/20.
- 2 elèctrodes toràcics: ECG.
- 2 elèctrodes oculars: moviments oculars.
- Elèctrode mentonià: moviment.

F: Frontal
Fp: Frontobasal
C: Central
P: Parietal
T: Temporal
O: Occipital
A: Auricular
Z: Línea mitja
Senars: Esquerra
Parells: Dreta



- **Tipus d'elèctrodes**. Hi ha diferents opcions, adequades a diferents situacions clíniques: casquet d'elèctrodes (de ràpida i fàcil col·locació) elèctrodes de culleretes que es poden enganxar al pacient amb pasta conductora o col·lodió (recomanable per monitoratge vEEG continu), o agulles subcutànies.

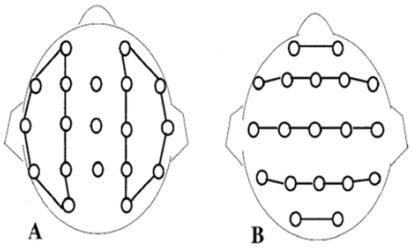
- **Impedàncies** <10 kΩ.

- **Filtres** 0.5Hz / 70Hz. Si filtrem massa perdrem patrons molt rellevants per l' interpretació del registre.

- **Muntatges** (figura 3.2) bipolar longitudinal o transversal. Referencial (diferents opcions: average, source, orella ipsilateral, Cz...).

Figura 3.2. Muntatges EEG

- **Monopolar**. Diferencia de potencial entre un elèctrode ubicat en una zona cerebral activa i altre situat sobre un àrea sense activitat o neutra; o bé, la diferencia de voltatge entre un elèctrode situat en una zona activa i el promig de tots o alguns dels elèctrodes actius.
- **Bipolar**. Diferencia de potencial entre dos elèctrodes col·locats en Àrees d' activitat cerebral. Cada elèctrode es compara amb un elèctrode diferent, generalment el més pròxim en el crani.
  - Longitudinal (Doble banana).
  - Transversal.



- **Vídeo**. Sempre que sigui possible (comprovació al inici del registre de la correcta filmació Durada mínima 30 min i si cal vídeo monitoratge continu.

- **Estimulacions**. Depenent del nivell de consciència i de la situació clínica: Nominal, acústic intens, dolorós, Obrir ulls (OU), tancar ulls (TU), estimulació lluminosa intermitent (ELI)...

- **Exploració** clínica durant el registre EEG.

- **Emmagatzematge** de les dades en format digital vinculades si és possible a la història clínica informatitzada del pacient per a que pugui ser visualitzat pels professionals implicats.

METODOLOGIA: TEMPS D'ADQUISICIÓ. FREQÜÈNCIA DE REVISIONS

- Timing i durada.
  - El més aviat possible, no entorpint mai el diagnòstic ni el tractament del pacient. (El temps en l'EE es cervell). El EE i l'EENC estan associats a una gran morbi-mortalitat. El tractament és més efectiu quan menor és el temps des de l'inici clínic.
  - La durada del registre recomanat és de 24 hores. Els registres de 30-60 minuts tenen sensibilitat en la identificació de crisis no convulsives del 45-58%. Els registres de 24 hores tenen sensibilitat del 80-90%. Si en el registre inicial < 2 hores NO existeixen alteracions epileptiformes la probabilitat de presentar crisis <5% en les pròximes 72 hores (Westover 2015). En pacients en coma per sedació farmacològica i/o patró periòdic les crisis no convulsives poden aparèixer de forma tardana per el que es recomana que la durada del registre sigui >24/48 hores.

- Freqüència de revisió i d'interpretació.
  - En condicions optimes la revisió vEEG per personal capacitat hauria de permetre identificar les crisis no convulsives o el patró EE a temps real i iniciar el tractament de forma immediata.
  - Es recomana la revisió del registre amb la freqüència màxima que permeti la logística de cada centre amb interpretació per personal amb especial capacitació com a mínim cada 12 hores.
  - En cas de la identificació d'un patró patològic EE o crisi no convulsiva s'aconsella revisió més freqüent fins al control EEG.

DESCRIPCIÓ DE L'EEG I TERMINOLOGIA

A l'hora de descriure un registre EEG és convenient que tots utilitzem una terminologia única, per poder-nos comunicar

El grup d'EE de la societat catalana recomana la utilització de la terminologia proposada per la *American Clinical Neurophysiology Society* versió 2012 (*Hirsch et al, 2013*), ja que és la més acceptada i la que s'està imposant en la pràctica clínica per a valorar el registre EEG en pacients crítics.

Figura 3.3. Resum de la terminologia per a la descripció de l'EEG (adaptat de Hirsch, 2013)

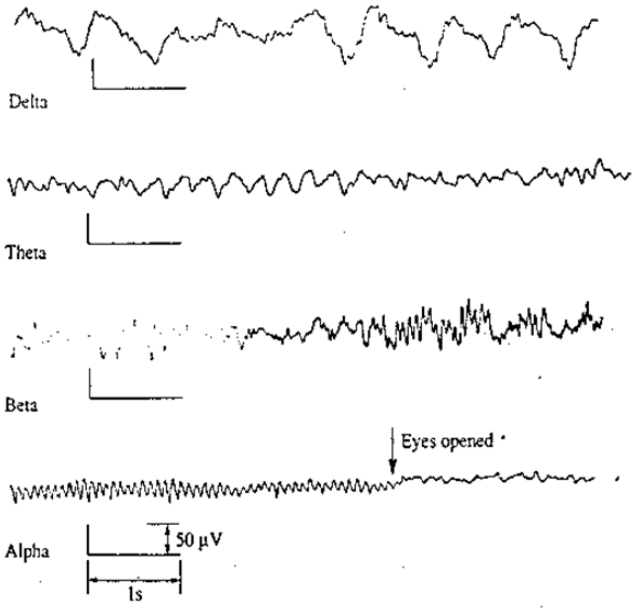
- **ONA**. Qualsevol fluctuació o diferencia de potencial elèctric entre dos elèctrodes del registre, resultat de l'activitat sincronitzada de milions de neurones.
- **RITME**. Sèrie d'ones que es repeteixen regularment i que tenen la mateixa duració.

Paràmetres descriptius

1. Morfologia
2. Distribució
3. Reactivitat
4. Freqüència: número d'ones en un segon(Hz)
   a. Delta (<4Hz)
   b. Theta (4-<8 Hz)
   c. Alfa (8-13 Hz)

d. Beta (>13 Hz)

9. Amplitud: Voltatge. (50 microV=7 mm)
   a. Baix:<20 microV
   b. Mig: 20-50 microV
   c. Alt: >50 microV



Ritme alfa normal

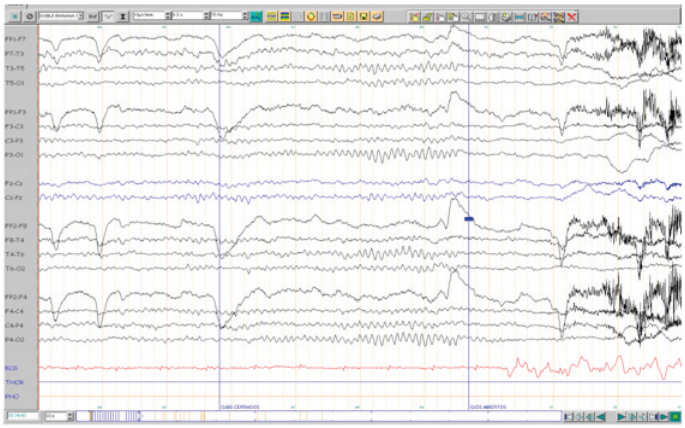


Figura 1. Home 30 anys que presenta episodi de pèrdua de consciència i es sol·licita estudi VEEG.
Exemple de registre normal amb ritme alfa biposterior a 11Hz, on es poden apreciar els artefactes de parpelleig (a) i l'atenuació del ritme alfa biposterior amb l'apertura ocular i artefactes de miografia (b) a nivell frontal. Filtres 0,5Hz-70Hz.

Ens proporciona una terminologia que ens és útil per valorar:

- El ritme de base, la seva continuïtat, simetria, freqüència, gradient, variabilitat, reactivitat, voltatge.
- Ens encoratgen a quantificar les descàrregues epileptiformes esporàdiques i els patrons periòdics.

La principal novetat és en la nomenclatura dels patrons rítmics i periòdics, on respecte a la nomenclatura més antiga, s'evita de forma específica la paraula epileptiforme, ja que es considera contradictòria i equívoca, perquè en el moment actual no s'ha pogut determinar el valor epileptiforme de molts dels patrons periòdics als que es posava aquest adjectiu.

Aquestes descàrregues es descriuen segons:

- La seva localització (generalitzades, lateralitzades, bilaterals independents o multifocals).
- La seva morfologia i periodicitat (descàrregues periòdiques, activitat delta rítmica, o punta, polipunta o ona aguda seguides d'ona lenta).

S'acaben de matisar utilitzant uns modificadors, alguns d'ells, els plus (+) que li confereixen una aparença més ictal (activitat ràpida superposada, activitat delta rítmica superposada o ones agudes superposades). Altres modificadors es refereixen a la seva prevalença, durada freqüència o morfologia (número de fases, agudesa, amplitud, polaritat).

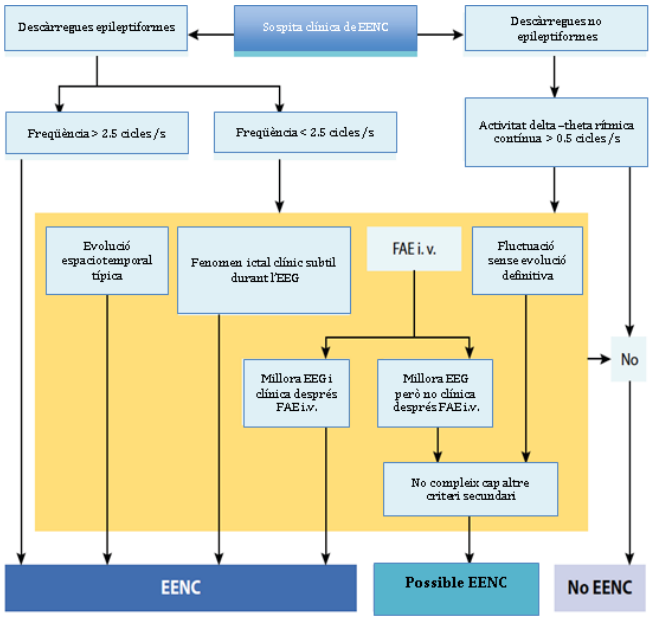
CRITERIS DIAGNÒSTICS vEEG DE L'ESTAT EPILÈPTIC NO CONVULSIU (EENC).

Criteris de Salzburg (*Leitinger et al, 2015; Leitinger et al 2016*)

Segons els criteris de Salzburg, el diagnòstic del EENC és el resultat de combinar dades EEG i dades clíniques. Els símptomes i/o signes clínics que porten a la sospita d'EENC han de durar com a mínim 10 minuts, tot el registre EEG ha de ser patològic, i els criteris EEG d'EENC han d'estar presents de forma continua durant com a mínim 10 segons.

Aquest criteris EEG per diagnòstic de EENC són diferents per pacients sense encefalopatia epilèptica coneguda i per pacients amb encefalopatia epilèptica coneguda (veure figura 3.4).

Figura 3.4. Criteris de Salzburg per a EENC (adaptat de Leitinger, 2016)



1. Pacients sense encefalopatia epilèptica coneguda.
   1.1. Presència de descàrregues epileptiformes, entenent com a tals: Puntes focals o generalitzades, ones agudes, complexes punta ona repetitius a ≥2,5 Hz (més de 25 descàrregues per 10 segons). Criteri suficient per EENC.
   1.2. Presència de descàrregues epileptiformes a ≤2.5Hz ó presència d'activitat delta rítmica a >0.5Hz (Repetició d'ones amb una morfologia i durada relativament uniformes, i sense interval entre ones consecutives. La durada d'un cicle (és a dir, el període) del patró rítmic hauria de variar menys del 50% de la durada del cicle subsegüent per a la majoria de parells de cicles (> 50%) per a qualificar-lo com a rítmic). No es criteri suficient per EENC i cal a més complir un dels següents criteris secundaris:
      a. Millora EEG (disminució / desaparició de les descàrregues epileptiformes i aparició d'un patró EEG normal prèviament absent (com ritme alfa posterior o patrons típics de la son) i milloria clínica amb l'administració un fàrmac antiepilèptic d'acció ràpida. Si la milloria és nomes EEG i no clínica es considera un possible EENC, però no probable. La resolució de les descàrregues epileptiformes amb l'aparició d'un alentiment difús sense milloria clínica i sense l'aparició d'un patró EEG normal prèviament absent fa que el diagnòstic de EENC sigui només possible, però no probable.
      b. Fenòmens clínics subtils durant l'EEG.
      c. Evolució espai-temporal típica: Canvi seqüencial en voltatge i freqüència, o evolució en freqüència i localització.
         i. Canvi de voltatge (augment o disminució) amb un factor mínim de dos dels voltatges mesurats entre el primer i l'últim grafoelement.
         ii. Canvi de freqüència (increment o decrement) per almenys 1/s.
         iii. L'evolució de la freqüència ha de ser gradual i es defineix com a mínim dues modificacions consecutives en la mateixa direcció almenys 0,5 per segon.
         iv. Canvi de localització seqüencial involucrant almenys dos elèctrodes.
         v. Per qualificar-se com a present, una única freqüència o localització ha de mantenir-se com a mínim tres cicles. S'han de complir els criteris d'evolució sense que el patró es modifiqui en freqüència, morfologia o ubicació durant 5 min o més.
         vi. La presència de fluctuació en freqüència (Tres o més canvis en la freqüència (>0,5/s) de no

més d'1 minut de distància) o de la localització (tres o més en almenys una distància d'un elèctrode), no és suficient com a criteri de probable EENC, només de possible

2. Pacients amb encefalopatia epilèptica coneguda
   Aquests grup de pacients, que ja de base tenen un registre EEG molt alterat per complir criteris de EENC, a més dels criteris de l'apartat anterior han de complir un dels següents criteris:
   2.1. Canvis en el seu estat clínic acompanyats de augment en la prominència o freqüència de les troballes EEG comparat amb el seu registre basal.
   2.2. Milloria de les troballes clíniques i EEG amb l'administració d'un fàrmac antiepilèptic d'acció ràpida (amb les mateixes puntualitzacions que en l'apartat 1.2.a).

ESCENARIS I RECOMANACIONS D'ACORD AMB ELS RECURSOS DISPONIBLES I COMPLEXITAT DEL CENTRE

- Escenari 1. Condició òptima: EEGc disponibilitat 24 hores amb Tècnic i Facultatiu amb capacitació específica.
  - Adquisició el més aviat possible, idealment en menys de 1h des de la sospita de EE.
  - Monitoratge EEGc del tractament amb sedació fins supressió de la activitat epileptiforme o patró activitat supressió mínim 24 hores. (Sensibilitat 80-90%).
  - Mantenir EEGc durant la retirada del tractament amb fàrmacs sedants al menys durant 24 h.
  - Es recomana la revisió del registre amb la freqüència màxima que permeti la logística de cada centre amb interpretació per personal amb especial capacitació com a mínim cada 12 hores.

- Escenari 2. Pràctica clínica habitual en el nostre entorn. EEGc disponibilitat jornada laboral amb tècnic i facultatiu capacitació específica i sistema BIS bilateral 24 hores amb supervisió continua.
  - Adquisició vEEG el més aviat possible.
  - Monitoratge EEGc i BIS bilateral del tractament amb sedació fins supressió de l'activitat epileptiforme o patró activitat supressió mínim 2 hores amb supervisió continua.
  - Mantenir Taxa BIS Bilateral i visualitzar MDE que es correlacionava amb el patró EEG de supressió de la activitat epileptiforme o patró activitat supressió fins a disponibilitat EEGc (Màxim 24 hores).
  - Realitzar EEGc i monitoratge BIS bilateral durant la retirada del tractament amb fàrmacs sedants a les 24 h.
  - Es recomana la revisió del registre amb la freqüència màxima que permeti la logística de cada centre amb interpretació per personal amb especial capacitació com a mínim cada 12 hores.

- Escenari 3. No EEGc. Sistema BIS en unitat de crítics.
  - No es recomana la utilització única sense correlació vEEG c del BIS bilateral en el diagnòstic de certesa de crisis no convulsives o EENC.

QÜESTIONS CONTROVERTIDES EN vEEG DE L'ESTAT EPILÈPTIC D'ACORD AMB EL TRACTAMENT.

Recomanacions de consens

Patró d'EEG que s'ha d'aconseguir amb la sedació. En el moment actual el més àmpliament acceptat és la supressió de

l'activitat crítica, sense existir un ple consens dels patrons a assolir.

Els nivells de recomanació dels diferents patrons és (*Brophy et al, 2012*):

- **Supressió completa d'activitat crítica** (incloent crisis no convulsives): classe I, nivell B.
- **Activitat beta difusa**: classe IIb, nivell C.
- **Brot - supressió amb intervals de supressió de 8-20 segons**: classe IIb, nivell C.
- **Supressió completa de l'EEG**: classe IIb, nivell C.

La recomanació d'aquest grup seria assolir la supressió completa d'activitat epileptiforme o brot-supressió en funció de la disponibilitat de EEGc. La primera només s'hauria de plantejar amb la possibilitat de EEGc (escenari 1), en canvi la segona es pot plantejar amb EEGc i BIS.

Exemples de patrons característics

Figura 3.5. Dona 80 anys antecedents hemorràgia parietal dreta que presenta alteració de la conducta.
El registre evidencia la presencia de descarregues lateralitzades periòdiques a hemisferi dret a 1Hz, amb activitat ràpida sobreafegida (LPD+F). Filtres 0,5Hz-70Hz.

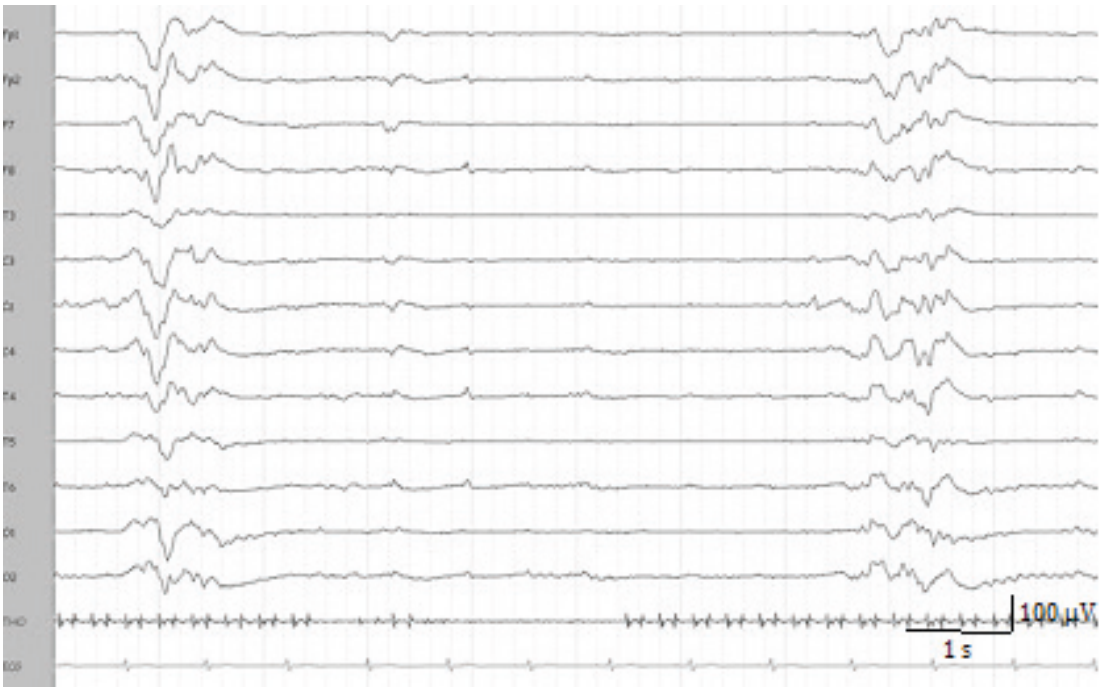


Figura 3.6. Home 54 anys Estat epilèptic tractat amb fàrmacs sedants.
Es pot apreciar un traçat tipus salva-supressió. Muntatge referencia (source). Filtres 0,5Hz-70Hz.

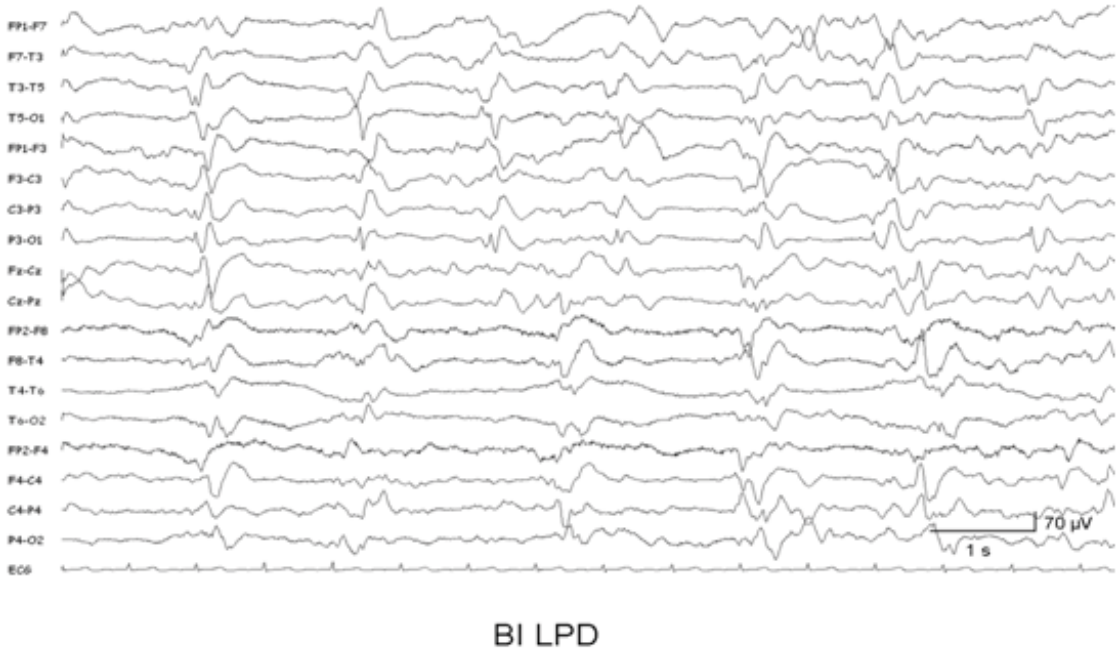


Figura 3.7. Pacient dona de 79 anys amb coma hipoglicèmic.
Registre EEG on s'observa la presencia de descàrregues lateralitzades periòdiques bilaterals independents. Filtres 0,5Hz-70Hz.

Exemple informe VEEGC

Hi ha dues opcions, text completament lliure amb diferents apartats o sistemes informàtics com SCORE.

El sistema SCORE (Standandardised Computed-based Organised Reposting of EEG) (www.holbergeeg.com) té versions disponibles en diverses llengües (entre elles l'anglès), encara que per desgracia no en les llengües d'ús habitual al nostre territori. Utilitzant aquest sistema on passant pantalles anem marcant les característiques dels ritmes de base i patrons anormals utilitzant les nomenclatures acceptades a nivell internacional i opció de camps lliures per afegir comentaris o conclusions. Finalment es pot generar un informe complint tots els requisits que anomenarem a continuació pels informes escrits de forma tradicional i a més permet rapidesa en la seva generació, es molt sistemàtic i permet emmagatzemar en bases de dades i recuperar dades per recerca.

L'informe sempre ha d'incloure:

- Dades demogràfiques del pacient.
- Resum de la historia clínica.
- Medicació rellevant per la interpretació del registre EEG.
- Exploració en el moment del registre EEG.
- Dades tècniques del registre.
- Descripció acurada del registre.
  - Ritme de base.
  - Reactivitat.
  - Troballes anormals.
- Conclusió.
  - Normal.
  - Anormal: Descriure les principals anomalies EEG i fer una correlació clínica.

4.

TRACTAMENT

Per al tractament de l'EE es tindrà en compte l'etapa evolutiva. Aquestes fases s'han adaptat a la nova definició publicada en la que es descriu un primer temps (t1), a partir del qual amb molta probabilitat comporta crisis prolongades, i un segon temps (t2), a partir del qual hi ha conseqüències a llarg termini (*Trinka et al, 2015*).

Dins de les següents fases ens trobem (veure Annex 2):

- EE precoç (*Early SE*).
- EE establert.
- EE refractari.
- EE superrefractari.
- Situacions especials

EE PRECOÇ (*Early SE*)

El temps per a considerar EE precoç varia en funció del tipus de crisis:

- **EE Convulsiu (SE tònic-clònic)**: < 5 minuts.
- **EE focal amb alteració del nivell de consciència**: < 10 minuts.
- **Resta**: < 15 minuts.

En aquesta etapa, el tractament més efectiu són les benzodiazepines (estudis classe I, recomanació classe A en els EE convulsius). A la resta de EE no hi ha assaigs clínics (recomanació classe C).

Prehospitalari

	Via administració	Dosi (Adults)
Midazolam	im / iv	10 mg * 5 mg ancians/ < 40 kg
Diazepam	iv bolus	10 mg en 50 cc SF en 2 min
Clonazepam	iv bolus	1-2 mg en 1 min
Midazolam	bucal / intranasal	5 - 10 mg
Diazepam	Rectal	10 - 30 mg

- Tub De Guedel.
- Aspiració de secrecions i oxigen al 30%.
- Monitorització de tensió arterial, Freqüència cardíaca i saturació d'oxigen.
- Col·locació de dos accessos venosos.

L'administració de Midazolam im seria la millor opció en la fase prehospitalària (administració més ràpida i igual d'efectiva que l'administració endovenosa) (Silbergleit et al, 2012; Welch et al 2015).

Hospitalari

- Tub de Guedel.
- Aspiració de secrecions + oxigen 30 %.
- Monitorització de tensió arterial i Freqüència cardíaca.
- Col·locació de dos accessos venosos.

	Via administració	Dosi (Adults)
Diazepam	iv bolus	10 mg en 50 cc SF en 2 min
Clonazepam	iv bolus	1-2 mg en 1 min
Midazolam	im / iv	10 mg * 5 mg ancians/ < 40 kg

Valoració inicial

* Correcció glicèmia segons determinació de glicèmia capil.lar.
* Analítica amb funció renal, hemograma, ionograma i nivells de fàrmacs.

Si les crisis no cedeixen, una segona dosi de diazepam. o clonazepam pot ser administrada. No obstant, un sobredosificació de benzodiazepines no està aconsellada per la possibilitat de majors complicacions (*Spatola et al, 2013*).

Controls

- Monitorització TA-FC-saturació.
- Glicèmia horària.

EE ESTABLERT

Al voltant del 30-40% dels EE no poden ser controlats amb benzodiazepines, en aquest cas estan indicats els fàrmacs antiepilèptics. No existeixen dades d'assajos clínics amb prou evidència que recolzin l'ús d'un o altre fàrmac antiepilèptic quan el pacient no respon a benzodiazepines.

Una metanàlisi recent (*Yasiry et al, 2014*) conclou que VPA, LEV i PB poden usar-se com a segona línia de tractament, suggerint a més que les dades de diferents sèries no donen suport a l'ús de la PHT com a primera línia de tractament.

Tanmateix estem a l'espera de dades d'assaigs clínics referent a això per respondre finalment aquesta qüestió (*Bleck et al, 2013*). Respecte a la Lacosamida (LCM) tot i no estar inclòs en el meta-anàlisi prèviament referenciat, hi ha una revisió recent de totes les sèries publicades que en total sumen 522 casos d'EE tractats amb Lacosamida mostren la seva eficàcia, pel que s'ha posicionat com a una opció alternativa efectiva (*Strzelczyk et al, 2017*).

En quin moment s'ha d'iniciar l'administració endovenosa dels FAEs?

- **EE Convulsiu (SE tònic-clònic)**: als 5 minuts
- **EE focal amb alteració del nivell de consciència**: als 10 minuts.
- **Resta**: als 15 minuts.

	Fenitoïna (PHT)	Fenobarbital (PB)	Lacosamida (LCM)	Levetiracetam (LEV)	Valproic (VPA)
Dosi (Bolo)	15-20mg /kg	10-20 mg / kg	6 mg / kg (*400 mg*)	30- 60 mg / kg Máx 4500 mg	30 – 40 mg /kg
Temps d'infusió	< 50 mg / min	15 -20 min	10 - 15 min	5 -10 min	10 - 15 min
Dosi de manteniment (iv)	125 mg / 8h	50 mg / 12 h	200 mg / 12 h	1500 mg / 12 h	1500 – 2500 mg en 24 h

* Monitorització estricta de freqüència cardíaca i presió arterial.

Atès la manca de dades clíniques d'eficàcia, a l'hora d'instaurar tractaments s'han de tenir en compte contraindicacions específiques del pacient:

- **Malaltia hepàtica greu**. Considerar com a primeres opcions LEV o LCM. Evitar el VPA, i el PHT i PB es poden usar amb precaució.

- **Cardiopatia estructural** (Miocardiopatia hipertrófica, Trs ritme cardíac). Considerar com a primeres opcions VPA o LEV. Intentar evitar PHT i LCM, sobretot si hi ha problemes de bloqueig / arítmia.

- **Insuficiència renal** (FG < 20). Considerar com a primeres opcions PHT o VPA. LEV o LCM es poden administrar amb dosi ajustada per funció renal.

- **Alteracions hemodinàmiques**. Evitar la PHT.

Controls

- Monitorització TA-FC-saturació.
- Glicèmia capil·lar horària.

EE REFRACTARI

Es pot considerar un EE en fase refractària quan han fallat dues línies de tractament (incloent-hi les benzodiazepines). Això passa entre un 23-43% dels EE. La refractarietat s'ha relacionat amb la mortalitat i per aquest motiu diferents líders d'opinió recomanen com a següent línia de tractament la utilització d'anestèsics intravenosos (MDZ, PPF, tiopental o altes dosis de PB) per a la supressió de l'activitat crítica (*Meierkord et al, 2010*). En aquest aspecte no hi ha consens fins ara del millor anestèsic a fer servir o el nivell de coma a què cal arribar (únicament supressió d'activitat crítica, patró de brot-supressió o fins i tot patró isoelèctric).

Els assaigs clínics publicats comparant les opcions de l'anestèsia són oberts sense trobar una clara diferència que doni suport un anestèsic sobre un altre (*Parviainen et al, 2007*), de manera que la recomanació del millor anestèsic a utilitzar es realitzarà segons l'experiència clínica de la Unitat de Cures Intensives de cada centre hospitalari.

A la manca de dades clíniques, en els últims anys s'ha afegit a més, la publicació de diferents estudis observacionals de pacients amb EE en què es relaciona la utilització d'anestèsics amb el mal pronòstic, portant a certa preocupació sobre la seguretat de l'ús de els anestèsics IV en el maneig de l'ES refractari (*Marchi et al, 2015; Sutter et al, 2013; Kowalski et al, 2012*).

Per aquest motiu caldrà individualitzar i aplicar la sedació en el moment en què es consideri que l'activitat crítica pot deixar seqüeles permanents (t2) (veure Annex 2).

EE generalitzat convulsiu o subtil

Als 30 minuts, s'ha d'iniciar sedació amb midazolam (Classe IIa, nivell B) o propofol (Classe IIb, nivell B). En aquest punt cal també assegurar la via aèria amb intubació i iniciar la ventilació mecànica si el pacient no ha estat prèviament intubat per altres motius (inestabilitat hemodinàmica, baix nivell de conciència, etc).

- Midazolam
  - Bolus 0.1 – 0.3 mg/Kg a 4 mg / min.
  - Infusió 0.05 - 2 mg/kg/h.

- Propofol
  - Bolus 2 mg / kg.
  - Infusió 2 - 10 mg/Kg/h.

En iniciar la sedació és preferible un increment progressiu cada 5-10 minuts fins a observar cessament d'activitat epilèptica o brot supressió en el registre EEG.

Segons la resposta del patró d'EEG, es pot fer una combinació dels dos fàrmacs: midazolam + propofol.

Tot i que no hi ha dades sobre major eficàcia d'un sobre un altre, a tenir en compte diverses recomanacions:

1. Midazolam presenta un menor risc d'hipotensió i que presenta una semivida d'eliminació de 1,8-6,4h (en persones sanes), fins a 12h en pacients crítics o més si administració prolongada (fins a 50h).

2. Propofol té una vida mitja molt curta, però presenta risc de síndrome d'infusió de propofol, sobretot en joves, a altres dosis (>5mg/Kg/h) i quan s'usa de manera prolongada (>48h), així com si s'admnistra amb barbitúrics o baix aport calòric.

3. Davant la presència d'insuficiència renal o obesitat, valorar com a primera opció propofol.

Com ja s'ha dit abans, pel que fa al patró d'EEG al qual cal arribar, el més àmpliament acceptat és la supressió de l'activitat crítica, sense existir un ple consens de als patrons a

assolir.

Els nivells de recomanació dels diferents patrons és (*Brophy et al, 2012*):

- Supressió completa d'activitat crítica (incloent crisi no convulsives): classe I, nivell B.
- Activitat beta difusa: classe IIb, nivell C.
- Brot - supressió amb intervals de 8-20 segons: classe IIb, nivell C.
- Supressió completa de l'EEG: classe IIb, nivell C.

També pot utilitzar-se com a tercera opció l'ús de barbitúrics (pentobarbital o tiopental- Classe IIb, nivell B) aïllat o afegit als previs, a les següents dosis:

- Tiopental
  - Bolus: 3 - 5 mg/Kg in 3-5 min; repetir bolus 1-2mg/Kg 3 min després.
  - Perfusió : 3-7mg/Kg/h.

Durant el manteniment de la sedació, si és possible la monitorització amb EEG, es pot fer servir un BIS per a control del nivell de sedació (preferiblement fent un registre simultani d'EEG i BIS per a correlacionar la tasa de supresió del BIS amb el patró d'EEG).

EE focal amb alteració del nivell de consciència

Abans dels 60 minuts (t2) d'activitat epilèptica sense resposta a una benzodiacepina i a un primer FAE, s'han d'utilitzar altres FAES via ev no prèviament utilitzats: VPA (Classe IIa, nivell B) - PHT (Classe IIb, nivell C) - LEV (Classe IIb, nivell C) - LCM (Classe IIb, nivell C) - PB (Classe IIb , nivell C).

Les dosis són les descrites en el quadre de la fase establerta.

S'ha de realitzar control clínic i EEG després de cada canvi de fàrmac per valorar el cessament de l'activitat epilèptica. Els FAES han d'utilitzar-se en dosis plenes.

Abans de les 12 hores si persisteix amb l'activitat epiléptica desprès de utilitzar els FAEs que es considerin (3-4), s'ha d'iniciar sedació amb midazolam o propofol seguint l'esquema dels EE generalitzats/subtil. No obstant això, els pacients en que la sospita és de infecció aguda, vascular agut, metabòlic o traumatisme agut, els pacients haurien de plantejar-se sedació en las primeres 6 hores si continua en situació d'EE.

EE focal sense alteració del nivell de consciència: EE Focal - simple; EE afàsic; Epilepsia Parcial Continua, EE mioclònic *, EE absències

Al voltant dels 60 minuts d'activitat epilèptica sense resposta a una benzodiacepina i a un primer FAE, s'han d'utilitzar altres FAES via ev no prèviament utilitzats: VPA (Classe IIa, nivell B) - PHT (Classe IIb, nivell C) - LEV (Classe IIb, nivell C) - LCM (Classe IIb, nivell C) - PB (Classe IIb , nivell C).

Les dosis són les descrites en el quadre de la fase establerta.

En aquest cas es pot plantejar la possibilitat d'utilitzar altres fàrmacs per via oral o per sonda nasogàstrica (en funció del nivell de consciència): Oxcarbazepina, dosi mitjana 1800 diaris mg (Kellinghaus et al, 2014); Topiramat, dosi de càrrega de 400 mg (Towne et al, 2003); Perampanel, dosi de càrrega: 12-32 mg (Rohracher et al, 2015). Aquestes possibilitats tenen evidència de poques sèries de casos, i podrien ser una opció després del FAE endovenosos.

En qualsevol de les dues opcions prèvies, s'ha de prioritzar la via endovenosa, i realitzar control clínic i EEG després de cada canvi de fàrmac per valorar el cessament de l'activitat epilèptica. Els FAES han d'utilitzar-se en dosis plenes.

En aquest cas el temp, el temps t2 és desconegut, per aquest motiu el temps en el que s'ha de plantejar la sedació no està

clarament establert. Cal individualitzar en funció del'edat i la comorbiditat del pacient. Alguns estudis preliminars suggereixen que en aquest grup, el pronòstic és pitjor després de 42 hores. Així que per consens es recomana que després de 48 – 72 hores, davant la persistència de la situació d'EE, s'ha de valorar sedació en cada pacient (seguint les mateixes dosis i recomanacions que en l'EE convulsiu).

En cas d'EE mioclònic, cal plantejar després de les benzodiazepines l'ús de VPA o LEV, i posteriorment es poden plantejar altres opcions si persisteix.

En el cas d'EE d'absències, cal plantejar l'ús de VPA i posteriorment altres opcions. Els casos d' EE d'absències solen respondre bastant bé al tractament i no requereix inducció de coma anestèsic.

Critèris de retirada de sedació

A l'hora de retirar la sedació, la recomanació és que la reducció sigui gradual després de 24 hores sense activitat crítica (o 12 hores en cas de barbitúrics), i reduir de manera progressiva en les 24 hores següents (12 hores següents en cas de barbitúrics) (veure Annex 4).

En els últims dos anys s'han proposat uns criteris de retirada de sedació per part d'una comissió d'experts. Tot i que els criteris s'havien definit inicialment per a un assaig clínic, finalment en el últim colloquium de Salzburg s'han valorat com a criteris vàlids en totes les situacions (Criteris SAGE).

A. Continuar retirada

- Millora clínica.
- Absència d'activitat epileptiforme.
- Millora de l'activitat de base.
- Puntes o descàrregues periòdiques <1Hz.
- Activitat delta rítmica sense descàrregues periòdiques i sense associació a convulsió o activitat motora.
- 1 crisi en períodes de 3 hores durant 12-24 hores sempre que s'acompanyi d'una disminució global de la freqüència de crisis optimitzant tractament amb FAES.
- Nens amb encefalopatia retorn a una freqüència com la basal és acceptable.

B. Stop retirada - NO reintroduir +/- optimitzar FAES

- Puntes / descàrregues periòdiques 1-2.5 Hz (certes situacions avaluant a les 6 hores). Millora de la freqüència de puntes durant 6- 12 hores reprendre "weaning".
- 2 crisis en períodes de 3 hores durant 12 hores sempre que s'acompanyi d'una disminució global de la freqüència de crisi optimitzant tractament amb FAES.
- Barbitúrics -> augment de puntes i descàrregues periòdiques i períodes d'observació més llargs (24 h).
- Si els patrons es relacionen amb estimulació. intentar reduir-la al mínim per observar evolució.

C. Retirada suspesa i reintroducció 3ª línia

- Reaparició del patró basal d'EE.
- 3 o més crisi en períodes de 3 hores.
- Puntes o descàrregues periòdiques> 3 Hz.
- Puntes o descàrregues periòdiques> 1 Hz amb una clara evolució en una regió o un increment en la freqüència sense relació amb cap estímul i sense millora de l'activitat de base durant 6 h.

Altres tractaments de l'EE refractari

- Ketamina. Potent antagonista del receptor NMDA, amb l'avantatge que no és depressor cardiorespiratori i té menys risc d'hipotensió. Té una vida mitja de 2-3 hores i es metabolitza via citocrom P450. Dels aproximadament 80 casos inclosos en diferents sèries

descrits a la literatura, la taxa d'èxit és del 36-56%. Bolus inicial de 0,5 a 3 mg/kg i manteniment de 1 mg/kg/h fins a un màxim de 10 mg/kg/h (2 hores a 27 dies). Plantejar aquesta opció quan l'inestabilitat hemodinàmica és un problema. Determinats patrons EEG després de l'administració de ketamina poden fer predir una resposta favorable, però algunes dades suggereixen que el patró desitjable seria un patró continu de ritmes beta generalitzats amb predomini frontal, superposat amb ritmes delta sense descàrregues epileptiformes. La combinació amb propofol en fase precoç de l'EESR ha mostrat una resolució de l'EE del 91% en una sèrie de 67 pacients (*Sabharwal et al, 2015*).

- Immunoteràpia. Usat principalment en sospita d'encefalitis paraneoplàsica o autoimmune de l'EE. Però en casos d'EE refractari o superrefractari sense causa identificada estaria justificat l'ús del tractament immunosupressor - qualsevol procés que causi inflamació pot provocar epilèpsia i la inflamació que causen les crisis pot potenciar l'epileptogènesi, pel que el tractament immunitari és una opció més a l'EESR, encara que no hi hagi una etiologia clara coneguda. Les dosis recomenades són:
  - Corticoides endovenosos: metilprednisolona 1gr/dia 3 dies.
  - Immunoglobulines endovenoses: 400mg/kg/dia durant 5 dies.
  - Plasmafèresi: 5 dies.

EE SUPERREFRACTARI (*EESR*)

Es considera EESR aquell que ocorre tot i iniciar tractament anestèsic o recorre a les primeres 24h de l'inici de la retirada del tractament anestèsic. Aproximadament un 20% dels pacients amb estat epilèptic refractari (EER) progressen a EESR i en aquesta fase la mortalitat és del 36-50% (el doble que de l'EER). No hi ha estudis d'aquesta fase, pel que la evidència científica és escassa, limitant-se a sèries de casos (majoritàriament amb <10 pacients) i a més usats en fases molt avançada de l'EE, pel que tots ells tindran un grau d'evidència C o D, i no hi ha un consens clar de l'ordre de tractament entre les opcions terapèutiques. Durant l'EESR es recomana continuar l'ús de FAE.

La causa principal de l'EESR és un dany cerebral agut sever, sovint encefalitis, pel que és fonamental tractar la causa si aquesta és coneguda, ja que contribuirà al control de les crisis (per exemple antibiòtic en cas de meningitis, corticoides en cas de tumor, immunoteràpia en cas de encefalitis autoimmunes).

Les diverses opcions terapèutiques són (*Bayrlee et al 2015, Hotkamp et al, 2018*):

1. Altres anestèsics. Són els més ben documentats. Tots els fàrmacs anestèsics usats en dosis prou altes poden controlar l'activitat epilèptica, obtenint un patró de brot-supressió. La limitació és la tolerància als efectes adversos (sobretot hipotensió i depressió cardiorespiratòria), que fa que en ocasions s'hagi de suspendre en dosis que no han conseguit l'objectiu.
   - Isoflurà/Desflurà. Anestèsics inhalats, potenciadors GABA i inhibidors dels receptors NMDA. S'usen en concentració de l'1 al 5% en dosi ascendent fins a obtenir patró de brot-supressió en EEG. Pot contribuir a aturar les crisis, però l'efecte és molt poc sostingut, pel que és una opció d'última línia. El principal efecte advers és la hipotensió (*Zeiler et al, 2015*).
   - Etomidat. Anestèsic del que no està clar el mecanisme d'acció. Produeix una sedació ràpida i té un perfil cardiovascular segur. El seu ús està limitat per la inhibició reversible del cortisol que requereix tractament hormonal substitutiu.

- **Lidocaina**. Modula els canals de sodi. Bolus inicial de fins a 5 mg/kg i perfusió de fins a 6 mg/kg per h (concentracions sèriques > 5 mg/L poden induir crisis). Un estudi retrospectiu en 37 nens va mostrar 36% de resposta a lidocaina en EER (*Hamamo et al, 2006*).

2. Altres fàrmacs.
   - **Altres fàrmacs antiepilèptics**. Brivaracetam i Perampanel
     - **Perampanel**: en pacient amb EER i EESR s'ha administrat per SNG a dosi 12-18mg/dia. Els resultats són modestos, que podria ser degut a a dosis baixes administrades (*Rohracher et al, 2015, Brigo et al, 2018*).
     - **Brivaracetam**: ha mostrat certa eficàcia a dosis 100-400mg/dia (27% - 55 % depenent si és EER o no) (*Strzelczyk et al, 2017, Kalss et al, 2018*).
   - **Sulfat de magnesi**. Usat àmpliament en EESR. La infusió és de 2 - 6 g/h, amb l'objectiu d'assolir uns nivells sèrics de 3,5mEq/l (nivells >8mEq/l impliquen risc cardiovascular).
   - **Piridoxina**. La infusió d'hidroclorid de piridoxina és un tractament efectiu en pacients amb un rar trastorn del metabolisme de la piridoxina, però també s'ha mostrat efectiu com a tractament de l'EESR sense dèficit de piridoxina,de manera que ara es dóna de manera rutinària en EE de nens (també es pot plantejar en adults en situació de desnutrició, embaràs,etc). Dosi 180–600 mg/dia.
   - **Immunoteràpia**. Comentat prèviament.
   - **Alopregnanolona**. Metabòlit de la progesterona que s'ha usat en algun cas aïllat d'EESR amb bona resposta (*Broomall et al, 2014*). La presentació dels resultats definitus de la fase III, no han mostrat eficàcia comparat amb placebo.

3. Altres opcions.
   - **Hipotèrmia.** Produeix un descens de l'activitat epilèptica, de l'edema i l'apoptosi. Es recomana refredament intravascular a una temperatura 32-35°C durant 24hores i reescalfament a velocitat no superior a 0,5°C per hora. Pot usar-se després de dos assajos fracassats de brot-supressió, i la temperatura la determinarà la obtenció del patró de brot-supressió. Normalment aconsegueix un control transitori únicament. Cal evitar la coadministració de barbitúrics. Un estudi recent en fases previes de l'EE no mostra cap millora en el pronòstic a l'alta (*Legriel et al, 2016*).
   - **Cirurgia resectiva.** Reseccions focals, transeccions subpials múltiples o callosotomia són algunes de les alternatives usades en EESR.
   - **Estimulador vagal**. Mecanisme d'acció poc conegut, però podria augmentar els nivells de GABA. Tot i que hi ha alguns casos descrits d'EESR amb bons resultats, no queda clar que puguin ser atribuïbles a l'estimulador vagal i no a les altres teràpies administrades.
   - **Estimulació magnètica transcranial**. Es considera una tècnica segura, però encara en fase de recerca en l'EESR. S'ha usat obtenint una milloria transitòria en pacients amb EE parcial simple.
   - **Dieta cetogènica**. Dieta 4:1 (4 dosis greix per 1 de carbohidrats o proteina), es va obtenir control inicial en 12 pacients en una sèrie de 14 pacients. La principal limitació és la dificultat per mantenir la dieta a llarg termini (*Cervenka et al, 2017*).
   - **Teràpia electroconvulsiva**. Produeix alteracions als neurotransmissors (increment de GABA?) elevant el dintell epileptogen després de l'administració quan s'usa com a tractament psiquiàtric (Zeiler et al, 2016). S'han usat habitualment sessions diàries durant una setmana

aproximadament, aconseguint un control durant unes setmanes (2 setmanes a 3 mesos habitualment).

SITUACIONS ESPECIALS

Situacions / patrons "límit"

- Encefalopaties epilèptiques. Els pacients amb encefalopatia epilèptica coneguda per al diagnòstic han de cumplir els criteris especificats en el capítul 3 en el apartat de criteris diagnòstics: augmentar en la amplitud o la freqüència de les descàrregues en comparació amb la línia de base i el canvi observable en el estat clínic; o millora de les característiques clíniques i EEG amb FAEs IV.

- Coma amb patrons epileptiformes a l'EEG no canviants ("non evolving"). Descàrregues periòdiques lateralitzades i generalitzades amb aparença monòtona.

- Estats de confusió aguda induïts per fàrmacs o metabòlics amb patrons epileptiformes a l'EEG. En els casos induïts per fàrmacs o metabòlics, s'ha de tractar la causa metabòlica o treure el tòxic / fàrmac responsable de la situació. Davant de qualsevol dubte, es pot tractar amb una benzodiazepina per a veure si hi ha algun canvi al patró de l'EEG. Si hi ha resposta, continuar com si fos un EE no convulsiu. Si hi ha dubtes i no hi ha causa tòxic-metabòlica, es pot fer servir alguna altra prova diagnòstica d'imatge (TC perfusió, SPECT) per veure si hi han patrons compatibles amb EE.

Un dels fàrmacs més freqüents que pot donar aquests patrons son les cefalosporines. És prioritari la retirada del fàrmac que es consideri desencadenant del quadre, i s'ha de valorar hemidiàlisi segons la funció renal.

Anòxic

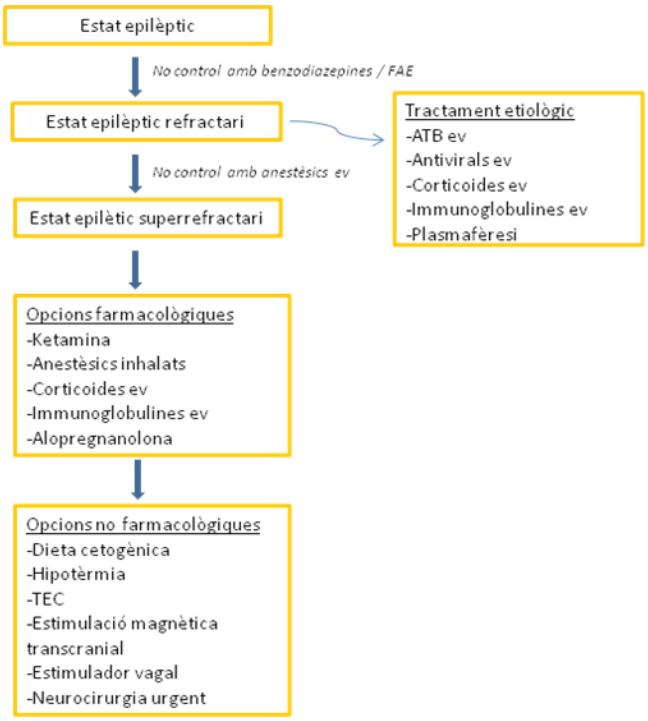
Prioritzar l'ús d'antilèptics antimioclònics (VPA, LEV, PER) i tractament de tercera línia. En aquests moments s'està duent a terme un assaig clínic per valorar si realment el tractament agressiu en els estats anòxics millora el pronòstic d'aquests pacients. No hi ha evidencia que recolzi l´ús d'altras opcions de superrefractari.

Embaràs

Apart de les funcions vitals de la mare, valorar l'estat del fetus. Una de les primeres causes a descartar és la eclàmpsia.

El benestar fetal depèn del control ràpid de les crisis de la mare. I s'ha de tenir en compte que el volum de distribució i aclariment d'alguns fàrmacs està augmentat. Per tant, s'ha de començar amb benzodiazepines i posteriorment tractar com una altra situació d'EE. El primer trimestre s'ha d'intentar evitar VPA, PHT i PB, i sembla coherent considerar LEV com a primera opció.

Esquema de totes les opcions terapèutiques



Esquema de criteris de trasllat a UCI

- Baix nivell de consciència.
- Indicació de tercera línia de tractament.
- Etiologies que necessiten monitorització clínica estreta (encefalitis).
- Inestabilitat hemodinàmica.

5.

PROCEDIMENTS

Dins d'altres procediments diagnòstics que poden ajudar al diagnòstic tenim els següents:

RM cranial en el diagnòstic d´estat epilèptic

Les alteracions que més freqüentment trobarem en un pacient amb un estat epilèptic focal són l'edema cortical i la presencia d'hiperintensitats corticals en seqüències Flair i T2, restricció en difusió i disminució en el mapa ADC associat a augment de la perfusió del mateix territori. A vegades poden implicar-se altres territoris a distància (xarxa epileptógena) estant el sistema límbic uni o bilateral molt freqüentment afectat (*Cole et al, 2004; Szabo et al, 2005; Toledo et al, 2008*) .

TC cerebral de perfusió

Les alteracions que més freqüentment trobarem en un pacient amb SE focal seran augment del flux sanguini focal amb una disminució en el temps de trànsit i un augment en el volum sanguini.

El TC de perfusió té una especificitat del 100% per a poder diferenciar un estat epilèptic d´un dèficit neurològic postictal però pot no detectar hiperperfusions i per tant la seva normalitat no descarta que el pacient estigui en situació d'EE (*Hauf et al, 2009*).

SPECT cerebral

Aquest prova es considera diagnòstica de estat epilèptic quan existeix un o més focus d´hiperperfusió cortical o quan hi ha diferencies entre el SPECT "crític" i un SPECT de control.

Permet el diagnòstic molt fàcil amb altres patologies que produiran hipoperfusió com són les lesions isquèmiques, diverses encefalopaties o els dèficits neurològics postcrítics (*Kutluay et al, 2005; Tatum et al, 1994*).

FDG-PET

El PET amb glucosa es una prova que estudia el metabolisme cerebral, té major resolució espacial que el SPECT i també s´ha utilitzat en el diagnòstic d´estat epilèptic focal sobretot en casos on l´EEG/video-EEG no era diagnòstic (*Dong et al, 2009*).

Es diagnòstic quan s'evidencia una zona o varies zones d´hipermetabolisme cortical.

Ecodoppler

Un estudi realitzat en pacients en coma ha mostrat que en cas de tenir un SENC associat hi ha un augment de velocitat tant sistòlica com diastòlica essent el punt de tall per a velocitat sistòlica >95 cm/seg el més sensible. De totes maneres no defineix

si aquest augment ha de ser bilateral o unilateral (*Merceron et al, 2014*).

BIS (Bispectral index) i BIS bilateral

El Bis bilateral (de quatre canals) pot ser útil per a monitorització continua en cas d´EE frontals o temporals però deixa per cobrir extenses zones cerebrals (tot el territori posterior) per la qual cosa s´ha de compte que la seva normalitat no descarta la possibilitat d´EE en altres zones cerebrals. En canvi si pot ser útil per a valorar la profunditat de la sedació i per a poder mantenir un nivell de sedació estable mentre es fa un coma anestèsic.

Tenint en compte algunes de les exploracions descrites, proposem el esquema diagnòstic explicat en l'Annex 1.

6.

ESCALES PRONÒSTIQUES

La literatura mèdica publicada sobre el pronòstic dels pacients que han patit un estat epilèptic (EE) aporta fonamentalment dades sobre la mortalitat i la morbiditat, mesurada aquesta última en termes de deteriorament cognitiu/intel·lectual, discapacitat funcional i risc de patir epilèpsia després d'aquest episodi.

A partir de diferents factors de risc que s'han relacionat amb el pronòstic de l'EE, s'han construït escales amb la intenció de guiar el clínic a l'hora de donar informació sobre l'evolució d'aquests malalts.

Dades de Mortalitat

A la literatura estan descrites diverses formes de mesurar la mortalitat després d'haver patit un EE. Les més utilitzades són la taxa de letalitat (proporció de persones que moren per una malaltia entre els afectats per la mateixa en un període i un àrea determinada) i la taxa de mortalitat als 30 dies. Les sèries publicades aporten dades de letalitat que van des del 22%, aquest últim excloent els pacients post-anòxics (*De Lorenzo et al, 1996*).

Altres autors han avaluat la mortalitat a curt i llarg termini, mostrant als 30 dies un 19% de morts, sent gairebé el 90% en pacients amb encefalopatia anòxica i malaltia cerebrovascular i la resta en aquells d'etiologia desconeguda. Als 10 anys, la mortalitat acumulada d'aquells supervivents va ser del 43% (*Logroscino et al, 1997; Logroscino et al, 2002*)En aquesta sèrie també van veure que aquells pacients >65 anys tenien 20 vegades més risc de morir que aquells <65 anys.

Per tant, l'etiologia i l'edat juguen un paper fonamental en la mortalitat.

Dades de Morbiditat

- **Dèficit neurològic**. S'han descrit casos d'hemiparèsia, encefalopatia i trastorn del llenguatge; aquests dèficits són infreqüents i relacionats sobretot amb la causa subjacent. Per tant, el risc és baix en EE de causa desconeguda o febrils i més alt en aquells simptomàtics, reflectint el dany causat per l'etiologia més que per l'EE per se. Aquest dèficit també és més probable en aquells EE refractaris (EER): el 50% dels pacients amb un EER poden presentar un deteriorament funcional probablement també reflectint aquelles etiologies més greus (*Rossetti et al, 2005*).

- **Seqüeles cognitives**. A la pràctica clínica habitual veiem dèficits de memòria post EE, però aquests tendeixen a millorar en els següents mesos. Hi ha pocs estudis a la literatura al respecte i la majoria no ha evidenciat dèficits. De nou, la majoria d'autors apunten que si hi ha un deteriorament, aquest es pot atribuir a l'etiologia.

- **Risc d'epilèpsia**. Novament, és difícil diferenciar el risc de desenvolupar epilèpsia atribuït a l'EE per se del risc degut a l'etiologia subjacent. Hi ha evidència suficient que mostra l'EE com a factor de risc per desenvolupar epilèpsia: els adults que han patit un EE simptomàtic tenen un 41% de risc de desenvolupar epilèpsia, risc que es manté després de controlar per etiologia, edat i sexe. Aquest risc també està relacionat amb la gravetat de l'episodi, ja que el risc augmenta en EER. La duració de l'EE, pot tenir també més risc de desenvolupar epilèpsia posteriorment (*Santamarina et al, 2015*).

Escales

A l'hora de valorar el pronòstic en una situació d'EE el més precoç possible, s'han desenvolupat diverses escales.

A. Escala STESS

Una de les més àmpliament acceptades és la *Status epilepticus Severity Score (STESS)*, una eina clínica simple per predir els resultats individuals abans d'iniciar el tractament i de completar l'estudi etiològic, que va ser proposada pel grup de Rossetti (*Rossetti et al, 2008*).

L'escala consta de quatre variables conegudes en l'avaluació inicial:

- Antecedents de crisis epilèptiques.
- Edat.
- Tipus de crisi.
- Nivell de consciència.

Es va arribar a la conclusió que la STESS podria identificar els pacients amb una alta probabilitat de supervivència després d'un EE, i es va proposar que en aquests casos un tractament molt agressiu de manera precoç no estaria justificat de manera rutinària, per a tractar d'evitar les complicacions associades a un tractament agressiu. Aquests EE amb evolució favorable serien els pacients amb una puntuació a la STESS ≤ 2.

Variable	Descripció	Puntuació
Consciència	Alerta o somnolent / confós	0
	Estuporós / comatós	1
Pitjor tipus de crisi	Focal simple / Focal complexa / absències / mioclònic	0
	Convulsiva-generalitzada	1
	Estat epilèptic no convulsiu en coma	2
Edat	< 65 anys	0
	> 65 anys	2
Història prèvia de crisis	Sí	0
	No / NS	1
Total		**0-6**

El problema de l'escala STESS és que té un baix valor predictiu per mals resultats i té un efecte sostre, especialment en pacients majors de 65 anys sense antecedents epilèpsia.

A més, tampoc es té en compte la situació funcional prèvia del malalt, com es té, per exemple, en el tractament d'altres patologies neurològiques agudes, com l'ictus; per aquest motiu, més recentment s'ha plantejat una modificació de l'escala STESS (mSTESS) .

B. Escala mSTESS

Neix per millorar la predicció de la mortalitat en el EE canviant el tall d'edat i incloent l'escala de Rankin modificada basal. En aquest cas, el punt de tall per considerar un pronòstic favorable seria ≤ 3 (*González-Cuevas et al, 2016*).

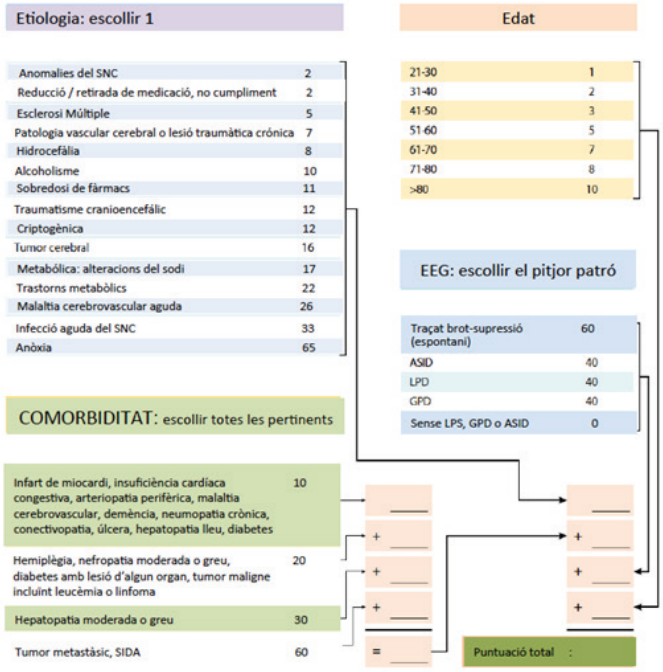
Variable	Descripció	Puntuació
Consciència	Alerta o somnolent / confós Estuporós / comatós	0 1
Pitjor tipus de crisi	Focal simple / Focal complexa / absències / mioclònic (si EGG) Convulsiva-generalitzada Estat epilèptic no convulsiu en coma	0 1 2
Edat	< 70 anys > 70 anys	0 2
Història prèvia de crisis	Sí No / NS	0 1
mRS basal	0 1-3 ≥ 4	0 1 2
Total		**0-8**

C. Escala EMSE

Posteriorment s'ha desenvolupat una altra escala per estratificar el risc, incloent altres variables, com l'etiologia i la comorbiditat. Aquesta escala, anomenada *Epidemiology based Mortality Score in status epilepticus (EMSE)*, pot utilitzar-la durant les primeres hores, una vegada que s'ha començat l'estudi etiològic (*Leitinger et al, 2016*).

En un estudi fent una comparació entre EMSE i STESS, semblava millor en quant a eina per a predir probabilitat de supervivència sense davallada funcional (si EMSE < 64) o probabilitat d'empitjorament o mort (EMSE => 64) (*Giovaninni et al, 2017*).

Un altre estudi recent apunta a la utilitat de la escala EMSE no només per predicció de mortalitat, sinó també del pronòstic funcional (*Ciurans et al, 2018*).



7.

BIBLIOGRAFIA

- Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. Neurocrit Care. 2010 Jun;12(3):382-9.

- Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Oct;15(10):66.

- Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, Brøgger JC, Trinka E. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2013;54 (Suppl 6):28-9.

- Berger JR (2010), Estupor y coma. En Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. (Eds). Neurología Clínica, (pp 41-62). Barcelona: Elsevier España.

- Bien C, Elger C. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. Epileptic Disord 2008;10(1):3-7.

- Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, Fountain N, Jones E, Lowenstein D, Shinnar S, Silbergleit R, Treiman D, Trinka E, Kapur J. The established status epilepticus trial 2013. Epilepsia. 2013 Sep;54 Suppl 6:89-92.

- Brigo F, Lattanzi S, Rohracher A, Russo E, Meletti S, Grillo E, Trinka E. Perampanel in the treatment of status epilepticus: A systematic review of the literature. Epilepsy Behav. 2018 Sep;86:179-186.

- Broomall E, Natale JE, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Chang C, Kanes S, Rogawski MA, Wainwright MS. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. Ann Neurol. 2014 December ; 76(6): 911–915.

- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.

- Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, Hartman AL, Probasco JC, Benavides DR, Venkatesan A, Hagen EC, Dittrich D, Stern T, Radzik B,

Depew M, Caserta FM, Nyquist P, Kaplan PW, Geocadin RG. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. Neurology. 2017;88:938–43.

- Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol 2005;22:79–91.

- Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M, Becerra JL. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. Seizure. 2018 Mar;56:98-103

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

- Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, Wittman J, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2006;4(2):103-12.

- Cole AJ. Status epilepticus and periictal imaging .Epilepsia 2004;45:72-77.

- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996 Apr;46(4):1029-35

- Dong C, Sriram S, Delbeke O, Al-Kaylani M, Arain A, Singh P, McLean M, Abou-Khalil B. Aphasic or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. Epilepsia 2009;50:251-255.

- Gaspard N, Foreman B. Alvarez V, et al. New onset refractory status epilepticus. Etiology, clinical features and outcome. Neurology 2015;85:1604-1613.

- Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania 4, Leitinger M, Trinka E, Meletti S. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores Seizure. 2017 Mar;46:31-37.

- 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: 1534-40.

- Hamano S, Sugiyama N, Yamashita S, et al. Intravenous lidocaine for status epilepticus during childhood. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 220–22.

- Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wiest C. Cortical Regional Hyperperfusion in Nonconvulsive Status Epilepticus Measured by Dynamic Brain Perfusion CT. AJNR 2009;30:693-98.

- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, Gerard EE,

Hahn CD, Husain AM, Kaplan PW, LaRoche SM, Nuwer MR, Quigg M, Riviello JJ, Schmitt SE, Simmons LA, Tsuchida TN, Hirsch LJ; Critical Care Continuous EEG Task Force of the American Clinical Neurophysiology Society. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. J Clin Neurophysiol. 2015;32(2):87-95.

- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, Gerard EE, Hahn CD, Husain AM, Kaplan PW, LaRoche SM, Nuwer MR, Quigg M, Riviello JJ, Schmitt SE, Simmons LA, Tsuchida TN, Hirsch LJ; Critical Care Continuous EEG Task Force of the American Clinical Neurophysiology Society. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. J Clin Neurophysiol. 2015;32(2):96-108.

- Hernández-Hernández MA, Fernández-Torre JL. Color density spectral array of bilateral bispectral index system: Electroencephalographic correlate in comatose patients with nonconvulsive status epilepticus. Seizure 2016;34:18-25.

- Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(3):767-94.

- Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB, Drislane FW. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol. 2013 Feb;30(1):1-27.

- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, Navarro V, Specchio N, Lagae L, Rossetti AO, Hocker S, Gofton TE, Abend NS, Gilmore EJ, Hahn C, Khosravani H, Rosenow F, Trinka E. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia. 2018 Apr;59(4):739-744.

- 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.

- Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. Drugs. 2018 Mar;78(3):307-326.

- Kalss G, Rohracher A, Leitinger M, Pilz G, Novak HF, Neuray C, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A retrospective single-center study. Epilepsia. 2018;59 Suppl 2:228-33.

- Kellinghaus C, Berning S, Stögbauer F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. Seizure. 2014 Feb;23(2):151-4.

- Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, 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.

- Kutluay E, Bettie J, Passaro E, Edwards JC, Minecan D, Milling C, Selwa L, Beydoun A. Diagnostic and localizing value of ictal Spect in patients with nonconvulsive status

epilepticus . Epilepsy & Behavior 2005;6:212-217.

- Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, Srairi M, Hamdi A, Geri G, Rossignol T, Hilly-Ginoux J, Boisramé-Helms J, Louart B, Malissin I, Mongardon N, Planquette B, Thirion M, Merceron S, Canet E, Pico F, Tran-Dinh YR, Bedos JP, Azoulay E, Resche-Rigon M, Cariou A; HYBERNATUS Study Group. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467.

- Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, Höfler J, Hess Lindberg-Larsen A, Kuchukhidze G, Dobesberger J, Langthaler PB, Trinka E. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. Epilepsy Behav. 2015;49:158-63.

- Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohracher A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). Neurocrit Care 2015; 22: 273-82.

- Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohracher A, Kalss G, Qerama E, Höfler J, Hess A, Zimmermann G, Kuchukhidze G, Dobesberger J, Langthaler PB, Beniczky S. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol. 2016;15(10):1054-62.

- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. Epilepsia. 1997 Dec;38(12):1344-9.

- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. Neurology. 2002 Feb 26;58(4):537-41

- Marchi NA, Novy J, FaouziM, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. Crit Care Med 2015.

- Mayer SA, Claassen J, Lakin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Arch Neurol 2002;59:205-10.

- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol 2010;17(3):348–55.

- Merceron S, Geeraerts T, Montlahuc C, Bedos JP, Resche-Rigon M, Legriel S. Assessment of cerebral blood flow changes in nonconvulsive status epilepticus in comatose patients: A pathophysiological transcranial Doppler study. Seizure 2014;23 :284-289.

- Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. Epilepsia. 2010;51(2):251–6.

- Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. Neurol Res 2007;29(7): 667–71.

- Rohracher A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I, Dobesberger J,

Novak H, Pilz G, Zerbs A, Trinka E. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. Epilepsy Behav. 2015 Aug;49:354-8.

- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1698-702

- 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: 1561-6.

- Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, Shumate R, Khan F, Dave H, Iwuchukwu I, McGrade H. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. Epilepsy Behav. 2015 Nov;52(Pt A):264-6.

- Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodríguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (EE): Relationship between EE duration and subsequent development of epilepsy. Epilepsy Behav 2015; 49: 138-40.

- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

- Spatola M, Alvarez V, Rossetti AO. Benzodiazepine overtreatment in status epilepticus is related to higher need of intubation and longer hospitalization. Epilepsia. 2013 Aug;54(8):e99-e102.

- Struck AF, Osman G, Rampal N, Biswal S, Legros B, Hirsch LJ, Westover MB, Gaspard N. Time-dependent risk of seizures in critically ill patients on continuous electroencephalogram. Ann Neurol. 2017 Aug;82(2):177-185.

- Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Bauer S. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia. 2017 Jun;58(6):933-950.

- Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, Gaida B, von Podewils F, Rosenow F. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. Epilepsy Behav. 2017 May;70(Pt A):177-181.

- Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus — risk or rescue? A six-year cohort study. Neurology 2013 ;82 (8): 656–64.

- Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. Epilepsia, 53(Suppl. 3):1–51, 2012.

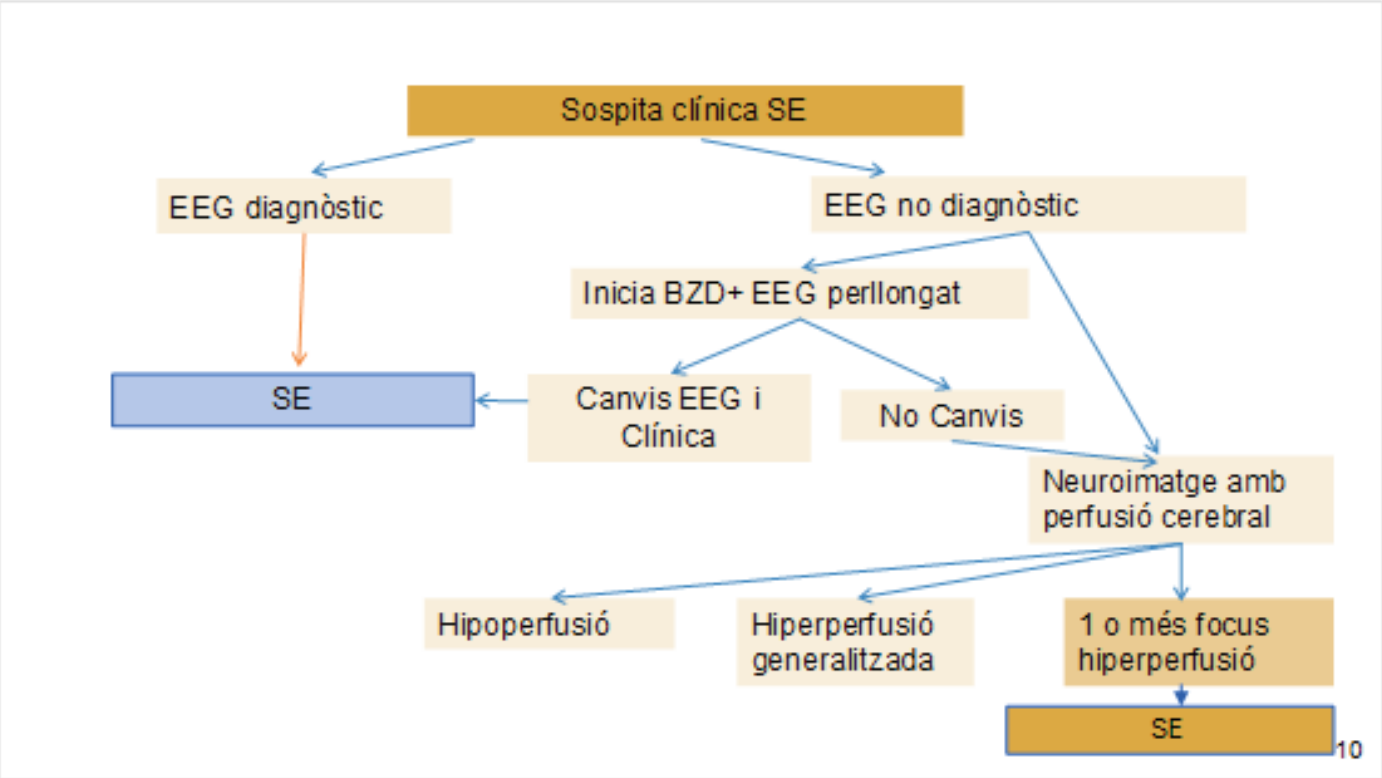
- Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, Hennerici M, A Gass Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. Brain 2005;128:1369-1376.

- Tatum WO, Alavi A, Stecker M. Technetium-99m-HMPAO Spect in Partial Status epilepticus . J Nucl Med 1994; 35: 1087-1094.
- Tian L, Li Y, Xue X, Wu M, Liu F, Hao X, Zhou D. Super-refractory status epilepticus in West China. Acta Neurol Scand. 2015 Jul;132(1):1-6.
- Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Alvarez-Sabın J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. Epilepsia 2008;49:1465-1469.
- Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. Neurology. 2003;60(2):332–4.
- Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adults. Epilepsia 1993;34;suppl 1:52-11
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.
- Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, Lewandowski C, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. Epilepsia. 2015 Feb;56(2):254-62.
- Westover MB, Shafi MM, Bianchi MT, Moura LM, O'Rourke D, Rosenthal ES, Chu CJ, Donovan S, Hoch DB, Kilbride RD, Cole AJ, Cash SS. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. Clin Neurophysiol. 2015 Mar;126(3):463-71
- 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. 2014 Mar;23(3):167-74.
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. Neurology. 1996;47(1):83-9.
- Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A systematic review. Seizure. 2016 Feb;35:23-32.
- Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. Can J Neurol Sci. 2015;42:106–15.

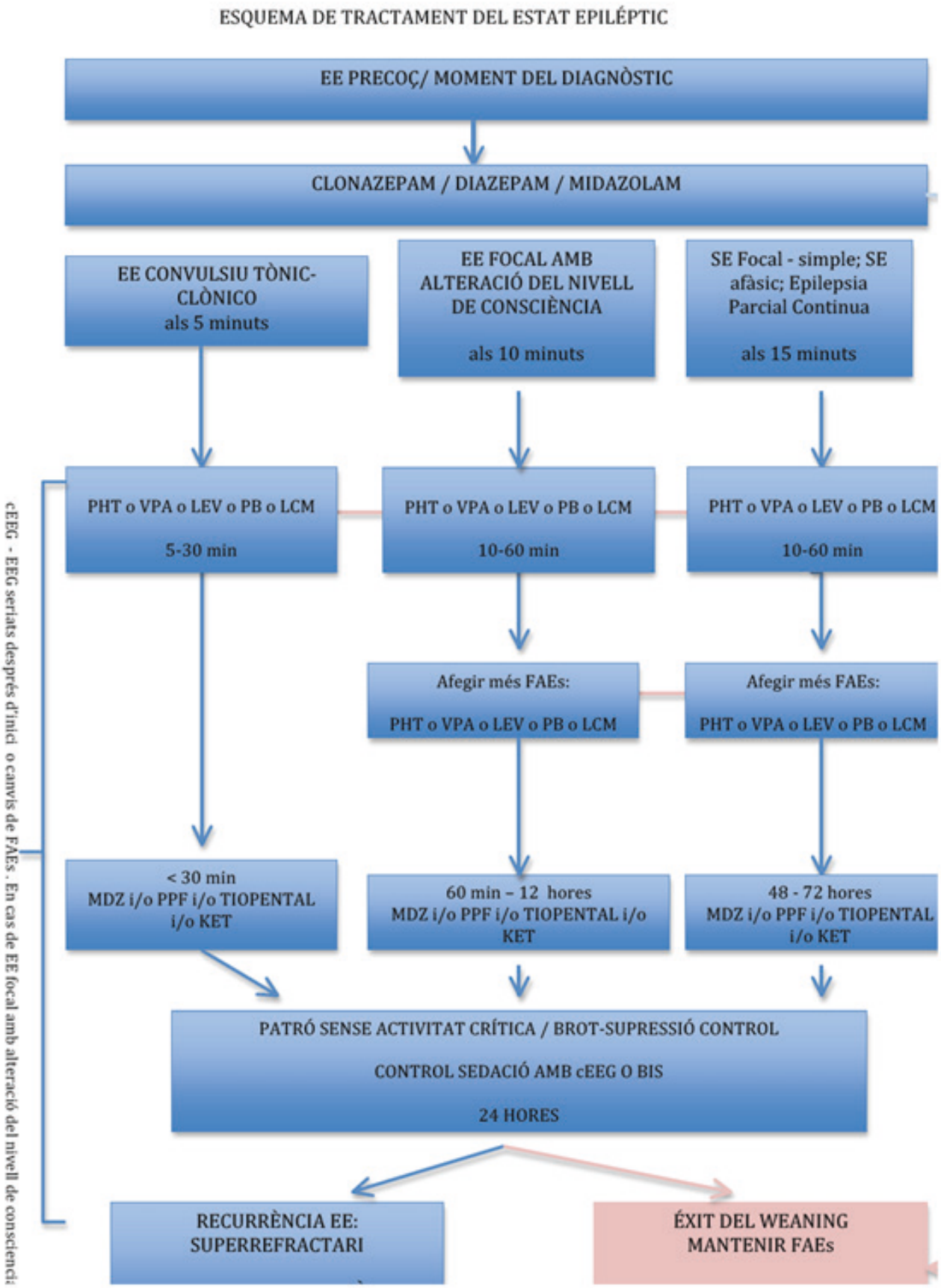
8.

ESQUEMES RESUM ANNEXOS

ANNEX 1. Algoritme diagnòstic de l'Estat Epilèptic



ANNEX 2. Algoritme terapèutic de l'Estat Epilèptic



ANNEX 3. Dosis de tractament de primera i segona línia

Dosis de primera línia de tractament (benzodiacepines)

	Via administració	Dosi (Adults)
Midazolam	im / iv	10 mg * 5 mg ancians/< 40 kg
Diazepam	iv bolus	10 mg en 50 cc SF en 2 min
Clonazepam	iv bolus	1-2 mg en 1 min
Midazolam	bucal / intranasal	5 - 10 mg
Diazepam	Rectal	10 - 30 mg

Dosis de segona línia de tractament (fàrmacs antiepilèptics)

	Fenitoïna (PHT)	Fenobarbital (PB)	Lacosamida (LCM)	Levetiracetam (LEV)	Valproic (VPA)
Dosi (Bolo)	15-20mg /kg	10-20 mg / kg	6 mg / kg (*400 mg*)	30- 60 mg / kg Máx 4500 mg	30 – 40 mg /kg
Temps d'infusió	< 50 mg / min	15 -20 min	10 - 15 min	5 -10 min	10 - 15 min
Dosi de manteniment (iv)	125 mg / 8h	50 mg / 12 h	200 mg / 12 h	1500 mg / 12 h	1500 – 2500 mg en 24 h

ANNEX 4. Dosis de tractament de tercera línia i retirada

Dosis de tercera línia de tractament (anestèsics)

	Bolus	Infusió
Midazolam	0,1 – 0,3 mg/Kg a 4 mg/min	0,05 – 2 mg/kg/h
Propofol	2 mg/kg	2 - 10 mg/Kg/h
Ketamina	0,5 - 3 mg/kg	1 mg/kg/h - 10 mg/kg/h
Tiopental	3 - 5 mg/Kg (3-5 min); repetir 1-2 mg/Kg als 3 min	3 - 7 mg/Kg/h

Retirada sedació

	12 h	12-16h	16-20h	20-24h	24-28h	28-32h	32-36h
Tiopental	100 %	75 %	50 %	25 %			
Midazolam				75%	50%	25%	
Propofol					75 %	50 %	25 %

ANNEX 5. Esquema de criteris de trasllat a UCI

- Baix nivell de consciència.
- Indicació de tercera línia de tractament.
- Etiologies que necessiten monitorització clínica estreta (encefalitis).
- Inestabilitat hemodinàmica.

Secretaria FSCN-SCN
C. Calvet, 30. 08021 Barcelona
93 201 75 71
scn@suportserveis.com - www.scn.cat