

Y después del estatus convulsivo?

What about post-ictal state

Carlos Niebles, Jorge A. Angarita Díaz

RESUMEN

El periodo posterior a un estatus epiléptico o a una crisis epiléptica ha despertado marcado interés debido a sus repercusiones funcionales y cognoscitivas. El estado post-ictal es la condición anormal que ocurre entre el fin de la crisis epiléptica o el estatus epiléptico y el retorno a la condición de base. El pronóstico de un paciente en estado postictal depende directamente de la causa subyacente y del tiempo de duración del estado convulsivo. La utilidad del electroencefalograma en el periodo post-ictal está dada por su capacidad, no solamente para determinar el fin de la crisis y el inicio del periodo post-ictal, sino también, en algunos casos permite determinar el área o hemisferio de inicio ictal y descartar la presencia de estatus no convulsivo. Las alteraciones en el estado de ánimo como depresión y psicosis deben ser evaluadas y tratadas de manera temprana en el estado post-ictal. Medicaciones antiepilépticas como levetiracetam y lacosamida muestran frente al placebo una diferencia significativa en el control de eventos post-ictales con más rápida recuperación del estado de conciencia y control del comportamiento. Los efectos positivos de la estimulación del nervio vago en el fenómeno post-ictal permiten una mejor calidad de vida para los pacientes con epilepsias refractarias. El desarrollo de nuevas medicaciones o dispositivos que busquen emular los mecanismos endógenos anti-ictales desencadenados en el periodo post-ictal, serán los verdaderos medicamentos antiepileptogénicos.

PALABRAS CLAVES. Epilepsia, Neurología, Pronóstico, Estado epiléptico (DeCS).

(Carlos Niebles, Jorge A. Angarita. ¿y después del estatus epiléptico convulsivo?. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:62-67).

SUMMARY

The period after status epilepticus or after one seizure ends has now aroused interest because of their functional and cognitive effects post-ictal state is an abnormal condition that occurs between the end of the seizure or status epilepticus and the return to baseline condition. The prognosis of a patient in postictal state depends directly on the underlying cause and duration of the status epilepticus. The usefulness of EEG in post-ictal period is given by its capacity not only to determine the end of the crisis and the onset of post-ictal period, but also to determine in some cases the probable ictal onset area or hemisphere, and rule out non-convulsive status. Disturbances in mood such as depression and psychosis need to be evaluated and treated early in the post-ictal state. Antiepileptic drugs such as levetiracetam and lacosamide versus placebo showed a significant difference in controlling post-ictal events with faster recovery of consciousness and behavior control. The positive effects of vagus nerve stimulation in the post-ictal phenomenon provide a better quality of life for patients with refractory epilepsy. In the future the development of new medications or devices that could emulate the anti-ictal endogenous mechanisms triggered in the post-ictal period, would be the real drug to be called antiepileptogenic.

KEY WORDS. Epilepsy, Neurology, Prognosis (MeSH).

(Carlos Niebles, Jorge A. Angarita. *What about post-ictal state. Acta Neurol Colomb* 2011;27:62-67).

Recibido: 13/11/10. Revisado: 24/11/10. Aceptado: 28/12/10.

Carlos Niebles. Neurólogo Clínico. Universidad Javeriana. Docente Neurología Hospital Militar Central. Jorge A. Angarita Díaz. Neurólogo Clínico Universidad Nacional de Colombia. Director Médico Centro de Epilepsia Neuro-otología y Sueño. CENES-Neiva

Correspondencia: cniebles@hotmail.com

INTRODUCCION

En la actualidad varias investigaciones buscan demostrar que el daño neuronal producido por el estatus epiléptico contribuye al deterioro funcional y cognoscitivo en los pacientes, lo cual conlleva implicaciones terapéuticas que buscan intervenciones efectivas para evitarlo. Estas intervenciones se encuentran soportadas por estudios de factores pronóstico en el estatus epiléptico y es sobre estos factores pronóstico que trata esta revisión para plantear una estrategia terapéutica en los pacientes en post-estatus epiléptico (1).

¿CUÁNDO TERMINA EL ESTATUS EPILEPTICO?

Si se define estatus epiléptico como la presencia de una convulsión que dure más de 5 minutos o la presencia de 2 o más convulsiones entre las cuales no se presente recuperación del estado de conciencia (2). Y si se define el estatus epiléptico refractario como la persistencia de convulsiones por espacio de 1 a 2 horas desde el inicio a pesar de la utilización en combinación de 2 ó 3 anticonvulsivantes o la persistencia del estatus epiléptico después de la utilización en forma adecuada de fármacos anticonvulsivantes de primera y segunda línea (3,4). Podemos definir que el estatus epiléptico o el estatus epiléptico refractario terminan cuando inicia el estado post-ictal.

El estado post-ictal es la condición que ocurre entre el fin de la crisis epiléptica o estatus epiléptico y el retorno a la condición de base. El electroencefalograma (EEG) algunas veces ayuda a distinguir entre periodo post-ictal e ictal, pero en ambos, se puede presentar en el trazado electroencefalográfico, una lentificación focal. Además los cambios electroencefalográficos epileptiformes no siempre se corresponden con cambios del comportamiento, especialmente con EEG de superficie. El estado post-ictal termina cuando inicia el estado interictal, pero esto también es ambiguo, porque la presencia de puntas interictales y complejos de punta onda, pueden asociarse con compromiso cognoscitivo y comportamental, sugiriendo que estas pueden representar fragmentos de episodios ictales. Es importante aclarar que la duración del estado postictal es fundamental por las importantes implicaciones en el pronóstico y la funcionalidad del paciente (5). Por lo

tanto, a no ser que el cuadro clínico del paciente y el EEG sean suficientemente claros, es mejor describir las secuencias de eventos y cambios en el EEG sin, en forma arbitraria, titular el inicio o el final de un estado ictal o post-ictal (5).

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO?

El pronóstico de un paciente en estado post-ictal depende directamente de la causa subyacente y del tiempo de duración del estatus convulsivo. Se puede afirmar que entre más aguda sea la causa del estatus peor será su pronóstico, por ejemplo la enfermedad cerebro vascular y el estado postreanimación tienen una mortalidad de 25 a 60-80% respectivamente, no así la mortalidad relacionada con la no suspensión o pobre adherencia a la medicación anticonvulsivante que está en el orden del 10%, igualmente la mortalidad es baja en trauma cráneo encefálico, por el orden de 0 a 10 %. Las infecciones son una causa frecuente de estatus en niños y en pacientes sin historia previa de convulsión y su mortalidad depende del tipo de infección, las encefalitis tienen mayor mortalidad (6).

Es importante anotar que el paciente en estado post-ictal presentará una serie de síntomas que comprometen su calidad de vida, tales como alteraciones mnésicas que pueden durar días e incluso meses luego de resuelto el estatus, las alteraciones en el estado de ánimo como depresión y psicosis que deben ser evaluadas y tratadas de manera temprana (7).

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL ELECTROENCEFALOGRAMA?

Luego de una crisis o varias de ellas queda algo de disfunción cerebral que tiene un significado fisiopatológico difícil de explicar ya que son muchos los factores que intervienen en la autolimitación de las crisis pero que se manifiestan en el trazado EEG dándole un valor diagnóstico permitiendo establecer si el paciente se encuentra en un estatus no convulsivo o en el estado postictal. En este último caso en el EEG se puede observar la transición del estado ictal al postictal frecuentemente caracterizado por la terminación abrupta de las descargas y la aparición de depresión del EEG o ritmos lentos (8).

Cuando las crisis que originaron el estatus son de origen focal se observa: lateralización postictal o enlentecimiento de predominio en el hemisferio comprometido, desarrollo de un ritmo asincrónico e independiente en los dos hemisferios, intercambio en la lateralización del hemisferio de origen al hemisferio contralateral (9, 10). Los cambios del EEG incluyen la atenuación y actividad lenta frecuentemente en la frecuencia de ritmos delta. A medida que se da la recuperación se observa una transición de la actividad delta a theta y luego la reaparición de los ritmos de fondo habituales en el paciente en su condición basal. La localización de los cambios del EEG usualmente se correlaciona con la zona o hemisferio de inicio ictal; la lateralización postictal puede basarse en la localización de la máxima atenuación, sitio de mayor actividad lenta o pérdida de los ritmos de fondo que previamente tenía el EEG.

¿Cuál es el efecto de los medicamentos antiepilépticos en el post-estatus epiléptico?

En un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia primaria generalizada (EPG), el uso de valproato a 6 meses, en comparación con pacientes con igual diagnóstico, pero que llevaban 1 año en tratamiento con dicha medicación, no mostraron cambios en la severidad de las crisis en el periodo post-ictal. Es importante anotar que en este estudio el 70% de los pacientes con diagnóstico reciente de EPG durante las primeras 14 semanas de tratamiento se encontraron libre de crisis (11).

La lamotrigina utilizada por 16 semanas en pacientes con epilepsia solamente mostró una reducción del tiempo de recuperación en el periodo post-ictal, en comparación con pacientes que discontinuaron el tratamiento antes de la semana 16 (12).

En un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo control, de pacientes con epilepsia focal farmacoresistente que buscaba investigar la influencia del tratamiento con levetiracetam en la recuperación postictal del trazado electroencefalográfico de fondo; se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos con una mayor rapidez en el tiempo de recuperación en el grupo de levetiracetam permitiendo además una más rápida recuperación del estado de conciencia y mejoría en el comportamiento (13). El

levetiracetam ofrece algunas ventajas junto con otros anticonvulsivantes, pues el que no tiene metabolismo hepático, no interactúa con otras medicaciones y sus efectos cardiovasculares, respiratorios y de sedación son mínimos (14).

El topiramato no muestra diferencias significativas en los estudios aleatorizados controlados de pacientes adultos con epilepsia y compromiso intelectual, que utilizan escalas para medición de eventos post-ictales, como la escala LSSS (sigla en inglés de Liverpool Seizure Severity Scale) (11). En un estudio de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut no se midieron estos eventos post-ictales (15). Sin embargo en estudios con animales el topiramato ha demostrado un efecto protector relacionado con un menor tiempo de recuperación neuronal luego del estatus (16).

La zonisamida en un estudio no comparativo utilizada como terapia coadyuvante por 19 semanas en 281 pacientes no mostró ninguna relevancia clínica en sus efectos sobre eventos pos-ictales (17).

Recientemente se ha aprobado la lacosamida como terapia coadyuvante para el tratamiento en adultos con crisis de inicio focal. En un meta-análisis de los 3 estudios pivotes fase II/III para la aprobación de dicha medicación se encontró una diferencia significativa frente a placebo en la severidad de los eventos post-ictales (18).

¿Cuál es el efecto de la neuroestimulación en el periodo postictal?

La eficacia de la estimulación del nervio vago (ENV) en el tratamiento de diferentes tipos de crisis es un tratamiento paliativo que disminuye la frecuencia de las crisis en algunos pacientes, como se ha confirmado por varios estudios (19-21). Los efectos de la terapia ENV en el periodo postictal son menos conocidos. Un concepto importante en ENV es que entre más pronto se inicie en el curso de tratamiento cuando está indicado en epilepsia refractaria, no quirúrgica, se obtiene una mejoría significativa en el estado postictal dado por un periodo postictal más corto (22). Estos resultados muestran que el uso del magneto, por parte del paciente, familiares o cuidadores, para abortar las crisis es lo que permite una menor duración y severidad del estado (23). El

impacto psicológico de tener la capacidad de poder interrumpir o hacer menos larga una crisis en algunos casos, ayuda al paciente en el control de sus crisis.

Los efectos positivos de la ENV en el fenómeno postictal son:

- Un periodo más corto para lograr estar alerta, independientemente del control de crisis, además de disminuir la somnolencia diurna (23).
- Mejoría en la recuperación de la memoria al estado de base del paciente por un efecto dependiente de dosis con voltajes bajos en la estimulación (0.5 mA) (23).
- Las alteraciones en el afecto y las psicosis postictales tienen tiempo de duración y severidad menores (23).

Los mecanismos de acción de la terapia ENV en el estado postictal parecen mediados a través de un incremento de serotonina por estimulación del núcleo del *rafé*, incremento de niveles de glutamato en LCR y neuromodulación mediada por adenosina. Otras áreas promisorias para estimulación incluyen el tálamo anterior, los ganglios basales y la corteza hipocampal (23).

¿Cuál es el manejo de la psicosis post estatus?

Luego de un estatus hay un gran riesgo de complicaciones que van desde la cefalea, manifestaciones neuropsicológicas y alteraciones del comportamiento hasta el compromiso sistémico dado por falla multiorgánica y alteraciones cardiovasculares (27).

Una de las complicaciones más frecuentes es la presencia de *delirium* el cual debe solo atribuirse al estatus cuando se hayan descartado otras causas como alteraciones hidroelectrolíticas y efecto secundarios de los anticonvulsivantes como sobredosis o hiperamonemia inducida por ácido valproico (24,25). La duración del *delirium* tiene una relación directa con el tipo y número de crisis siendo más frecuente en las crisis parciales complejas, el *delirium* puede durar desde horas hasta días (26) se han reportado casos de mayor duración entre 4 y 10 días en pacientes con retardo mental y alteraciones del desarrollo cortical (27). La mayoría de pacientes no requieren tratamiento específico, el personal a cargo debe estar

debidamente entrenado para el manejo de este tipo de pacientes sin necesidad de inmovilizarlos porque esto puede empeorar el *delirium* y aumentar el riesgo de lesiones graves, en los casos que el paciente no responde y se torna agitado se puede usar haloperidol de 0,5 a 1mg oral en dosis ascendentes, si el *delirium* persiste a pesar del manejo se debe descartar la presencia de estatus no convulsivo en cuyo caso el manejo sería con anticonvulsivantes y seguimiento con video-EEG.

La aparición de psicosis en los pacientes es un reto diagnóstico, en todos los casos debe obtenerse un estudio de EEG con el fin de descartar que el paciente esté en status no convulsivo (24). La psicosis puede también ser causada por sobredosis de anticonvulsivantes, dentro de los cuales se encuentran la fenitoína, la carbamazepina, el levetiracetam, el topiramato y la zonisamida (28,29). El riesgo de desarrollar psicosis en el estado postictal depende más de la presencia de crisis del lóbulo temporal, descargas bilaterales interictales, antecedente de encefalitis e historia familiar de psicosis (30, 31), la psicosis usualmente dura cerca de 1 semana aunque se han reportado casos de hasta 1 mes de duración relacionados con presencia de psicosis interictal, alteraciones cognitivas e historia familiar de psicosis. El tratamiento ideal se desconoce, sin embargo es importante mencionar que muchos antipsicóticos disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo imipramina, clorpromazina, maprotilina y clozapina (32), además no se ha demostrado que su uso tenga algún beneficio a largo plazo; se necesitan estudios bien diseñados que exploren las posibles opciones terapéuticas dentro de las cuales están el estimulador del nervio vago y la estimulación magnética transcraneal (33).

CONCLUSIONES

- Actualmente se están direccionando las investigaciones experimentales y clínicas al estudio del periodo posterior a la finalización de las crisis epilépticas. En este periodo se activan mecanismos endógenos anti-ictales, los cuales, al ser dilucidados, permitirán el desarrollo de medicaciones con mayor control de inicio de crisis.
- El EEG con video (Video-EEG) es una herramienta clave en el tratamiento y en el pronóstico

del paciente por lo que es importante tener un adecuado entrenamiento y conocimiento de las características del electroencefalográficas.

- En la fase de recuperación post-ictal en el estatus epiléptico, el pronóstico del compromiso cognitivo depende básicamente del tipo de epilepsia, etiología de las crisis, severidad del estatus epiléptico y edad del paciente.
- El efecto de las medicaciones antiepilépticas en el estado post-ictal no se conoce bien. En el futuro se deben desarrollar medicaciones antiepilépticas que permitan que el periodo post-ictal sea lo más corto posible o que atenúen los eventos post-ictales que pueden ser devastadores para la calidad de vida de los paciente más que la misma crisis epiléptica.
- La estimulación eléctrica de diversas regiones del cerebro y del nervio vago pueden terminar o disminuir crisis en pacientes con epilepsia refractaria, lo cual representa un impacto en el periodo post-ictal.

REFERENCIAS

1. SUTULA T, HAGEN J, PITKÄNEN A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003;16:189 – 195.
2. LOWENSTEIN DH, ALLDREDGE BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1198;338: 970–976.
3. MEIERKORD H, BOON P, ENGELSEN B ET AL. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 348–355.
4. KNAKE S, HAMER H, ROSENOW F. Status epilepticus: A critical review. *Epilepsy & Behavior* 15 2009; 15: 10–14.
5. FISHER R, ENGEL JR. J. Definition of the post-ictal state: When does it start and end? *Epilepsy & Behavior* 2010; 19:100–104.
6. NELIGAN A, SHORVON S. Frequency and prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review. *Arch Neurol.* 2010; 67: 931-940.
7. KRAUSS G. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy & Behavior* 2010;19: 188–190.
8. SO N, BLUME WT. The postictal EEG. *Epilepsy & Behavior* 2010;19: 121–126.
9. SPENCER SS, SPENCER DD. Implications of seizure termination location in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:455–8.
10. BREKEMLMANS GJF, VELIS DN, VAN VEELEN CWM, ET AL. Intracranial EEG seizure-off set termination patterns: Relation to outcome of epilepsy surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:259–66.
11. PETERSEN B, WALKER ML, UWE RUNGE U, KESSLER C. Quality of life in patients with idiopathic, generalized epilepsy. *J Epilepsy* 1998; 11:306–13.
12. SCHMIDT D. Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. *Epilepsy Behavior* 2010;19: 176–181.
13. TILZ C, STEFAN H, HOPFENGAERTNER R, KERLING F, GENOW A, WANG-TILZ Y. Influence of levetiracetam on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *Eur J Neurol* 2006; 13:1352–8.
14. KNAKE S, HAMER HM, ROSENOW F. Status epilepticus: A critical review. *Epilepsy Behavior* 2009;15: 10–14.
15. KERR MP, BAKER GA, BRODIE MJ. A randomized, double blind, placebo controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 472–80.
16. CHA BH, SILVEIRA DC, LIU X, HU Y, HOLMES GL. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res* 2002;51: 217–232.
17. DUPONT S, STRIANO S, TRINKA E, ET AL. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand* 2010; 121:141–8.
18. DE LA LOGE C, CRAMER J, BORGHS S, MUELLER K, EGGERT-FORMELLA A, DOTY P. Improvement in patient reported outcomes in patients responding to lacosamide: pooled QOLIE-31, SSQ and PGIC data from three phase II/III clinical trials. Poster presented at the UCB exposition during the American Epilepsy Society Meeting; 2009.
19. BEN-MENACHEM E. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2003; 1:477–82.
20. BEN-MENACHEM E, MANON-ESPAILLAT R, RISTANOVIC R, ET AL. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35:616–26.
21. HANDFORTH A, DE GIORGIO CM, SCHACHTER SC, ET AL. Vagus nerve stimulation therapy for partial onset seizures: a randomized, active control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.

-
22. **RENFROE B, WHELESS JW.** Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology* 2002; 59:S26–30.
23. **VONCK K, RAEDT R, BOON P.** Vagus nerve stimulation and the postictal state. *Epilepsy Behavior* 2010;19: 182–185.
24. **DASGUPTA M, HILLIER LM.** Factors associated with prolonged delirium: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 373–94.
25. **BAZAKIS AM, KUNZLER C.** Altered mental status due to metabolic or endocrine disorders. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 901–8.
26. **SCHMIDT D.** Effect of antiepileptic drugs on the postictal state: A critical overview. *Epilepsy Behav* 2010; 186-191.
27. **BITON V, GATES JR, DEPADUA SUSSMAN L.** Prolonged postictal encephalopathy *Neurology* 1990; 40: 963–966.
28. **SCHMITZ B.** Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl2): 28–33.
29. **MULA M, MONACO F.** Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord* 2009; 11: 1–9.
30. **ALPER K, KUZNIECKY R, CARLSON C, ET AL.** Postictal psychosis in partial epilepsy: a case control study. *Ann Neurol* 2008; 63: 602–10.
31. **KANNER AM, OSTROVSKAYA A.** Long - term significance of postictal psychotic episodes: II. Are they predictive of interictal psychotic episodes? *Epilepsy Behav* 2008; 12: 154–156.
32. **PISANI F, OTERI G, COSTA C, DI RAIMONDO G, DI PERRI R.** Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91–110.
33. **THEODORE WH, FISHER RS.** Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 111–118.