



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **NEUROIMAGEN MORFOLÓGICA Y FUNCIONAL EN EPILEPSIA**

## **Tesis Doctoral**

### **Doctoranda**

Silvana Isabel Sarria Estrada

### **Directores de tesis**

Manuel Toledo Argany

Deborah Pareto Onghena

### **Tutor**

Jordi Giralt López de Sagredo

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2021

## **AGRADECIMIENTOS**

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar, quiero agradecer a mi hijo Rafael al cual le he robado tiempo, pero es mi fuente de motivación e inspiración; a mi esposo y uno de los directores de esta tesis, Manuel Toledo por su amor, apoyo, entusiasmo e ideas que motivaron la investigación.

A mi familia quienes por ellos soy lo que soy. Para mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda. De ellos aprendí a ser perseverante y tener el coraje para conseguir mis objetivos.

Gracias también al Dr Estevo Santamarina por ser parte indispensable de este proyecto, a Deborah Pareto por contribuir en la dirección de esta tesis y al Dr Jordi Giralt por poder contar con su amable disposición y tutoría. También me gustaría hacer un especial agradecimiento a Manolo Quintana, por su ayuda y paciencia en el análisis de los datos.

A la Dra. Cristina Auger, a mis compañeros, amigos presentes y pasados que directa o indirectamente han participado en su ejecución.

A mis maestros, Dr. William Escobar Rojas, Dr. Gustavo Soto-Ares, Dr. Alex Rovira por sus enseñanzas, por hacerme amar la neurorradiología.

A todo el conjunto humano e institucional porque directa o indirectamente han participado en el desarrollo y finalización de este trabajo.

## ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

ADC	Del inglés, apparent diffusion coefficient
ASL	Del inglés, arterial spin labeling
BHE	Barrera hematoencefálica
DSC	Del inglés, dynamic susceptibility contrast
DWI	Del inglés, diffusion-weighted imaging
DE	Desviación estándar
EE	Estado de mal epiléptico o estado epiléptico
EEG	Correlato electroencefalográfico o encefalograma
EMSE	Del inglés, Epidemiology based mortality score in status epilepticus
ETM	Esclerosis temporal mesial
FLAIR	Del inglés, fluid attenuated inversion recovery
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
GRE	Del inglés, gradient echo
IC	intervalo de confianza
ILAE	Liga internacional contra la epilepsia
LPDs	Descargas lateralizadas periódicas
IQR	Rango intercuartíl
MPRAGE	Del inglés, Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Recalled echo
mRS	Escala de rankin modificada
mSTESS	Del inglés, modified Status epilepticus severity score
OR	Del inglés, odds ratio

PET	tomografía computarizada por emisión de positrones
PET-FDG	PET- 18 Fluor-Desoxi-Glucosa
RM	Resonancia magnética
SISCOM	SPECT ictal sustraído y corregistrado con la RM
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SWI	Del inglés, susceptibility weighted imaging
TC	Tomografía computarizada
TTM	Tiempo de transito medio
TTP	Tiempo del tránsito al pico
VSC	Volumen sanguíneo cerebral
VSCr	Volumen sanguíneo cerebral relativo

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Definición operacional del estado de mal epiléptico
Tabla 2	Etiología del estado de mal epiléptico
Tabla 3	Protocolo de TC establecido para tomógrafo de 128 detectores
Tabla 4	Parámetros de RM 1.5T usados para protocolo de EE
Tabla 5	Parámetros de RM en 3T y 1.5T en el protocolo de EE
Tabla 6	Relación entre las características clínicas y restricción en la difusión
Tabla 7	Distribución anatómica de las alteraciones en RM
Tabla 8	Relación entre las variables clínicas y radiológicas al alta
Tabla 9	Características demográficas y clínicas de los pacientes
Tabla 10	Hallazgos radiológicos
Tabla 11	Hiperintensidades en DWI y T2/FLAIR relacionadas con EE
Tabla 12	Factores asociados al desarrollo de EMT
Tabla, Anexo 2	Escala de Rankin modificada (mRS)
Tabla, anexo 3	Escala mSTESS
Tabla, anexo 4	Escala EMSE

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Cascada de mecanismos en el EE
- Figura 2 Fisiopatología del EE
- Figura 3 Patofisiología del EE en neuroimagen
- Figura 4 Protocolo de neuroimagen en EE
- Figura 5 Protocolo de RM recomendado en EE
- Figura 6 Alteraciones en secuencias de difusión
- Figura 7 Evolución de las alteraciones de señal en RM
- Figura 8 Caso clínico, valoración de imágenes en DWI, TC de perfusión y RM de perfusión
- Figura 9 Caso clínico, necrosis laminar
- Figura 10a Caso clínico, signo del claustrum/ínsula en paciente con NORSE
- Figura 10b Imágenes histológicas del caso de la figura 10a
- Figura 11 Caso clínico, estado epiléptico superrefractario
- Figura 12 Caso clínico, valoración de perfusión con TC y RM utilizando técnica de DSC y ASL
- Figura 13a Caso clínico, diasquisis cerebelosa cruzada y parálisis de Todd con PET-FDG
- Figura 13b Caso clínico, diasquisis cerebelosa cruzada y parálisis de Todd con perfusión RM

- Figura 14 Caso clínico, consecuencias de EE con ETM
- Figura 15 Caso clínico, hiperperfusión focal en el EE con perfusión RM y PET-FDG
- Figura 16 Diagrama de reclutamiento de pacientes para el Estudio I
- Figura 17 Diagrama de reclutamiento de pacientes para el Estudio II
- Figura 18 Relación entre alteraciones en RM dadas con el intervalo de tiempo de inicio del EE, a la realización de la RM
- Figura 19 Relación entre hallazgos en T2 y DWI con el resultado al alta
- Figura 20 Relación de alteraciones en RM, duración del EE y presencia de LPDs en el EEG
- Figura 21 Desarrollo de ETM de acuerdo con el patrón de EEG y la presencia de hiperseñal en T2 y difusión del hipocampo

# INDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Definición del estado de mal epiléptico	15
1.2. Definición del estado de mal epiléptico refractario y superrefractario	16
1.3. Epidemiología	16
1.4. Clasificación	16
1.5. Etiología	17
1.6 Fisiopatología	19
1.7 Escenario clínico e indicaciones para la obtención de imágenes	22
1.8 Técnicas de imagen y protocolo recomendado	24
1.8.1 Tomografía computarizada	24
1.8.2 Resonancia magnética	26
1.8.2.1 Protocolo propuesto para el EE	26
1.8.2.2 Características en secuencias potenciadas en T2, FLAIR y DWI	27
1.8.2.3 Necrosis cortical laminar	31
1.8.2.4 Signo del claustrum	32
1.8.2.5 Barrera hematoencefálica	35
1.8.2.6 Perfusión por RM	36
1.8.2.7 Hallazgos a distancia	38
1.8.2.8 Hallazgos poscríticos	39
1.8.2.9 Consecuencias a largo plazo	39
1.8.3 PET-FDG y el SPECT crítico	41
1.9. Tratamiento del EE	42
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo principal	46
3.2 Objetivos secundarios	46
4. MATERIALES Y MÉTODOS	47
4.1 Diseño del estudio	48

<b>4.2 Población a estudio</b>	<b>48</b>
<b>4.3 Protocolo neurorradiológico</b>	<b>49</b>
4.3.1 Estudio I (retrospectivo transversal)	49
4.3.2 Estudio II (prospectivo longitudinal)	50
<b>4.4 Valoración de las imágenes</b>	<b>52</b>
4.4.1 Criterios de inclusión:	53
4.4.2 Criterios de exclusión:	53
4.4.3 Análisis estadístico	54
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>56</b>
<b>5.1 Estudio I (retrospectivo transversal)</b>	<b>58</b>
5.1.1 Hallazgos en la RM	60
<b>5.2 Estudio II (prospectivo longitudinal)</b>	<b>63</b>
5.2.1 Hallazgos neurorradiológicos	64
5.2.2 Hallazgos de RM en el seguimiento	68
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>71</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>75</b>
<b>8. LÍNEAS DE FUTURO</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>79</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>87</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>88</b>
<b>Artículo publicado del Estudio retrospectivo (Estudio I): Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognosis value in 60 patients</b>	<b>88</b>
<b>Anexo 2</b>	<b>95</b>
<b>Tabla: Escala de Rankin modificada (mRS)</b>	<b>95</b>
<b>Anexo 3</b>	<b>97</b>
<b>Tabla: Escala STESS modificada (mSTESS)</b>	<b>97</b>
<b>Anexo 4</b>	<b>99</b>
<b>Tabla: Escala EMSE</b>	<b>99</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El estado de mal epiléptico (EE) es una emergencia neurológica comúnmente vista en las salas de urgencias. Aún no se conoce bien su fisiopatología y todos los mecanismos involucrados durante el proceso. Conocerlos podría ayudar a desarrollar nuevas terapias, con el fin de disminuir su mortalidad y morbilidad. La única herramienta para el diagnóstico en estos casos es el electroencefalograma (EEG), que en ocasiones no está disponible. La utilización de la neurorradiología, específicamente la tomografía computarizada cerebral (TC), puede ayudar al diagnóstico y tratamiento precoz en el EE. Actualmente, el uso de la resonancia magnética (RM) permite en algunos casos determinar la etiología del EE. Resolver su causa es el primer paso en la atención de dichos pacientes, pero también es importante determinar si los cambios que se pueden observar relacionados con el EE pueden servir para prever la evolución y, por lo tanto, adaptar la agresividad del tratamiento en dichos pacientes.

**Objetivo:** El objetivo de este proyecto es la descripción de las alteraciones que pueden aparecer en la RM relacionadas con el EE, establecer su relación con la clínica y con las alteraciones en el EEG. También determinar si pueden servir como factor pronóstico en dichos pacientes.

**Métodos:** De una cohorte de 534 pacientes diagnosticados con semiología clínica y criterios EEG, se valoraron los pacientes a los que se les realizó una RM durante las primeras 240 horas del inicio del EE. Para el estudio retrospectivo transversal (Estudio I), se valoraron 60 pacientes y para el estudio prospectivo longitudinal (Estudio II), otros 60 pacientes. Se recogieron datos de las características demográficas, clínicas (uso de diferentes escalas funcionales (mRS) y pronósticas (mSTESS y EMSE)) y datos de EEG. Se realizó un protocolo estandarizado por RM para los pacientes con EE y las imágenes obtenidas fueron analizadas de forma independiente a la clínica del paciente. Se utilizaron secuencias de difusión (DW), secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (2D Fluid-Attenuated Inversion Recovery). En un pequeño grupo de pacientes del Estudio II, se realizó RM de perfusión con técnica de susceptibilidad dinámica de contraste (DSC), con valoración de los mapas de volumen sanguíneo cerebral (VSC). Se recolectaron datos de los cambios de señal en DWI T2 y FLAIR que fueron considerados relacionados directamente

con el EE. Para el estudio II, se realizó un seguimiento con RM después de la resolución del EE, para determinar la resolución de las lesiones y la existencia de atrofia hipocampal.

Resultados: En el estudio I se encontró que en EE el 41,7% de los pacientes presentaban áreas de restricción en DWI y el 63,3% mostraban hiperintensidades en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. Los factores asociados de forma independiente con las hiperintensidades en T2 fueron la presencia de lesiones agudas ( $p=0,023$ ), STESS basal ( $p=0,007$ ) y RM realizada en las primeras 84 horas ( $p=0,007$ ). También se observó que la presencia de alteraciones en T2 estaba más relacionada con la presencia de descargas periódicas lateralizadas (LPDs) en el EEG (36,8% vs 13,6%). Las variables asociadas de forma independiente con la restricción de la difusión fueron la causa potencialmente mortal ( $p=0,020$ ) y la duración del EE >24h ( $p=0,022$ ). En los pacientes sometidos a RM dentro de las 84 horas, las anomalías de DWI (81.3% vs 30.8%,  $p<0.01$ ) y T2 (68% vs 0%,  $p=0.02$ ) estaban altamente asociadas con un resultado desfavorable.

En el Estudio II, se observaron anomalías asociadas con el EE en 31 (51,7%), de las cuales se encontraron hiperintensidades en T2/FLAIR (58,1%) y DWI (74,2%). Las alteraciones en RM se asociaron con una mayor duración del EE ( $p=0,013$ ) y la presencia LPDs en el EEG ( $p=0,001$ ). La perfusión con DSC mostró un aumento focal del VSC. En las 33 RM de seguimiento, 9 (27,3%) mostraron esclerosis temporal mesial (ETM), que se asoció con un estado clínico grave ( $p=0,031$ ), edema hipocampal ( $p=0,001$ ) y LPDs ( $p=0,001$ ). La presencia de hiperintensidades observadas en T2/FLAIR en la RM inicial, se asoció con un peor pronóstico clínico, tras la resolución del EE ( $p=0,003$ ).

Conclusión: La RM precoz muestra alteraciones en aproximadamente la mitad de los pacientes valorados por EE. Las alteraciones más frecuentes son la hiperseñal en secuencias T2/FLAIR y la restricción en la difusión. Se encontró una fuerte asociación entre la aparición de alteraciones en RM con la duración del EE y la presencia de LPDs. Puede existir hiperperfusión focal durante el EE. La presencia de alteraciones en T2 en la RM inicial se asocian a un peor pronóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Status epilepticus is a neurological emergency commonly seen in emergency departments. The full pathophysiology involved in the continuous seizure generation remained elusive. Adding some knowledge to the underlying mechanisms leading to SE could help to develop new therapies, in order to reduce the mortality and morbidity. Nowadays, the gold-standard examination to diagnose SE is the EEG, which is somehow scarce and not easily available in emergency departments. The use of neuroimaging, particularly the brain computed tomography, has shown to be helpful in the early assessment of the SE. The use of magnetic resonance is currently useful to determine the etiology in some cases. Treating the cause is often crucial to modify the prognosis of the patients. However, it is of interest if some of the RM findings associated with SE can predict further outcomes and, therefore, adapt future therapies accordingly.

**Objective:** The objective of this research is to describe the frequency of SE -related MR abnormalities. Search for potential associations between electroclinical EEG patterns and neuroimaging findings. And finally, look for clinical outcome predictors in the early MR imaging acquisition.

**Methods:** From a cohort of 534 patients diagnosed based on clinical and EEG criteria, we selected the patients who underwent an MRI within the first 240 hours after the onset of the SE. The retrospective cross-sectional study (Study I) recruited 60 patients and the prospective longitudinal study (Study II) another 60 patients. We collected demographic, clinical (functional, mRS and prognoses scores, mSTESS and EMSE), and EEG data. A standardized MRI protocol was carried out for patients with SE and the images obtained were analyzed independently from clinical and EEG features. Diffusion-weighted (DWI), T2-weighted (T2WI) and FLAIR (2D Fluid-Attenuated Inversion Recovery) images were obtained. In Study II, a perfusion MRI with dynamic contrast susceptibility technique (DSC) was performed including an assessment of cerebral blood volume (CBV) maps in a patients' subset. Data was collected on signal changes that were considered directly related to SE. In the Study II, a follow-up MRI was performed after resolution of the SE to determine the resolution of the abnormalities and development of hippocampal atrophy.

Results: In Study I, 41.7% showed restriction areas in DWI and 63.3% hyperintensities in T2WI and FLAIR. The factors independently associated with T2WI hyperintensities were the presence of acute lesions ( $p = 0.023$ ), a baseline STESS ( $p = 0.007$ ) and MRI performed within 84 hours ( $p = 0.007$ ). It was also observed that the presence of T2 abnormalities was likely related to lateralized periodic discharges (LPDs) in the EEG (36.8% vs 13.6%). The variables independently associated with DWI restrictions were a life-threatening cause ( $p = 0.020$ ) and a SE duration longer than 24 hours ( $p = 0.022$ ). In patients who underwent MRI within 84 hours, the presence of DWI (81.3% vs 30.8%,  $p < 0.01$ ) and T2WI (68% vs 0%,  $p = 0.02$ ) abnormalities were associated with a worse outcome).

In Study II, MRI abnormalities associated with SE were observed in 31, of them (51.7%) hyperintensities in T2 / FLAIR (58.1%) and DWI (74.2%). Abnormalities in MRI were associated with a longer status epilepticus duration ( $p = 0.013$ ) and the presence of LPDs in the EEG (0.001). DSC perfusion showed focal increase in CBV. In the 33 follow-up MRIs, 9 (27.3%) showed mesial temporal sclerosis (MTS), which was associated with a severe clinical condition ( $p = 0.031$ ), hippocampal edema in the baseline MRI ( $p = 0.001$ ) and LPDs ( $p = 0.001$ ). A worse clinical outcome was associated with the presence of baseline MRI hyperintensities in T2 / FLAIR (0.003).

Conclusion: An early MRI acquisition shows abnormalities in approximately half of the patients with SE. The most frequent abnormalities are hypersignal in T2 / FLAIR and DWI restriction. Such findings are strongly associated with the SE duration and the presence of LPDs. Focal hyperperfusion can be observed during the SE. In the long-term follow-up, T2 hyperintensities are associated with a worse clinical prognosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición del estado de mal epiléptico

Clásicamente el estado de mal epiléptico (EE) se ha definido como la presencia de crisis epilépticas prolongadas o múltiples, que se producen en un breve intervalo de tiempo, sin la recuperación del estado neurológico basal.

La Liga internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha realizado esfuerzos continuos para perfeccionar esa definición tan imprecisa, ya que no define la duración de las crisis epilépticas ni los tipos de EE.

Por esto, en la nueva clasificación publicada en el año 2015<sup>1</sup>, el EE se define como la condición resultante en el fallo compensatorio de mecanismos que terminan la crisis epiléptica. El tiempo el cual se ha considerado urgente el inicio del tratamiento para poder terminarla, se ha definido como tiempo t1. El tiempo t1, es superior a 5 minutos para las crisis epilépticas convulsivas generalizadas y 10 minutos para las no convulsivas.

El tiempo operativo t2, se ha definido como el momento en el que se puede tener consecuencias a largo plazo, que incluyen lesión y muerte neuronal, así como alteración de redes neuronales y déficit funcional. Por lo tanto, el tiempo t2 determina que tan agresivo debería ser el tratamiento para prevenir esas consecuencias a largo plazo. Para las crisis epilépticas generalizadas, el t2 se considera de 30 minutos y para las crisis epilépticas focales, mayor de 60 minutos (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Definición operacional del estado de mal epiléptico</b> (Adaptado de Trinka et al. 2015)		
<b>Tipo de estado de mal epiléptico (EE)</b>	<b>t1</b>	<b>t2</b>
EE Tónico-Clónico	5 min	30 min
EE Focal con alteración de la conciencia	10 min	>60 min

t1= indica el tiempo en el que se debería considerar inicio del tratamiento  
t2= indica el tiempo en el cual se esperan consecuencias a largo plazo

## 1.2. Definición del estado de mal epiléptico refractario y superrefractario

Hay otras definiciones, que tienen que ver con la duración del EE, que se deben conocer. Estas son el EE refractario y el EE superrefractario. Son importantes porque están relacionados con una mayor mortalidad en estos pacientes. El EE refractario se establece con una duración de 30 a 60 minutos, después del tratamiento apropiado con dos fármacos antiepilépticos y utilizando dosis adecuadas. El EE superrefractario se define como la persistencia o crisis epilépticas recurrentes que duran 24 horas o más, después del inicio de la sedación anestésica. La mortalidad en los casos de EE refractario es de aproximadamente un 20% y para el EE superrefractario, del 40%<sup>2</sup>.

## 1.3. Epidemiología

El EE es una emergencia neurológica comúnmente vista en salas de urgencia con una incidencia anual de 10 a 41 por 100,000 habitantes<sup>3,4</sup>. Existe una distribución bimodal, con mayor incidencia durante la infancia y nuevamente después de los 60 años. La mortalidad varía del 15 al 20% en adultos y del 3 al 15% en niños<sup>3,5</sup>. Se ha estimado que entre el 43 y el 58% de los pacientes que presentan un episodio de EE no tienen antecedentes de epilepsia<sup>3,6</sup>. En estos pacientes a menudo la causa suele deberse a una lesión neurológica aguda. La otra mitad de los casos, ocurren en pacientes con epilepsia. Se estima que más del 15% de los pacientes con epilepsia experimentarán al menos un episodio de EE durante su vida<sup>7</sup>.

## 1.4. Clasificación

La última clasificación diagnóstica propuesta por ILAE<sup>1</sup>, propone 4 ejes para clasificar los EE:

- Semiología
- Etiología
- Correlato electroencefalográfico (EEG)
- Edad

Idealmente, cada paciente debería clasificarse de acuerdo con cada uno de los ejes. Sin embargo, no siempre es posible. En la presentación inicial, la edad aproximada del paciente y la semiología se pueden conocer. La semiología, se refiere a la presentación clínica del EE que puede ser, con síntomas motores (EE convulsivo) o sin síntomas motores (EE no convulsivo). En este punto también se tiene en cuenta, el grado de alteración del nivel de conciencia.

La etiología puede no conocerse al principio del EE y puede tardarse en identificar. Incluye un amplio rango de causas que ha llevado a dividirlos en diferentes grupos pronósticos. Básicamente, la etiología se divide en causas conocidas o sintomáticas y las desconocidas, entre las que se incluyen las que no tienen lesión cerebral (Tabla 2).

Respecto a los registros EEG, pueden no estar disponibles en muchos centros, sobre todo en el momento inicial. Sin embargo, es importante la obtención del registro de EEG, ya que puede identificar un patrón de EE que puede afectar la elección y la agresividad del abordaje del tratamiento, por lo que es aconsejable su realización tan pronto como sea posible. El correlato EEG básicamente define descargas epileptiformes focales o difusas.

Finalmente, la edad de presentación, es relevante ya que ayuda a identificar causas relacionadas con los grupos de edad. Por ejemplo, el ictus relacionado con EE es común en pacientes ancianos y las enfermedades mitocondriales en adultos jóvenes<sup>1</sup>.

### 1.5. Etiología

Existe una gran lista de etiologías que pueden causar un EE. La etiología puede ser fundamentalmente dividida en dos grandes grupos, las sintomáticas y las desconocidas. Entre las causas conocidas o sintomáticas, las más comunes son las que tienen una lesión cerebral, aunque existen otras de carácter sistémico como por ejemplo la hiperglucemia sin alteraciones en neuroimagen. Por otro lado, las desconocidas son aquellas en las que no se conoce la causa tras una investigación exhaustiva, y que se descarta la presencia de lesiones en los estudios neurorradiológicos. Este último grupo representa entre el 10 y el 30% de los casos de EE<sup>8</sup>.

Las causas conocidas o sintomáticas, a su vez se pueden dividir, en EE sintomático agudo, sintomático remoto y progresivo. Para el EE sintomático agudo, la causa es aguda y existe una relación desencadenante directa. Suele estar en relación con los eventos ocurridos en las primeras semanas después de una lesión cerebral, como, por ejemplo, después de una infección, un ictus o un traumatismo craneoencefálico. En el EE sintomático remoto, no se identifica la etiología precipitante, pero hay una historia previa de lesión en el sistema nervioso central (SNC) que predispone a sufrirlo, por ejemplo, en el caso de malformaciones del SNC o tumores cerebrales de bajo grado. Finalmente, el EE progresivo es el que ocurre en el contexto de alguna enfermedad neurológica progresiva, como en el caso de encefalopatía mitocondrial, enfermedades metabólicas y prionopatías.

Algunas de las etiologías más comunes se resumen en la Tabla 2. (Tabla 2).

Tabla 2. Etiología del estado de mal epiléptico			
CONOCIDO	Sintomático agudo	Infección SNC	Meningitis, encefalitis
		Crisis epilépticas febriles prolongadas	
		Encefalopatía	Hipoxia, fallo hepático agudo, encefalopatía hipertensiva, leucoencefalopatía posterior reversible
		Lesión traumática SNC	Accidental no accidental
		Enfermedad cerebrovascular	Trombosis venosa cerebral, infarto focal, vasculitis
		Enfermedad metabólica	Hipoglicemia, alteraciones electrolíticas y tóxicas, abuso de antidepresivos tricíclicos
		Encefalitis autoinmune	Paraneoplásicos, no paraneoplásicos
	Sintomático remoto	Malformación SNC	Displasia cortical, esquizencefalia
		Tumor SNC	Ganglioglioma, Cavernoma, DNET.
		Lesión traumática previa o enfermedad cromosómica	Cromosoma 20 en anillo, síndrome de Angelman, síndrome de Rett
	Progresivo	Enfermedad mitocondrial	MELAS, MERRF
		Enfermedad de depósitos en SNC	Enfermedad de Lafora, Unverricht-Lundborg
		Aminoacidopatías y acidurias orgánicas	
		Tumores malignos	Glioblastoma, M1
	Prionopatías	E. Creutzfeldt-Jakob	
NO CONOCIDO	No detectado después de completo estudio		

SNC, sistema nervioso central; DNET, tumor neuroepitelial disembrionárico; MELAS, Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a accidente cerebrovascular; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; M1, metástasis (adaptado de Sarria & Toledo, 2019).

## 1.6 Fisiopatología

Aún no se conoce bien toda la fisiopatología del EE, y sólo se sabe que hay múltiples mecanismos implicados. Hay varios procesos celulares y moleculares que parecen estar involucrados en el fallo de mecanismos endógenos que terminan las crisis. Este fallo es la consecuencia de la mala adaptación cerebral al exceso de excitación y disminución de la inhibición sináptica que sucede durante el EE.<sup>2</sup>

Aunque aún se especula cuál es la secuencia de eventos que suceden en el EE, se cree que el inicio de una crisis epiléptica está dominado por los efectos de la fosforilación de proteínas en la membrana celular neuronal. Los cambios en la configuración de los canales iónicos, la liberación de neurotransmisores y moduladores, así como la desensibilización de receptores que se producen en el inicio de la crisis epiléptica, favorecen su prolongación<sup>8,9</sup>.

Estos eventos son seguidos por la alteración de la densidad de los receptores, con una baja regulación de receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABAérgica) y un aumento en la densidad de los receptores de la vía glutamaérgica. También se ha observado que se aumentan los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Probablemente, la variación de todos estos receptores pueden ser los responsables de los cambios aberrantes en la homeostasis cerebral durante el EE<sup>2,9,10</sup>.

De forma más tardía, hay modificaciones en la expresión genética que tienen efecto sobre la función de la neurona, moviendo los receptores existentes de la membrana sináptica hacia las endosomas, cambiando drásticamente la excitabilidad por la alteración de los receptores inhibitorios y excitatorios disponibles en la hendidura sináptica<sup>8</sup>.

Finalmente, hay cambios mal adaptativos en neuropéptidos moduladores que contribuyen a un incremento de la excitabilidad. Después de un EE se generan cambios a largo plazo que implican la expresión de los genes. Los cambios en la expresión genética son una respuesta a la muerte celular inducida por las crisis epilépticas. Con ella se genera una reorganización neuronal, que podría jugar un papel en la epileptogénesis y el daño neuronal producido tras el EE<sup>2,8</sup>. (Figura 1).



Figura 1. Cascada de los mecanismos involucrados en la transición de una sola crisis epiléptica a un estado de mal epiléptico. Adaptada de Betjemann & Lowenstein, 2015.

El aumento de la demanda metabólica que requieren todos los procesos descritos, se acompaña de una vasodilatación transitoria y de un incremento regional del volumen y flujo sanguíneo cerebral, así como aumento del consumo de glucosa cerebral. Al activarse la glucólisis anaeróbica, se dispara la producción de ácido láctico, bajan los niveles de adenosina trifosfato (ATP) y falla la enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa de membrana, con la consecuente producción de edema citotóxico y disminución del volumen extracelular<sup>11</sup>. También se producen cambios sistémicos, con incremento del gasto cardíaco, aumenta la presión sanguínea, aumenta el consumo de glucosa y se promueve la acidosis láctica. Cuando estos mecanismos no compensan las demandas energéticas, finalmente se produce un fallo homeostático con fallo multisistémico (Figura 2).

## FISIOPATOLOGÍA DEL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

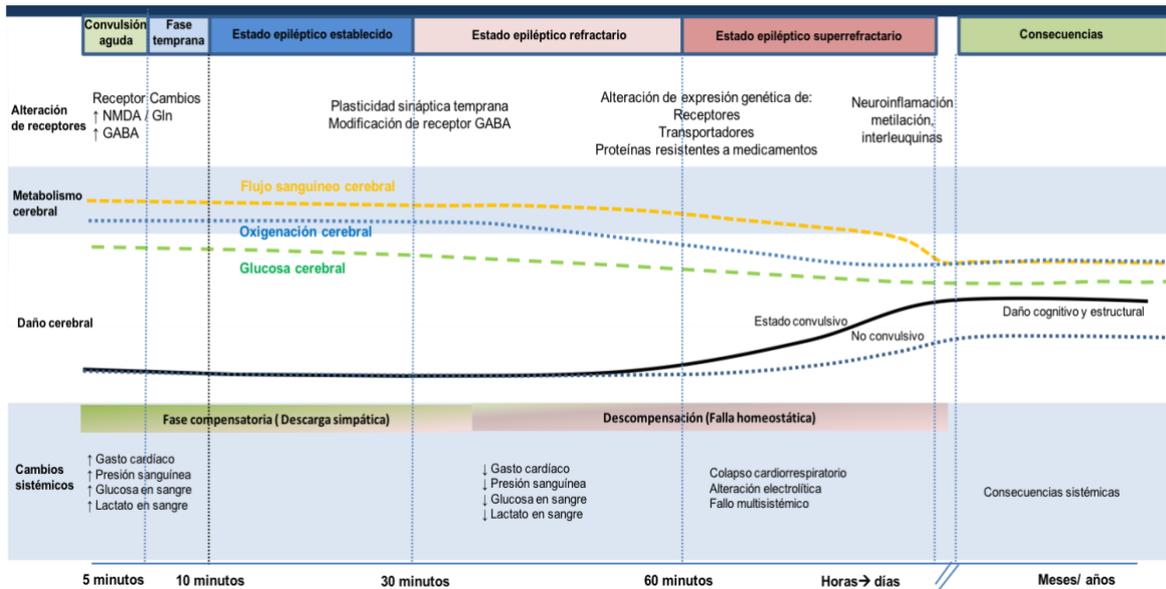


Figura 2. Fisiopatología del estado de mal epiléptico. El estado de mal epiléptico condiciona un aumento en la demanda metabólica que induce cambios a nivel celular, cerebral y cambios sistémicos que pueden tener consecuencias a largo plazo (adaptada de Sarria-Estrada & Toledo, 2019).

Los estudios de neurorradiológicos reflejan la actividad metabólica aumentada con hiperperfusión focal durante el EE. Tanto en estudios de TC perfusión como RM perfusión, se observa un incremento focal en los mapas de volumen sanguíneo cerebral (VSC) y de flujo sanguíneo cerebral (FSC). A las pocas horas del inicio del EE, se puede observar la aparición de edema citotóxico. En algunos casos, se puede asociar con edema vasogénico e hiperseñal en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, incluso realce cortical debido a ruptura local de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>12</sup>. Estas alteraciones son con frecuencia de naturaleza transitoria y, por lo tanto, desaparecen del todo o al menos parcialmente en los exámenes de RM de seguimiento. Sin embargo, en algunos casos, y especialmente en los EE prolongados, estas alteraciones pueden estar presentes durante un tiempo prolongado y generar daños estructurales permanentes, como la esclerosis temporal mesial (ETM) y la atrofia cerebral focal<sup>13,14,15</sup>(Figura 3).

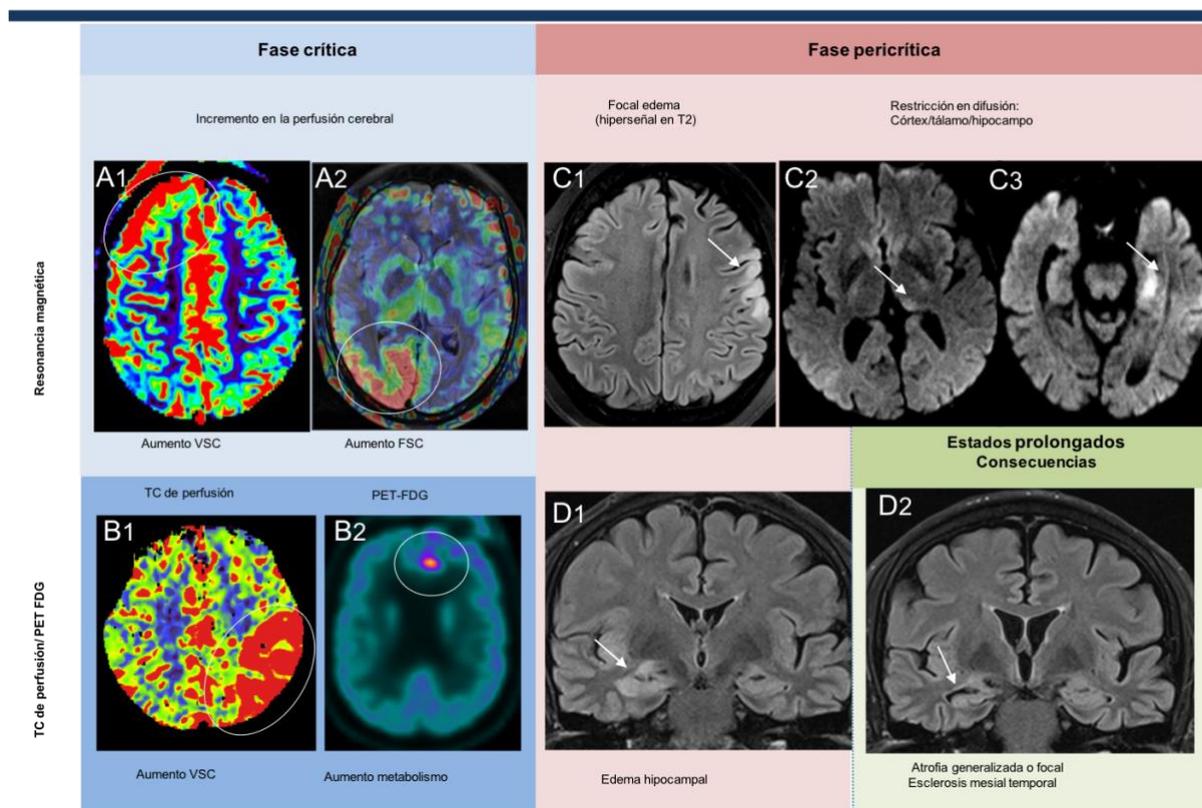


Figura 3. Patofisiología del estado de mal epiléptico en neuroimagen. Los estudios de resonancia magnética y tomografía computarizada con perfusión, realizados durante la fase crítica, reflejan la actividad metabólica aumentada. En ellos se observa incremento en el volumen (VSC) (A1 y B1, círculo) y flujo sanguíneo cerebral (FSC) (A2, círculo). En Tomografía computarizada por emisión de positrones con 18 Fluor-Desoxi-Glucosa (PET-FDG), se observa hipermetabolismo (B2, círculo). En la fase pericrítica y en resonancia magnética (C1-D2), se puede observar alteraciones focales en hiperseñal en T2/FLAIR (C1 y D1, flecha) y restricción en la difusión (C2 y C3, flecha). Atrofia generalizada o focal, con esclerosis temporal mesial, se observan como consecuencias del estado de mal epiléptico (D2, flecha).

### 1.7 Escenario clínico e indicaciones para la obtención de imágenes

El papel más importante de la neurorradiología en la práctica clínica es ayudar en el diagnóstico e identificar la etiología de los EE. En las últimas décadas se han ido utilizando diferentes técnicas de neuroimagen para evaluar al paciente en EE tanto en fases pericríticas como proscriticas.

Se recomienda que a pacientes con crisis epilépticas de inicio reciente o crisis epilépticas recurrentes no provocadas se les realice una TC sin contraste. Tras una única crisis, los pacientes suelen estar asintomáticos o en estado proscritico donde pueden presentar somnolencia, confusión o déficit focal. La TC debe realizarse inmediatamente después del cese de las crisis epilépticas para detectar causas

relacionadas con la recurrencia precoz o complicaciones neurológicas importantes como hemorragias. En el seguimiento de las crisis epilépticas de nueva aparición, las guías internacionales recomiendan la adquisición de una RM estructural dentro de las 2 semanas posteriores al evento para diagnosticar afecciones potencialmente mortales como tumores o infartos, no detectados en las TC basales<sup>16</sup>.

En los casos de EE convulsivo, se recomienda realizar una TC que incluya secuencias de perfusión durante los períodos intercríticos. En este estado que se caracteriza por una secuencia de crisis convulsivas generalizadas, con períodos intercríticos de deterioro de conciencia de varios minutos, es posible detectar anomalías de la perfusión relacionadas con el EE.

El EE más común es el no convulsivo o sin síntomas motores prominentes, los pacientes suelen tener alteración de la conciencia o síntomas focales como afasia o amnesia. En estos casos también es obligatorio la realización de TC, y se recomienda incluir un estudio de perfusión cerebral para detectar hiperperfusión asociada con el EE de inicio focal<sup>17,18,19</sup>. Un EEG debe confirmar los hallazgos de imagen y la sospecha clínica. Sin embargo, no siempre está disponible y requiere mucho tiempo para la realización.

La RM tiene mayor sensibilidad para detectar las causas subyacentes del EE. Sin embargo, su disponibilidad está limitada en urgencias por la larga duración de la adquisición de imágenes, así como por aspectos que dependen del paciente, como el deterioro del estado de salud, y las numerosas contraindicaciones de la exploración. Por tal motivo, se indica la RM en los casos de EE donde la etiología se desconoce tras el estudio inicial de la TC<sup>20</sup>, en cuyo caso se recomienda la inclusión de imágenes de perfusión cerebral.

Eventualmente, la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) con 18-Fluor-Desoxi-Glucosa (FDG) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) crítico, se pueden adquirir para el diagnóstico de EE focal cuando la RM no es concluyente o cuando el EEG no muestra un diagnóstico definitivo.<sup>21,22</sup>.

Finalmente, en los casos con EE refractario o superrefractario, se debe realizar una RM para descartar lesiones cerebrales como consecuencia de la actividad epileptiforme continua. En el seguimiento a largo plazo, se puede observar la presencia de lesiones o áreas de disfunción con RM o PET. No obstante, la

disponibilidad de la RM cerebral, el PET-FDG o el SPECT cerebral frecuentemente no es posible en urgencias, que es cuando el médico se enfrenta a un posible diagnóstico de EE. El protocolo para el EE en cada momento se resume en la figura 4.

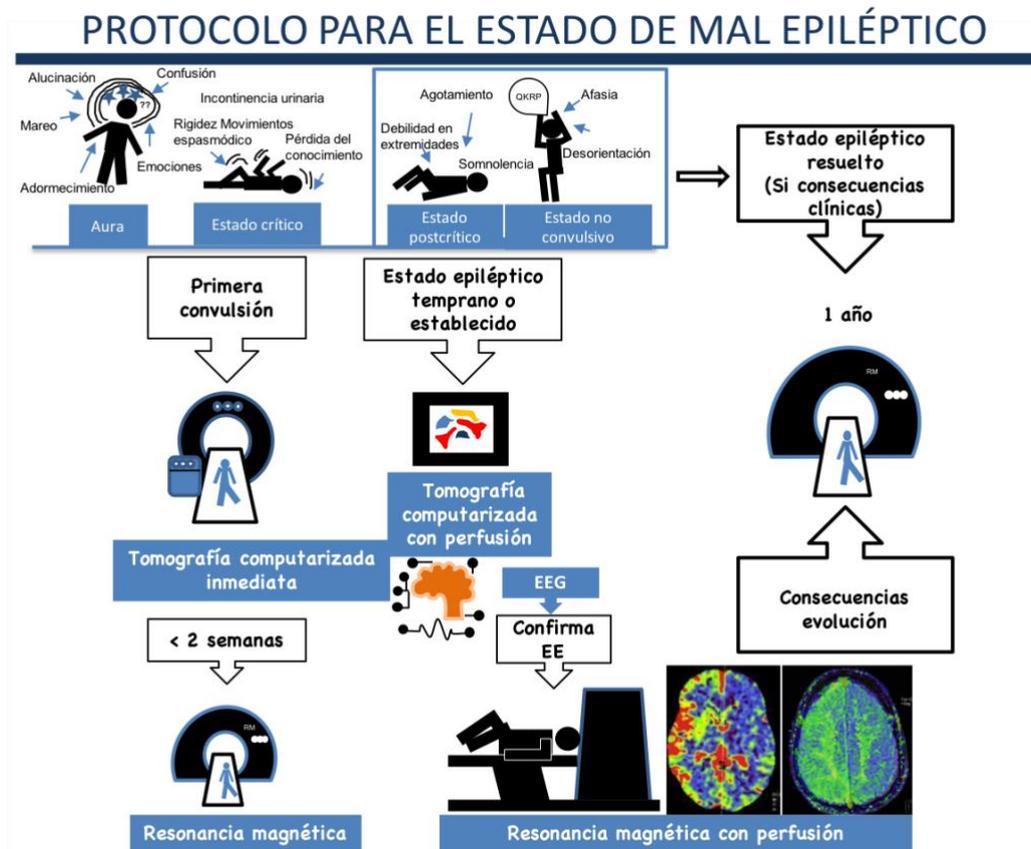


Figura 4. Protocolo de neuroimagen para el estado de mal epiléptico. Se recomienda que después de una primera crisis epiléptica o en crisis recurrentes, se realice una TC en urgencias, con un control por RM durante las siguientes 2 semanas. Si se sospecha un EE, se recomienda realizar un estudio de TC con perfusión para detectar de forma temprana un EE, el cual se debe confirmar con EEG. Si no se confirma el diagnóstico, se recomienda RM utilizando perfusión. Cuando el EE se ha resuelto, se recomienda RM durante el primer año para detectar consecuencias a largo plazo. EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética; tomografía computarizada (TC).

## 1.8 Técnicas de imagen y protocolo recomendado

### 1.8.1 Tomografía computarizada

Los protocolos de imágenes por TC diseñados para ataques cerebrovasculares agudos se pueden utilizar para examinar pacientes con EE. El protocolo de TC establecido en nuestro centro para un tomógrafo de 128 detectores, es similar para

otros sistemas de TC (Tabla 3). Estos protocolos son útiles para detectar lesiones, incluso de pequeño tamaño que se producen en los ataques cerebrovasculares o en los tumores. En el caso de crisis epilépticas prolongadas se pueden ver áreas de hipodensidad cortical, pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca, así como borramiento de los surcos cerebrales. En el caso de uso de medio de contraste, se ha descrito un fino realce giriforme en la corteza<sup>16</sup>.

Recientemente, se ha propuesto una nueva indicación para la TC de perfusión en pacientes con sospecha de EE no convulsivo. Los estudios publicados describen cambios en la perfusión cerebral con acortamiento de los mapas de TTM (tiempo de tránsito medio), con incremento del volumen y flujo sanguíneo cerebral (VSC y FSC) concordante con un estado hiperémico focal<sup>17,18,19,23,24,25,26</sup>. La mayoría de estos estudios son retrospectivos y se han realizado por sospecha de ictus que posteriormente se diagnosticaron como EE.

Nuestro grupo de investigación, recientemente publicó un estudio prospectivo donde se evaluó los cambios de la TC de perfusión en pacientes con diagnóstico de EE<sup>27</sup>. En este estudio se evaluaron 19 pacientes diagnosticados de EE por EEG y semiología clínica. Estos fueron comparados con 10 pacientes controles que presentaron síntomas que simulaban EE. Se observó asimetría en los mapas de perfusión entre el lado afectado y el no afectado, con hiperperfusión regional focal del 78,9%, caracterizado por incremento del VSC y FSC, así como disminución del tiempo del tránsito al pico (TTP) y TTM. En este estudio la hiperperfusión detectó pacientes en EE con sensibilidad del 78,95% y especificidad del 90%, con valor predictivo positivo (VPP) de 93,75% y valor predictivo negativo (VPN) del 69,23%. La conclusión de este estudio, es que la TC perfusión en EE detecta hiperperfusión regional en el hemisferio afectado.

La limitación de la TC de perfusión está relacionada con los cambios dinámicos que suceden en el EE y en las crisis epilépticas. Las imágenes en estos casos tardan unos segundos en adquirirse, por lo cual no es capaz de reflejar el estado dinámico que lo caracteriza. Idealmente un corregistro de EEG con TC perfusión podría ayudar a estudiar la dinámica de flujo cerebral asociada a las crisis epilépticas y al EE.

Parámetro	TC SIMPLE	TC DE PERFUSIÓN
Modo	Axial	Imagen cine
Miliamperage, (mA)	Base 320 Cerebro 360	360
Kilovoltios pico (kVp)	120	120
Colimación, mm	12x1.5	128x0.6
Ángulo de gantry, °	Plano orbitario	Plano orbitario
Grosor, mm	Base 4.5 Cerebro 9	4
Tiempo de rotación, seg	1	1
Contraste, mL/Tasa de inyección, mL/sec	--	40/4

Tabla 3. Protocolo de TC establecido en nuestro centro para un tomógrafo de 128 detectores.

## 1.8.2 Resonancia magnética

La RM tiene la mayor sensibilidad para detectar las causas subyacentes del EE. Sin embargo, no existen protocolos estandarizados ni consenso sobre las indicaciones de la RM en pacientes con esta patología. La limitada disponibilidad de la RM en muchos centros, el usual mal estado general del paciente y la larga duración de la adquisición de imágenes, son algunas de las limitaciones para su uso.

### 1.8.2.1 Protocolo propuesto para el EE

Para el estudio de RM de los pacientes con EE, se recomienda realizar imágenes con una intensidad de campo magnético de al menos 1,5T y con un grosor máximo de corte de 3 mm. Las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (del inglés, fluid attenuated inversion recovery) deben adquirirse en proyecciones axiales y coronales, idealmente siguiendo la orientación del hipocampo siempre sea posible. Las imágenes 3D-FLAIR se consideran superiores a las 2D-FLAIR y T2 en cuanto a proporcionar información anatómica de las anomalías del parénquima. Para el estudio en difusión (diffusion-weighted imaging, DWI, siglas en inglés), se recomienda el uso de tres valores de b (b=0, b=500 y b=1000). Las secuencias de RM de susceptibilidad magnética (SWI) o de eco de gradiente (GRE) son útiles para detectar cambios hemorrágicos y lesiones calcificadas. En el estudio inicial y

durante el seguimiento, se recomienda realizar secuencias volumétricas potenciadas en T1 (GRE potenciada en 3D-T1) para que en su comparación se pueda detectar atrofia focal o generalizada.

Las secuencias con administración de contraste no son estrictamente obligatorias. Su uso depende de la etiología que está precipitando el EE. Sin embargo, las secuencias potenciadas en T1 con contraste, pueden proporcionar información sobre el estado de la BHE. Las secuencias basadas en perfusión también son útiles para localizar el origen de la actividad crítica. Se puede utilizar tanto la técnica de perfusión con administración de contraste de susceptibilidad dinámica (DSC, sigla en inglés) o sin la utilización de contraste usando la técnica de marcaje de espines arteriales (arterial spin labeling ASL, sigla en inglés) (Figura 5).

### Protocolo de RM para el estado de mal epiléptico

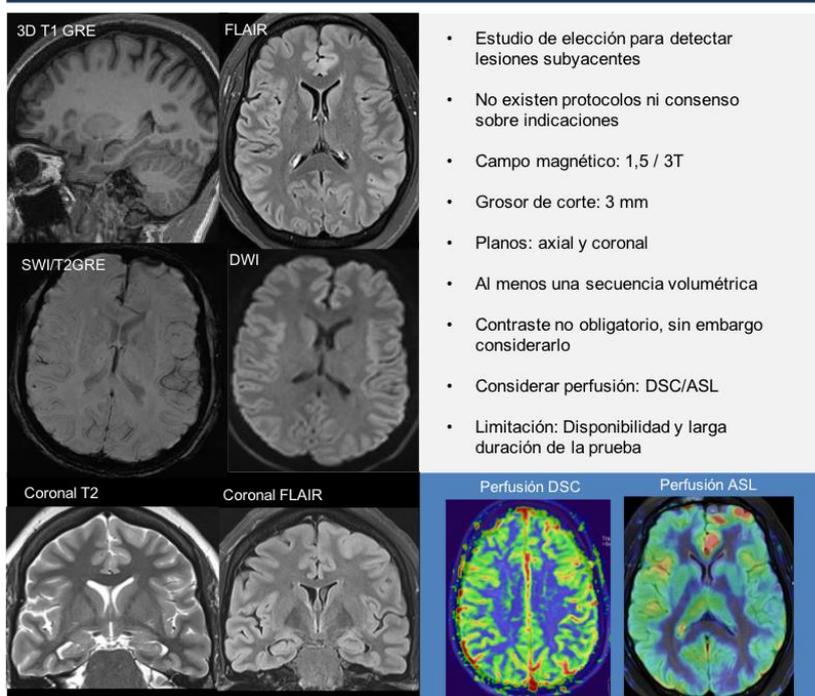


Figura 5. Protocolo de RM recomendado para el estudio de pacientes con estado de mal epiléptico. FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; DWI, diffusion-weighted imaging; SWI, susceptibility weighted imaging; GRE, gradient echo; DSC, contraste de susceptibilidad dinámica; ASL, marcaje de espines arteriales.

#### 1.8.2.2 Características en secuencias potenciadas en T2, FLAIR y DWI

Se han descrito hallazgos anormales en los estudios neurorradiológicos entre 53% y el 59% de los pacientes con EE focal, con mayor sensibilidad para la RM (69%) que

la TC (57%)<sup>28</sup>. Los cambios estructurales con presencia de edema e hiperperfusión cerebral, pueden derivarse de varios factores asociados con las crisis epilépticas prolongadas. El aumento de las demandas metabólicas, la hipoglucemia, la acidosis láctica, la hiperperfusión crítica y la hipoperfusión proscritica son algunos mecanismos responsables de la lesión neuronal que pueden correlacionarse con los cambios en la neuroimagen. También puede influir la existencia de un componente inflamatorio con liberación de citoquinas proinflamatorias, por alteración de la BHE<sup>29</sup>.

Varios estudios han demostrado la utilidad de la secuencia FLAIR, las imágenes potenciadas en T2 y en DWI en la detección de anomalías reversibles e irreversibles asociadas con el EE<sup>20</sup>. Sin embargo, los resultados no son reproducibles en diferentes poblaciones de pacientes y tampoco están completamente caracterizados.

Los estudios experimentales en animales que utilizan secuencias potenciadas en FLAIR, T2 y DWI en seguimiento secuencial, han demostrado que las áreas afectadas en la neuroimagen coinciden con la zona epileptógena<sup>30,31</sup>. Es difícil demostrar esta dinámica en humanos con EE, por lo tanto, los factores y los tiempos de aparición de las anomalías en un solo paciente aún no se conocen.

Sólo se tienen datos de casos clínicos y alguna serie prospectiva publicada sobre la frecuencia de hallazgos relacionados con el EE. Se han descrito alteraciones en DWI y en imágenes potenciadas en T2 hasta en un 80% de los pacientes, mientras que se observan alteraciones en el hipocampo en un 10 al 50% y afectación de la corteza perisilviana en un 10%<sup>32</sup>.

Las alteraciones en DWI pueden aparecer en las primeras horas del inicio del EE. Se han descrito varios patrones de DWI que pueden estar presentes tanto en el área epileptógena como distantes a su origen, explicados por la propagación de la actividad epiléptica. El patrón más común es la restricción de la difusión que compromete el hipocampo, el núcleo pulvinar del tálamo y la distribución cortical, observada siempre en el lado afectado (Figura 6). Estas alteraciones pueden observarse independientes o pueden coincidir todas en algunos pacientes, en especial los de mayor duración como en los EE superrefractarios. De forma excepcional, otros autores han descrito alteraciones en la DWI en la región

gangliobasal<sup>16</sup>. Finalmente, puede observarse zonas de incremento en la señal T2, acompañado de engrosamiento cortical que parece ser de aparición más tardía.

Las alteraciones en T2, FLAIR y DWI pueden acompañarse del aumento de la perfusión cerebral, durante la fase crítica, debido al aumento de las demandas metabólicas. Dichos cambios suelen ser reversibles y se van resolviendo según el orden de aparición. La perfusión normaliza sus valores en segundos a minutos después de finalizado el episodio, mientras que anomalías en DWI y T2 pueden requerir varias semanas en resolverse. Algunas lesiones pueden permanecer como secuelas permanentes en secuencias potenciadas en T2 (por ejemplo. esclerosis del hipocampo que genera un EE del lóbulo temporal)<sup>33,34</sup>(Figura 7).

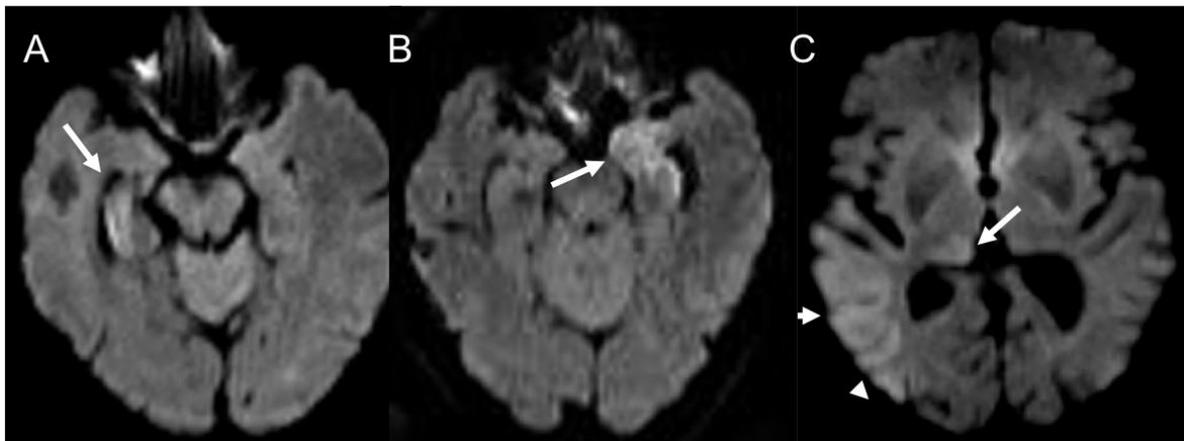


Figura 6. Alteraciones en secuencias de difusión. Las áreas más frecuentemente afectadas son el hipocampo (A, flecha), Amígdala (B, flecha), núcleo pulvinar (C, flecha) y córtex (C, cabezas de flecha).

## Evolución de las alteraciones de la señal en RM

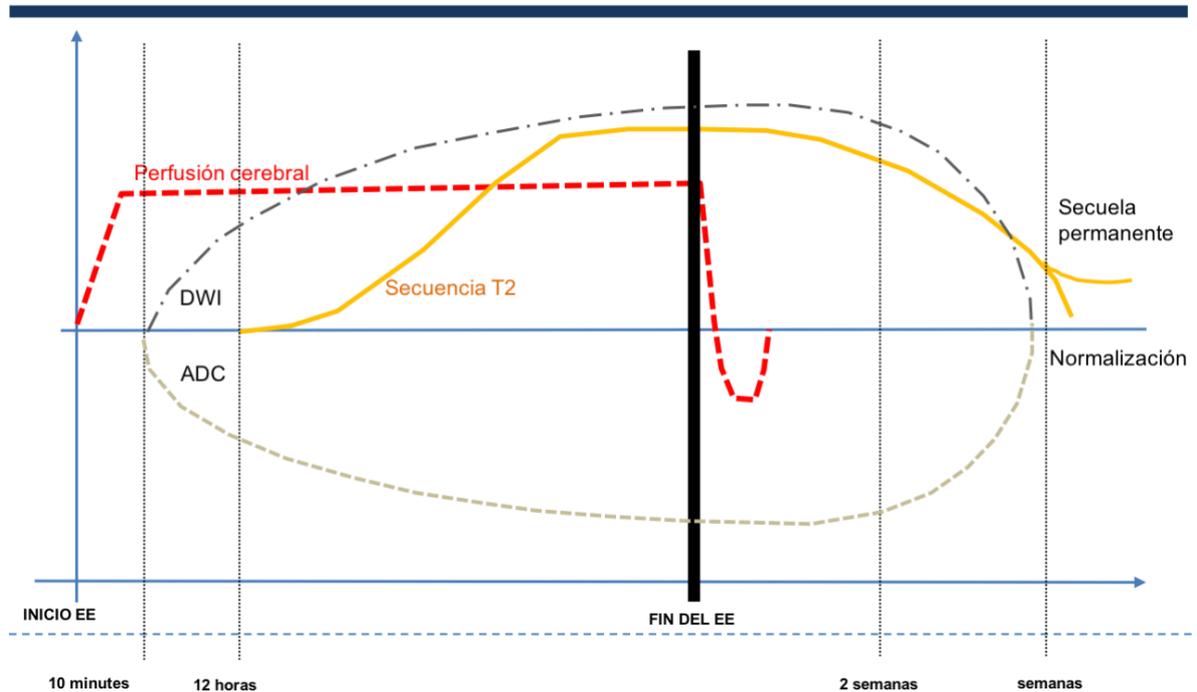


Figura 7. Evolución de las alteraciones de la señal en RM. En el inicio del EE, se observa un aumento en la perfusión cerebral resultado del requerimiento metabólico. Las alteraciones en DWI y T2 aparecen posterior y pueden permanecer incluso después de finalizado el EE. Las secuelas pueden aparecer semanas incluso años después (adaptada de Sarria-Estrada & Toledo, 2019).

Algunas veces los hallazgos en RM durante o después de un EE pueden parecer lesiones isquémicas. Se pueden observar hiperintensidades en secuencias potenciadas en T2/FLAIR cortico-subcorticales y zonas de restricción en DWI. Dichos cambios son atribuidos a la presencia de edema citotóxico y/o vasogénico, inducidos por crisis epilépticas prolongadas. La localización, la ausencia de distribución en territorios arteriales y la reversibilidad de las lesiones son algunas de las diferencias entre las lesiones por crisis epilépticas y los ictus isquémicos. Sin embargo, se debe considerar que los ictus isquémicos agudos pueden ser precipitantes del EE y, por lo tanto, se pueden observar hallazgos típicos de infartos solapados con EE, entre las que destacan las áreas de hiperperfusión focal (Figura 8). La diferenciación con otro tipo de lesiones como los tumores cerebrales primarios suele ser más difícil. El factor clave en estos últimos casos es la reversibilidad de las lesiones.

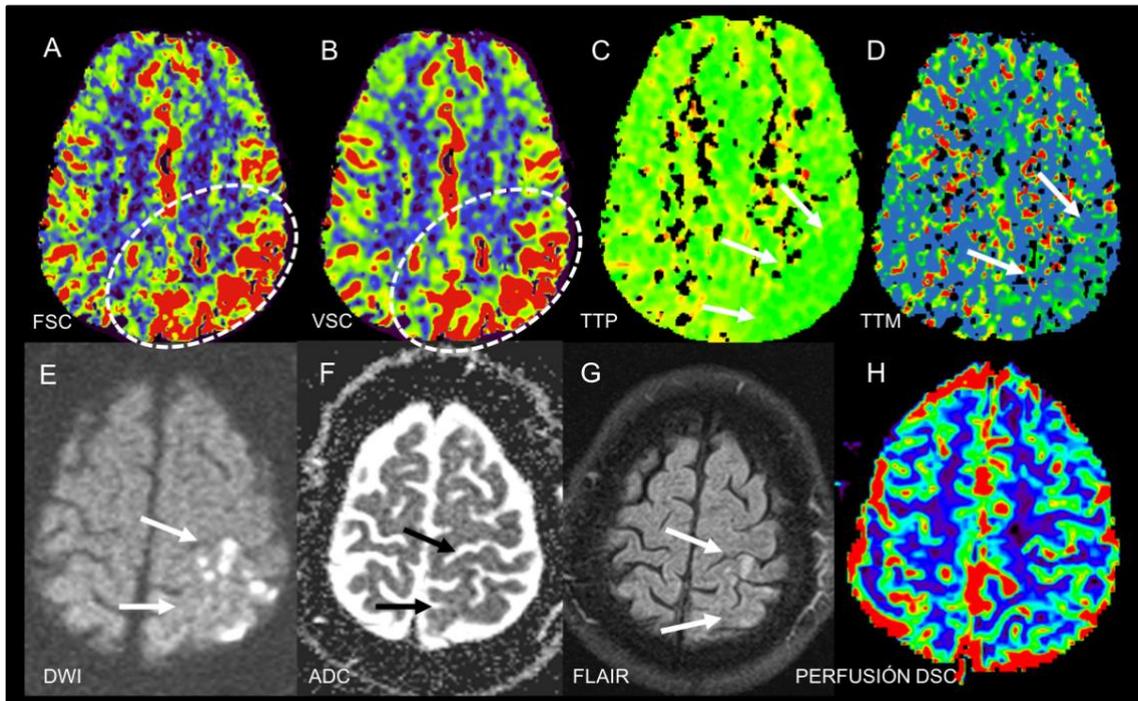


Figura 8. Varón de 76 años que ingresa a urgencias por código Ictus tras presentar paresia y movimientos involuntarios en extremidad superior derecha. En el estudio TC de perfusión (A-D), se observa hiperperfusión parietal izquierda en los mapas de flujo (FSC, círculo) y volumen (VSC, círculo) sanguíneo cerebral, así como prolongación en los mapas de tiempo del tránsito al pico, TTP (C, flechas) y tiempo de tránsito medio, TTM (D, flechas). En el EEG, se identificó actividad delta rítmica reclutante sugestiva de EE. En las imágenes de RM realizadas en el estado postcrítico (E-H), se observan pequeñas lesiones puntiformes que restringen en la difusión (E y F, flechas), las cuales muestran hiperseñal en FLAIR, compatibles con infartos subagudos (G, flechas). En el estudio RM con perfusión con contraste de susceptibilidad dinámica (DSC), se observa normalización de la perfusión (H).

### 1.8.2.3 Necrosis cortical laminar

La necrosis cortical laminar, definida radiológicamente como lesiones corticales de distribución giral, hiperintensas espontáneamente en secuencias potenciadas en T1, se han relacionado con algunos casos de EE prolongados<sup>35,36</sup>. Esta asociación se ha respaldado en la observación de que las mismas áreas que muestran edema cortical e hiperperfusión durante la fase aguda, son las que presentan la necrosis cortical.

Histológicamente, se ha demostrado que la sustancia gris es más vulnerable que la sustancia blanca a la necrosis isquémica causada por hipoperfusión. La necrosis laminar es un tipo específico de infarto cortical, el cual se produce por hipoxia generalizada más que por una oclusión vascular local. Generalmente, existe una depleción de oxígeno y glucosa como en la anoxia, la hipoglicemia y en algunos

ictus isquémicos<sup>37</sup> (Figura 9). Sin embargo, la asociación de necrosis cortical laminar con el EE no ha sido un hallazgo frecuente en estudios con series más largas (Figura 10). Tal vez, si extrapolamos los hallazgos de estudios realizados en modelos murinos, podríamos esperar que el hipermetabolismo inducido por las crisis prolongadas produzca un daño cortical permanente con necrosis que favorezca la epileptogénesis en el EE<sup>38,39</sup>.

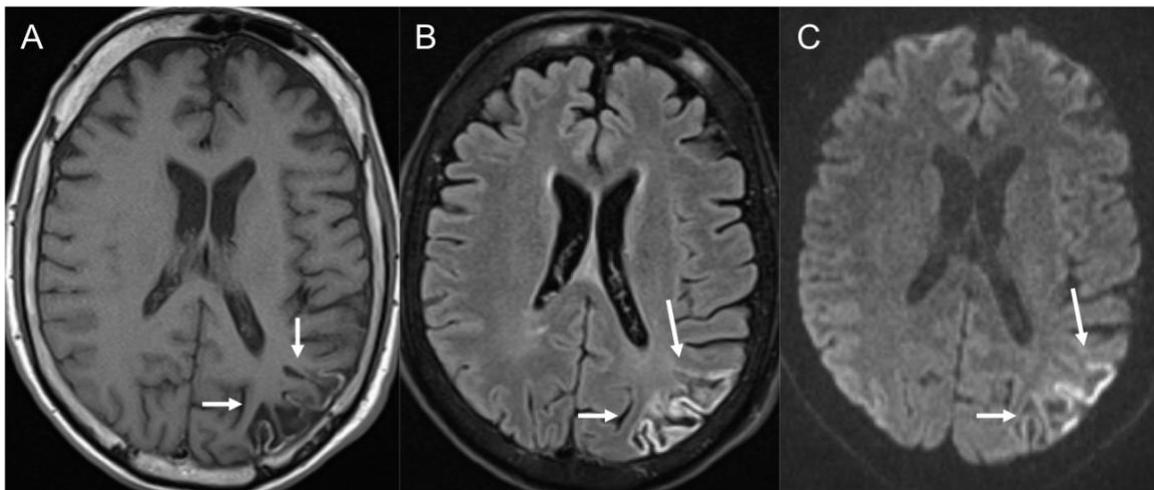


Figura 9. Varón de 45 años con antecedente de infarto en la división posterior del territorio de la arteria cerebral media izquierda. Presenta crisis tónico clónicas. Se observa área de encefalomalacia córtico subcortical (flechas) en secuencias potenciadas en T1 (A), FLAIR (B) y DWI (C, con marcada hiperseñal espontánea en el córtex, observada en secuencia potenciada en T1, este hallazgo es compatible con necrosis laminar.

#### 1.8.2.4 Signo del claustrum

Se han descrito cambios simétricos o asimétricos del claustrum (conocido como el “signo del claustrum”), que aparecen hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2/FLAIR en la región del claustrum/cápsula externa. Dicha alteración puede extenderse a la corteza insular y también a la región del lóbulo temporal medial. Las alteraciones usualmente se observan en un promedio de 10 días tras el inicio del EE (rango entre 3-25 días), con resolución durante las siguientes semanas en la mayoría de los casos<sup>14</sup>. Este hallazgo se ha encontrado de forma repetida en pacientes con EE refractario de debut (NORSE, por sus siglas en inglés) y pacientes con espectro de síndrome de epilepsia relacionado con cuadros febriles (FIRES, siglas en inglés) (Figura 10a y 10b). Este signo se ha asociado a formas agresivas

de EE, que desarrollan una epilepsia focal resistente a fármacos en el 80% de los supervivientes<sup>14,40</sup> (Figura 11), y aún se desconoce si es una consecuencia de la actividad epiléptica o un reflejo de un mecanismo patogénico que afecta las mismas redes neuronales.

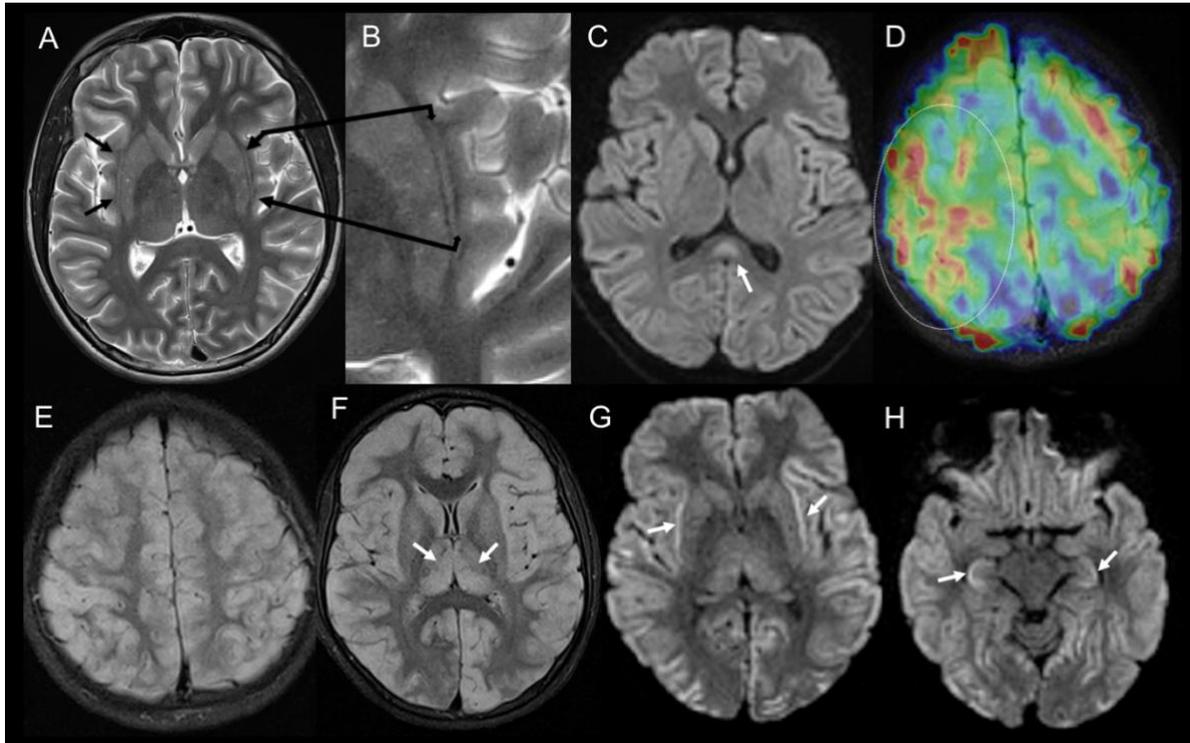


Figura 10a. Varón de 15 años con cuadro febril y posteriormente crisis tónico clónicas generalizadas, sin recuperación de la conciencia. EEG evidenció descargas periódicas lateralizadas frontales derechas con ondas agudas y ritmos rápidos superimpuestos. Se descartó posible etiología infecciosa. El cuadro corresponde a un EE refractario de debut (NORSE). Estudio inicial al ingreso (A-D), se observa hiperintensidad en secuencia potenciada en T2 en la región del claustrum/cápsula externa (A, flechas), en la imagen B, ampliación de la región insular. En secuencia de DWI, se observó restricción en el esplenio del cuerpo caloso, relacionado tanto con cuadro de encefalopatía con lesión esplenial reversible (MERS) como en crisis epilépticas prolongadas (C, flecha). En el estudio de perfusión con técnica de marcaje de espines arteriales, ASL, se observa hiperflujo en la convexidad derecha (D, círculo). En el estudio control a los 15 días (E-H), se observa la mala evolución con edema cortical difuso en FLAIR (E y F) y restricción en difusión (G y H). Nótese el cambio del tamaño ventricular en las dos exploraciones por el edema difuso. Se identifica afectación talámica bilateral en FLAIR (F, flechas), signo del claustrum/ínsula (G, flechas) y afectación hipocampal bilateral (H, flechas).

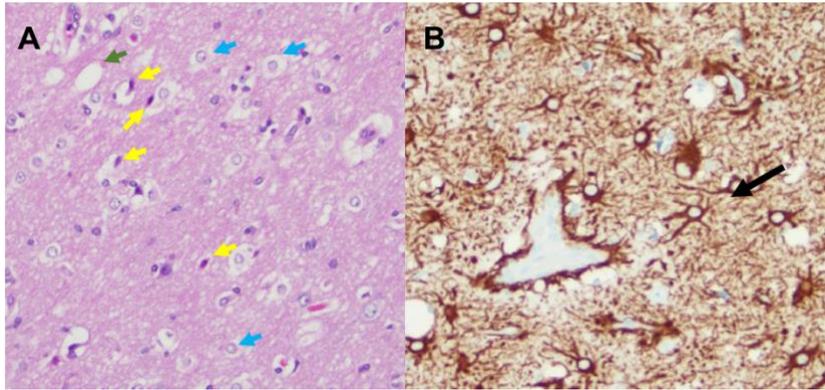


Figura 10b. En las imágenes histológicas de la corteza cerebral con técnica de hematoxilina eosina (A), se observa vacuolización de neuropilo (flechas verdes), vacuolización perineuronal y vacuolización perivascular. Las neuronas muestran signos de isquemia aguda (flechas amarillas) y existe importante astrocitosis (flechas azules). En el estudio inmunohistoquímico (B) con proteína glial fibrilar ácida (GFAP), se observa astrocitos reactivos con citoplasmas amplios y prominentes ampliaciones citoplasmáticas (flecha negra). A-B 200x. Cortesía de la Dra Elena Martínez Sáez, Anatomía patológica, Neuropatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron.

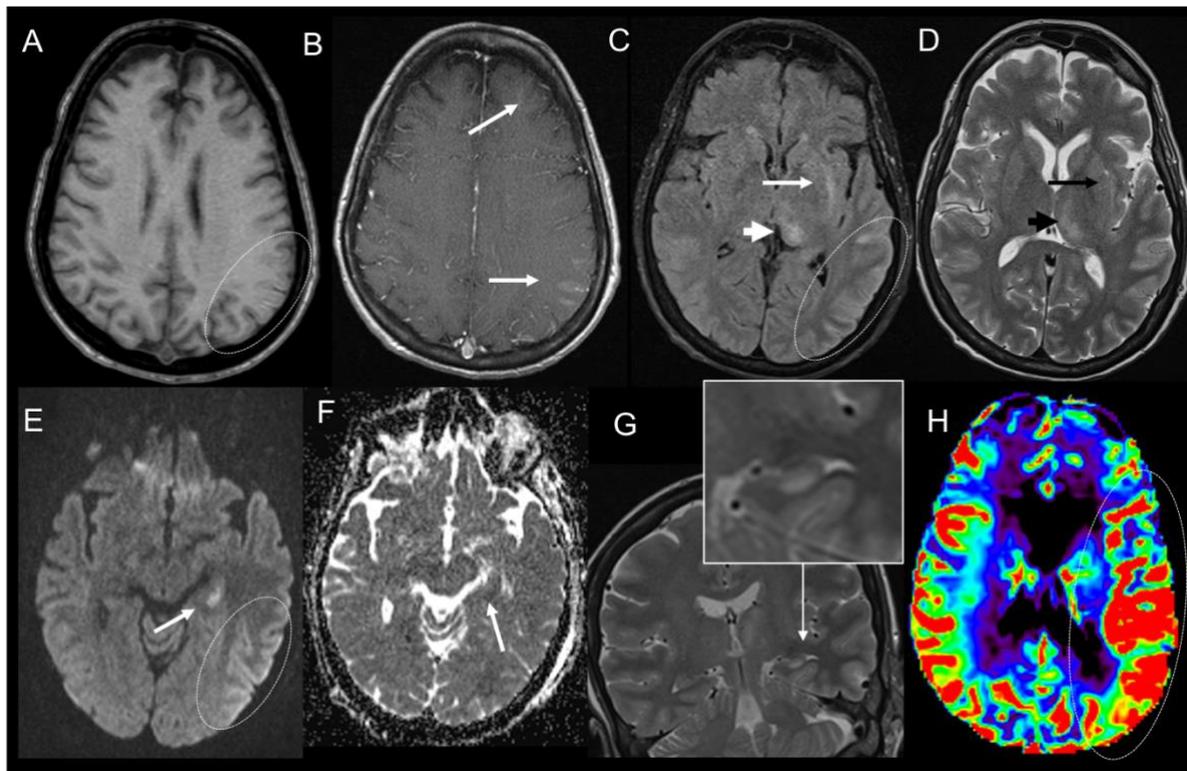


Figura 11. Varón de 58 años con infección sistémica por citomegalovirus. Presenta estado de mal epiléptico superrefractario. Se observa hiperseñal espontánea en T1 sin contraste del córtex parietal izquierdo (A, círculo), compatible con necrosis laminar; realce leptomeníngeo en secuencia T1 poscontraste (B, flechas), relacionado con ruptura de la BHE. El signo del claustró se observa en FLAIR y T2 como un área de hiperseñal lineal (C y D, flecha larga), además presenta hiperseñal en el tálamo izquierdo (C y D, flecha corta) y discreta hiperseñal en FLAIR y DWI del córtex parieto-temporal izquierdo (D y E, Círculo). Restricción en difusión en el hipocampo evidenciada como hiperseñal en DWI (E, flecha) e hiposeñal en ADC (F, flecha). En coronal T2, se observa hiperseñal del hipocampo, ampliado en el recuadro (G, flecha). Finalmente, hiperperfusión hemisférica izquierda observada en el mapa de flujo sanguíneo cerebral usando perfusión con contraste de susceptibilidad dinámica, DSC (H, círculo).

#### 1.8.2.5 Barrera hematoencefálica

La RM es la técnica de imagen más adecuada para evaluar la integridad de la BHE. La ruptura de la BHE es una de las alteraciones fisiopatológicas características más tempranas del EE y puede tener un papel importante en el desarrollo posterior de epilepsia. Esto puede deberse bien por un mecanismo directo de despolarización neuronal con entrada de potasio o bien debido a una cascada de eventos desencadenados por la fuga de proteínas séricas, que inducen la activación glial, alteración del tamponamiento de potasio, liberación de citoquinas proinflamatorias y sinaptogénesis<sup>41,42</sup>. La disfunción de la BHE se puede valorar de forma cuantitativa usando la RM, donde se observa una alteración de la señal en T2 secundario al edema vasogénico, realce en las secuencias potenciadas en T1 por fuga del contraste de gadolinio a través de la BHE y alteración en la señal de DWI como consecuencia del edema citotóxico<sup>29,41,42</sup>. Las áreas de realce anormal con el contraste, parecen coincidir con el foco epileptógeno (Figura 10). La identificación de estas alteraciones en diferentes estructuras cerebrales de forma repetida ha planteado la presencia de “redes epileptógenas” en el EE. Se ha propuesto que en estas redes participe la red piriforme que incluye los bulbos olfativos, la corteza piriforme, el núcleo endopiriforme dorsal y la oliva inferior. La corteza piriforme al tener bajo umbral epileptógeno, es la que inicia las crisis epilépticas en la mayoría de modelos animales. Su conexión con otras estructuras como la amígdala, el hipocampo, tálamo y la corteza entorrinal/perirrinal permite la propagación de la actividad epiléptica<sup>43</sup>.

Teniendo en cuenta los modelos animales, podríamos interpretar que la presencia de realce focal de gadolinio durante un primer episodio de EE en humanos, podría ser un predictor de la disfunción endotelial, debido a una mayor permeabilidad de la BHE. Sin embargo, se requiere realizar más estudios para validarlo como marcador de la epileptogénesis<sup>41,44</sup>.

#### 1.8.2.6 Perfusión por RM

Hay estudios utilizando angiografía intra-arterial en el EE que han demostrado vasodilatación regional durante las crisis epilépticas. El patrón angiográfico que se observa es parecido a la conocida "perfusión de lujo", descrita en áreas de infarto que se vuelven hiperémicas. En el estudio de TC de perfusión crítico del EE, se puede observar una hiperperfusión con un aumento del FSC y VSC, acompañado de una disminución del TTM. La "perfusión de lujo" produce hiperperfusión y dilatación de los vasos arteriales que irrigan la zona, descrita especialmente en la arteria cerebral media del lado afectado<sup>45,46,47</sup>. El mismo fenómeno se ha descrito en el estudio de perfusión con RM, tanto la técnica de perfusión DSC como con la técnica del ASL (Figura 10,11 y 12).

Los estudios disponibles donde se ha valorado la RM de perfusión en EE, han tenido en cuenta cambios relativos en la perfusión cerebral regional del hemisferio epileptógeno en comparación con el hemisferio contralateral<sup>48,49</sup>. Los cambios relativos obtenidos del VSC (VSCr), es una forma simplificada de obtener los mapas corrigiendo problemas generados por la farmacocinética del contraste<sup>50</sup>. Con esto se ha demostrado de forma no invasiva la hemodinámica cerebral durante las crisis prolongadas o investigar patrones individuales de las crisis epilépticas.

En la literatura se ha descrito tanto hiper como hipoperfusión focal del córtex cerebral durante la actividad epiléptica. El estado hiperdinámico producido por las crisis prolongadas se ha demostrado mejor en modelos animales con EE inducidos por pilocarpina, con un aumento significativo en el FSC. La hiperperfusión se observa con frecuencia en el foco epileptógeno, en la corteza retrosplenial y piriforme, amígdala y el hipocampo. Posteriormente hay una disminución paulatina de la perfusión cerebral regional, alrededor de una hora después de terminado el EE<sup>48,51</sup>.

También se ha descrito una correlación entre el FSC y el daño neuronal, posiblemente por inducir una tasa metabólica más alta que conduce a la pérdida neuronal en la fase subaguda y crónica. En un estudio con ratas se observó que el aumento en la perfusión probablemente esté relacionado con la alteración prolongada de la BHE, que permite la liberación de citoquinas proinflamatorias

plasmáticas. Se sospecha que la misma respuesta inflamatoria puede ser la causante de la epileptogénesis y la neurodegeneración. Por lo tanto, se especula que la perfusión-DSC con RM es un biomarcador no invasivo de la inflamación cerebral, capaz de demostrar la disfunción endotelial o una mayor permeabilidad de la BHE<sup>29,41</sup>.

Existen pocos estudios con perfusión con técnica de ASL donde se valore los cambios hemodinámicos relacionados con el EE. En ellos se observa un aumento focal del FSC en la fase crítica y una disminución del FSC en la fase proscritica (Figura 10 y 12). Según algunos datos publicados, las anomalías críticas focales de la perfusión observadas en el ASL pueden ser un buen marcador de lateralización de las crisis epilépticas, con la ventaja que no requiere la administración de medio de contraste intravenoso <sup>52,53,54</sup>.

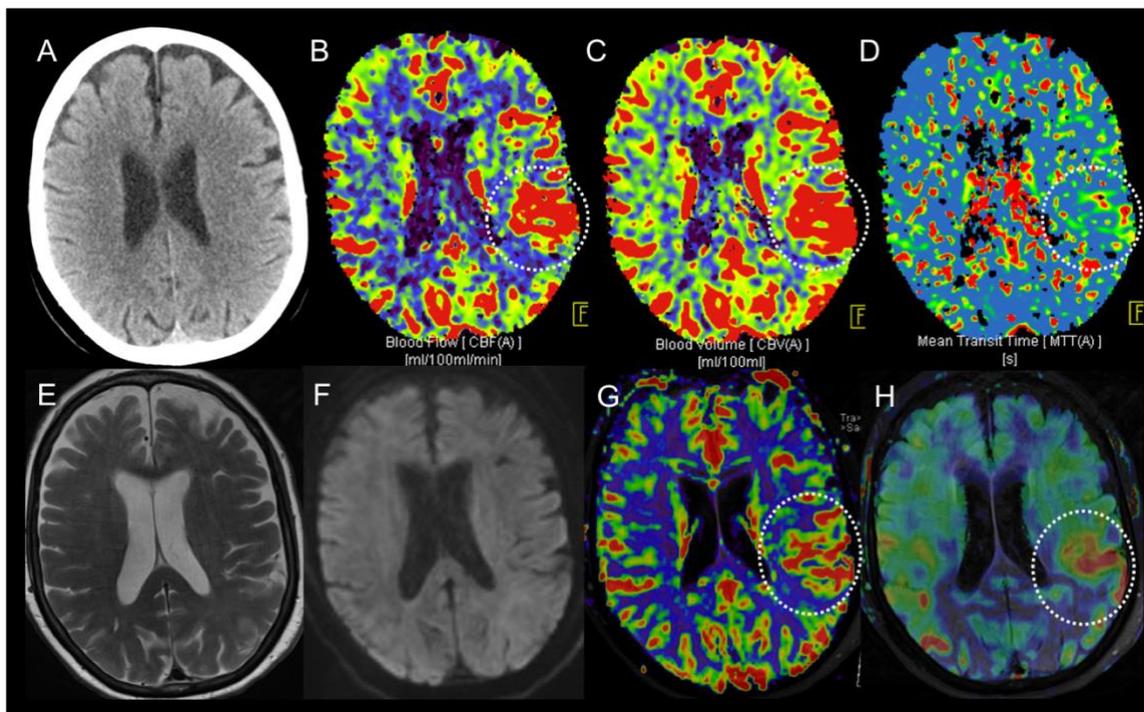


Figura 12. Mujer de 75 años que ingresa a urgencias por afasia. En el estudio TC simple (A) no se observan lesiones, pero se identifican alteraciones en la perfusión cerebral (B-D). En los mapas de flujo (FSC) y volumen sanguíneo cerebral (VSC) se pueden observar hiperperfusión (B y C, círculo), así como prolongación en el mapa de tiempo de transito medio (MTT) (D, círculo). Las alteraciones descritas son sugestivas de un estado de mal epiléptico. En la RM cerebral (E-H) no se identifican alteraciones en el parénquima cerebral en las secuencias T1 (E) ni DWI (F). Persiste hiperperfusión en el VSC realizado con la técnica de contraste de susceptibilidad dinámica, DSC (G, círculo) y aumento del FSC con técnica de marcaje de espines arteriales, ASL (H, círculo).

### 1.8.2.7 Hallazgos a distancia

En algunos pacientes con EE se pueden observar alteraciones de la señal de RM en el cerebelo contralateral. Esta afectación se conoce como “diasquisis cerebelosa cruzada”. Es más probable que este hallazgo se detecte en DWI, RM de perfusión, TC de perfusión, PET-FDG o SPECT. No es específico para el EE, ya que también puede ocurrir en lesiones supratentoriales grandes<sup>55,56</sup>. Este tipo de lesión a distancia son consecuencia de una transmisión excitadora neuronal excesiva a través de las vías cortico-ponto-cerebelosas o cortico-talámico-cerebelosas. Si la transmisión excitatoria persiste, conduce a una pérdida de la función y alteración del metabolismo, lo que induce a depresión neural y, a veces, neurodegeneración del tálamo o del hemisferio cerebeloso contralateral. La reversibilidad de las lesiones se ha relacionado con la mayor gravedad y duración del EE<sup>57</sup> (Figura 13a).

La duración de las crisis epilépticas de más de 120 minutos aumenta la probabilidad de inducir anomalías en el núcleo pulvinar del tálamo, cerebelo y córtex. La mayoría revierten entre 2 y 45 días después de la resolución del evento. Aproximadamente, el 80% de los pacientes regresan completamente a su estado neurológico inicial, mientras que el 20%, tienen una recuperación parcial<sup>32</sup>.

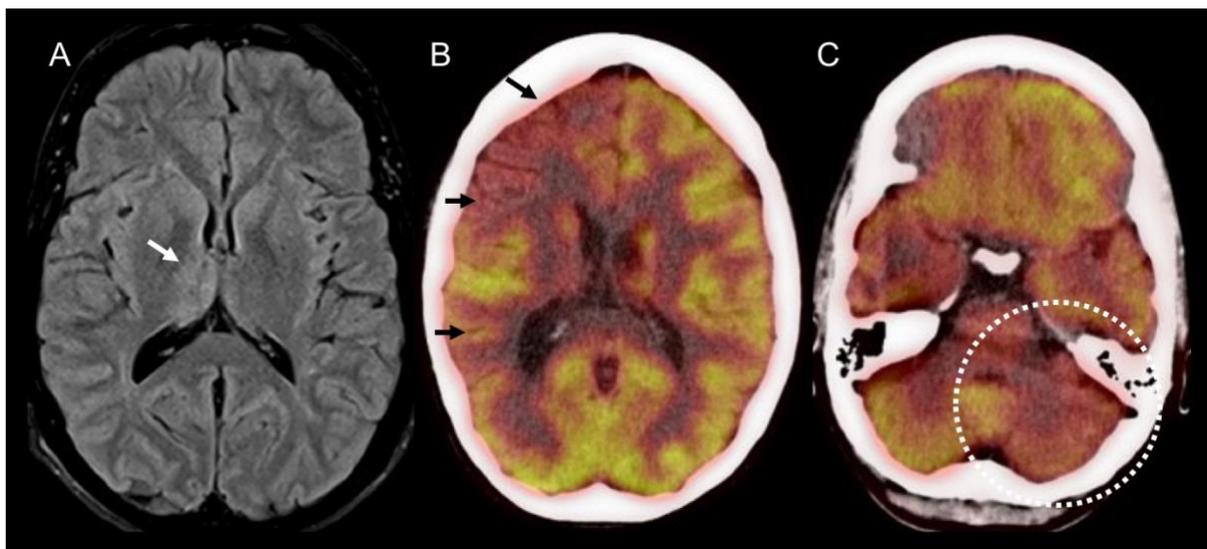


Figura 13a. Mujer de 40 años con antecedente de epilepsia focal temporal. Presenta disminución del nivel de conciencia y hemiplejía izquierda. En la secuencia FLAIR de la RM, se observa hiperseñal talámica derecha (A, flecha). En la tomografía computarizada por emisión de positrones con <sup>18</sup> Fluor-Desoxi-Glucosa (PET-FDG), se observa absorción reducida de FDG en región frontal, temporal y parietal derechas (B, flechas), así como en el cerebelo contralateral (C, círculo). Hallazgos compatibles con diasquisis cerebelosa cruzada, en paciente con parálisis de Todd. Imágenes de PET-FDG, cortesía del Dr. Carles Lorenzo i Bosquets,

### 1.8.2.8 Hallazgos poscríticos

Después del EE focal, se produce una disfunción poscrítica transitoria en las áreas epileptogénicas que suelen resolverse dentro de las primeras 24 horas, aunque se ha informado una duración de hasta 30 días<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes con EE se someten a un examen de neuroimagen cuando se han recuperado de los síntomas críticos y su estado clínico ha vuelto a la situación inicial. Sin embargo, un porcentaje relevante de pacientes puede mostrar síntomas poscríticos que podrían diagnosticarse erróneamente como episodios similares a un ictus isquémico. Se ha descrito una relación entre áreas hipoperfundidas del cerebro y la presencia de déficit neurológicos poscríticos transitorios, conocidos como fenómenos Todd<sup>58</sup>. (Figura 13a). Estos fenómenos no se limitan a la función motora y puede involucrar cualquiera de las áreas elocuentes del cerebro. La hipoperfusión se observa con disminución en el VSC y FSC con relativa preservación del TTM, en una distribución que no corresponde con territorios de arterias cerebrales y tiende a preservar los ganglios basales (Figura 13b). En ocasiones se puede observar hipoperfusión de todo el hemisferio cerebral<sup>58,59</sup>.

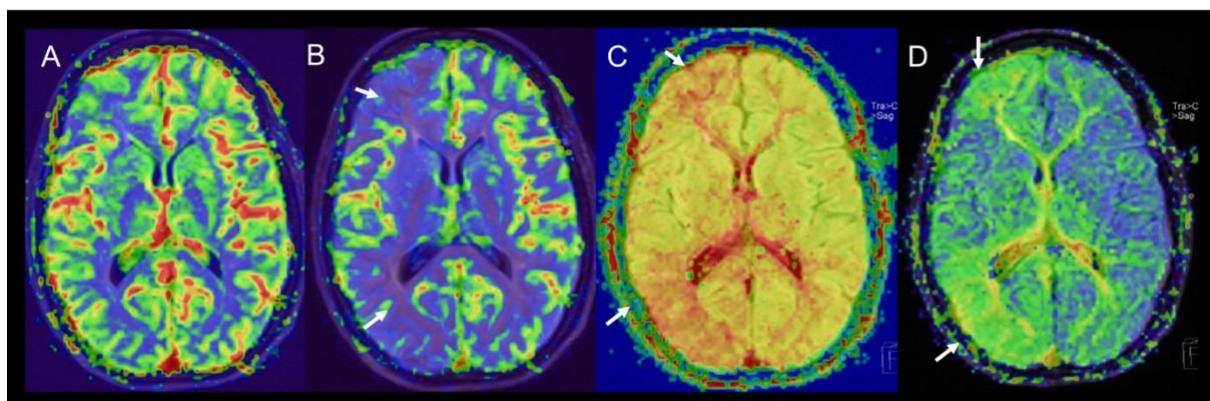


Figura 13b. Paciente con hemiparesia izquierda poscrítica (parálisis de Todd). En el estudio de perfusión con RM, se observa, perfusión normal en el mapa de VSC (A), hipoperfusión del hemisferio derecho en el mapa de FSC (B, flechas) y prolongación de los tiempos en TTP (C, flechas) y TTM (D, flechas).

### 1.8.2.9 Consecuencias a largo plazo

Según los estudios animales, el incremento temprano en la perfusión cerebral asociados al EE predicen el desarrollo de esclerosis temporal mesial (ETM). Se especula que los pacientes con hiperperfusión son aquellos que desarrollan mayor

respuesta inflamatoria cerebral y, probablemente, favorecen la neurodegeneración<sup>29,41</sup>.

Numerosos autores describen que la presencia de lesiones transitorias del parénquima cerebral en la RM aumenta la probabilidad de desarrollar atrofia cortical o subcortical tras el EE. En algunos estudios se ha observado que la atrofia del lóbulo temporal y la esclerosis del hipocampo ocurre aproximadamente 6 meses después del EE con un rango de 6 a 58 semanas. La pérdida del volumen talámico también se ha descrito durante el seguimiento<sup>46,60</sup>(Figura 14). Igualmente, se ha descrito que en los pacientes con EE y en especial en los superrefractarios, se producen cambios globales en la estructura cerebral con atrofia cerebral difusa. Estos hallazgos enfatizan la hipótesis que la actividad epiléptica prolongada conduce a la muerte neuronal y, por lo tanto, un diagnóstico precoz del EE es fundamental no sólo para reducir la mortalidad sino para evitar consecuencias neurológicas a largo plazo <sup>15</sup>.

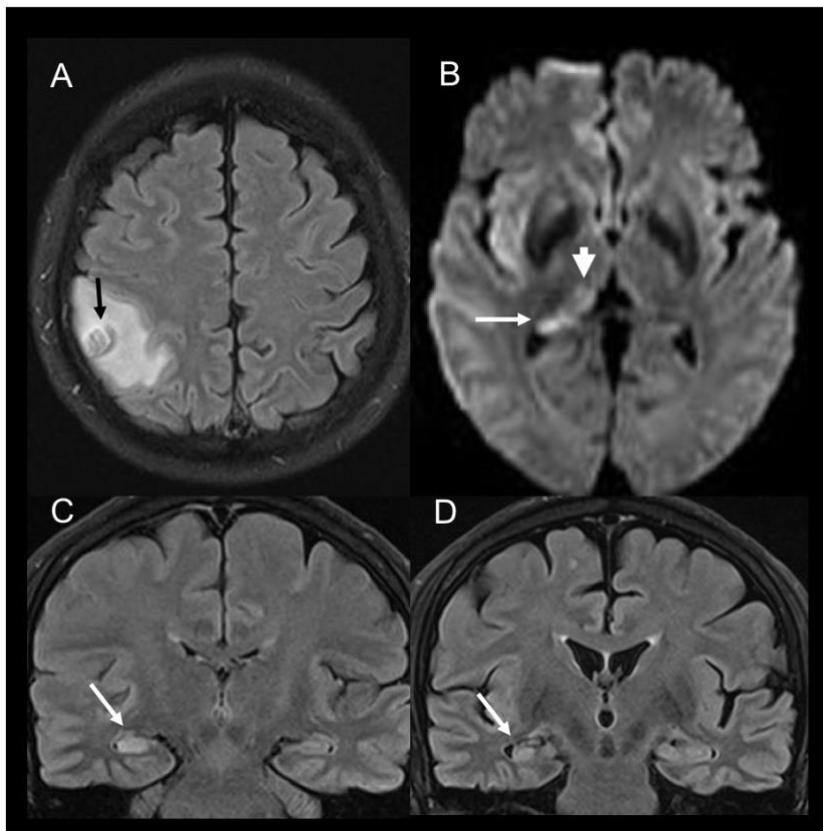


Figura 14. Varón de 54 años con nódulo metastásico en el lóbulo parietal derecho rodeado de edema vasogénico en FLAIR (A, flecha). En DWI (B) se observa restricción en el tálamo derecho (flecha corta) y en la cola del hipocampo homolateral (flecha larga). En las imágenes coronales en FLAIR (C y D) se observa hipersignal del hipocampo derecho (C, Flecha), y en el estudio control, dos meses después, se observa pérdida del tamaño del mismo hipocampo (D, flecha).

### 1.8.3 PET-FDG y el SPECT crítico

En ocasiones cuando el diagnóstico clínico y EEG del EE no es definitivo, y los estudios de TC y RM de perfusión no son concluyentes, se puede optar por otras herramientas de neuroimagen que utilizan trazadores marcados con isótopos radiactivos.

En estudios de PET-FDG críticos se puede observar áreas de hipermetabolismo en el córtex afectado. En el periodo intercrítico las áreas implicadas en la generación de crisis pueden mostrarse como normo o hipometabólicas <sup>61,62</sup> (Figuras 13a y 15). Además de mostrar un área de hipometabolismo focal implicada en la generación de las crisis, se pueden observar otras áreas de hipometabolismo a distancia, homo o contralateral, corticales o subcorticales, que en la mayoría de ocasiones reflejan la relación funcional que guarda el foco epiléptico con el resto de estructuras cerebrales<sup>63</sup>.

El SPECT-crítico es una técnica capaz de determinar los cambios de la perfusión cerebral que se producen durante una crisis epiléptica, lo cual permite la visualización y la determinación de las áreas cerebrales que están implicadas tanto en la generación como en su propagación<sup>64,65</sup>. Esta técnica parece ser útil para detectar hiperperfusión en pacientes con EE, en especial los EE no convulsivos, <sup>21,66,67</sup>. La aplicación más sensible y específica del SPECT en el diagnóstico de epilepsia es el SISCOM acrónimo de "subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI" que se obtiene restando el SPECT intercrítico del crítico con correjistro de RM estructural. El correjistro consiste en la superposición de la imagen sustraída del SPECT sobre la imagen estructural de RM, con lo que se mejora la resolución espacial y anatómica del SPECT.

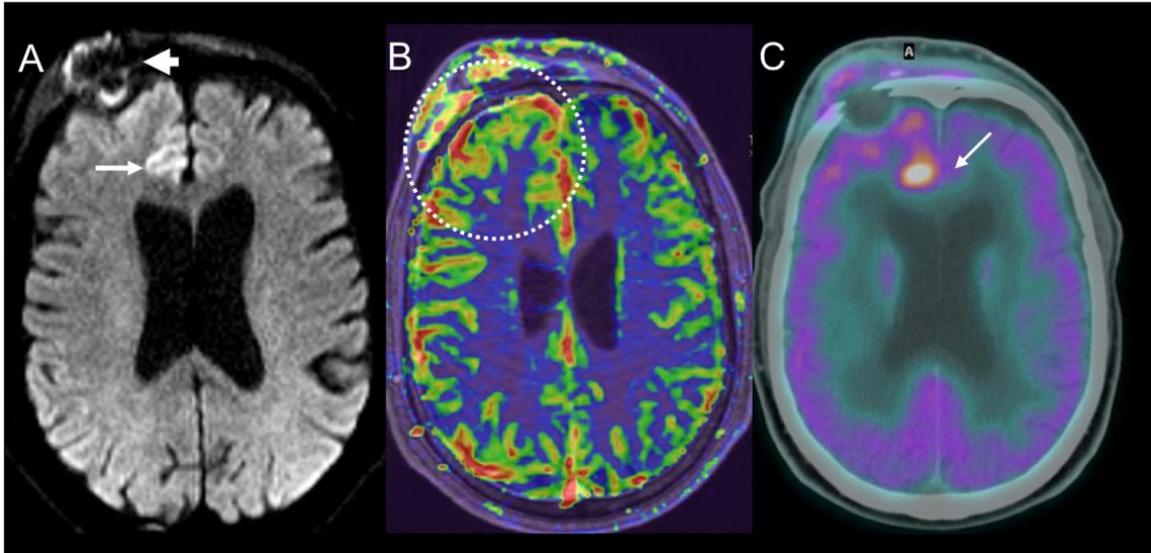


Figura 15. Varón de 64 años con deterioro brusco del nivel de consciencia. En la DWI (A) se observa una tumoración metastásica ósea frontal derecha (flecha corta) y restricción cortical frontal parasagital homolateral (flecha larga). En el estudio de perfusión con RM se identificó hiperperfusión lobar frontal derecha (B, círculo). En la tomografía computarizada por emisión de positrones con 18 Fluor-Desoxi-Glucosa (PET-FDG) se observó aumento en la captación de FDG que coincide con la zona de restricción en DWI (C, flecha). Posteriormente, en el EEG se confirmó que el paciente estaba en un EE focal no convulsivo. Cortesía del Dr. Carles Lorenzo i Bosquets.

### 1.9. Tratamiento del EE

El tratamiento se centra básicamente en la corrección de los umbrales convulsivos (por ejemplo, hiperglucemia o fiebre) o la causa (por ejemplo, drenaje intracraneal hemorragia). Los fármacos antiepilépticos se aplican en un esquema progresivo adaptado a cada centro. En general, los protocolos que se utilizan en todo el mundo suelen empezar con benzodiazepinas, seguidas de la infusión de fármacos antiepilépticos y terminan en un coma inducido cuando la afección lo requiere. En el EE y después de la recuperación, es posible que se necesiten exámenes adicionales de TC o RM para detectar complicaciones intracraneales.

## 2. HIPÓTESIS

La RM puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con EE. Las alteraciones que pueden aparecer en las secuencias potenciadas en T2, FLAIR, DWI y perfusión podrían ayudar a proporcionar información acerca de la localización foco epileptógeno y a comprender mejor el proceso de la epileptogénesis. La identificación de alteraciones agudas en la RM relacionada con el EE, podrían servir de factor pronóstico en estos pacientes.

### 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo principal

Estudiar y conocer la frecuencia y características de los cambios en las imágenes de RM cerebral relacionados con el EE, así como establecer una relación con la clínica y las alteraciones en el EEG.

### 3.2 Objetivos secundarios

- Identificar las características en las imágenes de DWI, T2 y FLAIR relacionadas con el EE y determinar factores asociados que favorezcan su aparición.
- Determinar si existen patrones de alteraciones de la perfusión por RM que sean de utilidad para el diagnóstico del EE.
- Estudiar las secuelas radiológicas y el pronóstico tras la resolución de un EE.
- Establecer predictores de complicaciones y efectos a largo plazo.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 4.1 Diseño del estudio

Esta tesis está compuesta por 2 estudios los cuales evalúan, de forma retrospectiva transversal (Estudio I, anexo 1) y prospectiva longitudinal (Estudio II), las alteraciones encontradas en las imágenes de RM en pacientes con diagnóstico de EE.

Los dos estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica y la Comisión de Proyectos del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, España.

#### 4.2 Población a estudio

Los pacientes fueron obtenidos de un registro prospectivo de casos de EE, del Hospital Universitario Vall d'Hebron, entre 1 de marzo 2011 hasta el 8 de mayo de 2019. En el Estudio I, se seleccionaron retrospectivamente aquellos pacientes a los que se les había realizado una RM en las primeras 240 horas, entre el 1 de marzo 2011 y 2017. En el estudio II, se analizó de forma prospectiva los pacientes con EE a los cuales se les realizó una RM en las primeras 240 horas entre el 1 de julio de 2017 hasta mayo 2019.

El diagnóstico final de EE se realizó de acuerdo con la semiología clínica y criterios EEG (criterios de Salzburgo)<sup>68</sup>. Para la clasificación semiológica del EE se siguió la última clasificación propuesta por la ILAE<sup>1</sup>; para ello los EE diagnosticados antes de 2015 se reevaluaron para adaptarlos a los nuevos subtipos. Siguiendo esta clasificación, los EE con síntomas motores prominentes incluían el EE convulsivo generalizado (GCSE), EE mioclónicos o focales motores. Los episodios sin síntomas motores prominentes incluían el EE no convulsivo (NCSE) en coma o sutil, y el EE focal sin o con alteración del nivel de consciencia. También se clasificaron según la etiología en EE sintomáticos agudos, sintomáticos remotos y de etiología desconocida.

Se recogieron datos de las características demográficas, hallazgos clínicos según la historia clínica y el registro EEG. Se estableció el estado funcional antes del episodio de EE y al alta hospitalaria usando la Escala de Rankin Modificada (mRS) (Anexo 2).

La gravedad del EE fue medida mediante la escala clínica pronóstica mSTESS (por siglas en inglés, Modified Status Epilepticus Severity Score) (anexo 3), calculada por cada paciente en el momento de la admisión<sup>69</sup>. Para el estudio prospectivo (Estudio II) se agregó la valoración a las 24 horas del inicio del EE mediante la escala Epidemiology based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE) (Anexo 4).

El EE refractario se estableció cuando las crisis epilépticas persistieron a pesar del uso de al menos dos fármacos antiepilépticos en dosis terapéuticas.

La duración del EE se determinó clínicamente o mediante EEG. El inicio del EE se consideró como el momento en el que comenzaron los síntomas o la última vez que se observó que el paciente estaba asintomático. La finalización de las crisis se estableció en función del momento en que cedieron las crisis clínicas o en el que la monitorización EEG registró la supresión de la actividad crítica en los EE no convulsivos. También se determinó el intervalo de tiempo desde el inicio del EE hasta la realización del estudio de RM.

Con respecto al pronóstico en el momento del alta hospitalaria, se categorizaron los pacientes en tres grupos: retorno al estado inicial, nueva discapacidad (definida como el desarrollo de un nuevo deterioro neurológico y un aumento en la puntuación mRS) y muerte. Los dos últimos se consideraron resultados desfavorables.

Se realizó un análisis para determinar qué características clínicas se asociaron de forma independiente con los hallazgos de la RM y para buscar relaciones entre las características de la RM y el estado funcional en el momento del alta hospitalaria.

Los pacientes incluidos en el Estudio II tuvieron una RM de seguimiento que se realizó entre los 3 y los 18 meses después de finalizar el EE.

### 4.3 Protocolo neurorradiológico

#### 4.3.1 Estudio I (retrospectivo transversal)

Las imágenes se obtuvieron en una RM de 1.5T con una bobina de 12 canales, de acuerdo con un protocolo estandarizado para pacientes con EE que incluía:

secuencias axiales y coronales potenciadas en T2, 2D FLAIR y secuencias transversales de DWI. Los mapas de Coeficiente Aparente de Difusión (Apparent Diffusion Coefficient, ADC), se obtuvieron utilizando gradientes de difusión (*b*) de 0, 500 y 1000 s/mm<sup>2</sup> a lo largo de los tres ejes ortogonales de los mapas de difusión (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros de RM 1,5T usados para protocolo de EE

Secuencias 1.5T	2D FLAIR	T2WI	DWI
Intensidad del campo	1,5 T	1,5T	1,5T
TR (ms)	8500	4000	8200
TE (ms)	92	91	102
TI (ms)	2439	-	-
Angulo de inclinación (°)	150	150	-
Tamaño del voxel (mm)	1x0.9x1	0.8x0.6x3	1.2x1.2x3
Número de Cortes	36	46	46
Gap entre cortes (mm)	0.4	0	0
Adquisición, tiempo (min: seg)	3:43	3:35	3:18
Promedios	1	2	3

Siglas en inglés, DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, T2W fluid-attenuated inversion recovery; T2WI, T2-weighted imaging; TE, echo time; TI, inversion time; TR, repetition time.

#### 4.3.2 Estudio II (prospectivo longitudinal)

Para este estudio, se incluyeron pacientes con imágenes obtenidas tanto en RM de 1,5T como de 3,0T. Para el equipo de 1,5T se utilizó una bobina de 12 canales; y para el equipo de 3,0T, bobinas de 12 y 32 canales de acuerdo a su disponibilidad y características del paciente (dependiendo del volumen craneal). Las imágenes se realizaron mediante un protocolo estandarizado para pacientes con EE que incluía:

imagen volumétrica, 3D potenciada en T1 denominada en inglés, Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Recalled Echo (MPRAGE (T1-MPGRE)), cuyas reconstrucciones en los planos axial y coronal fueron obtenidas teniendo en cuenta la orientación del hipocampo. Se obtuvieron secuencias transversales y coronales obtenidas en 2D FLAIR, así como secuencias transversales de DWI, los mapas de ADC, se obtuvieron utilizando  $b$  de 0, 500 y 1000 s/mm<sup>2</sup> (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros de RM en 3,0T y 1,5T en el protocolo de EE.

Secuencias	3D T1 MPRAGE		2D FLAIR		T2 WI		DWI		DSC-PWI	
	1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T
Intensidad del campo										
TR (ms)	1,980	2,300	8,500	9,000	4,000	6,100	8,200	6,900	1,520	1,450
TE (ms)	3.09	2.98	92	93	91	81	102	70/103	32	45
TI (ms)	–	–	2,439	2,500	–	–	–	–	–	–
Ángulo de inclinación (°)	15	9	150	120	150	120	–	–	90	90
Tamaño del vóxel (mm)	1X 0.8 X 1	1 X 1 X 1	1 X 0.9 X 1	0.9 X 0.9 X 3	0.8 X 0.6 X 3	0.5 X 0.4 X 3	1.2 X 1.2 X 3	1.7 X 1.7 X 3	1.8 X 1.8 X 5	1.8 X 1.8 X 5
Numero corte	176	176	36	46	46	46	46	46	19	13
Gap entre corte (mm)	–	–	0.4	0	0	0	0	0	1.5	1.5
Adquisición, tiempo.min: seg	4:37	5:03	3:43	3:56	3:46	3:35	3:18	3:08	1:22	1:30
Promedios	1	1	1	1	3	2	3	1	50	60

Siglas en inglés, DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, T2W fluid-attenuated inversion recovery; MPRAGE, magnetization-prepared rapid gradient-echo; T2WI, T2-weighted imaging; TE, echo time; TI, inversion time; TR, repetition time.

Cuando las condiciones clínicas fueron favorables, es decir que los signos vitales del paciente eran estables, paciente colaborador y con función renal adecuada, se administró medio de contraste para la obtención de perfusión mediante DSC, (Tabla 2). El quelato de gadolinio a 0.1 mmol/kg se administró de forma intravenosa y mediante un inyector eléctrico. Las imágenes obtenidas fueron procesadas de manera inmediata con el programa Olea (Olea Medical, France) para obtener mapas

de VSCr. La evaluación de los cambios dinámicos en la perfusión DSC se realizó mediante un análisis visual. Definimos la hiperperfusión relacionada con el EE cuando existe un aumento de la señal focal en los mapas de VSCr en comparación con el hemisferio cerebral contralateral. La hiperperfusión no se consideró relacionada con el EE ante la presencia de lesiones subyacentes que se asociaban con un aumento en la perfusión cerebral, como glioblastomas.

Cuando obtuvo una RM de seguimiento en los pacientes del Estudio II, se realizó con el mismo protocolo utilizado en la RM inicial, con la excepción de la administración de contraste intravenoso.

#### 4.4 Valoración de las imágenes

En ambos estudios, Estudio I y Estudio II, las imágenes fueron revisadas visualmente por un neurorradiólogo experimentado con 15 años de experiencia (S.S.). La valoración se hizo de forma “ciega” a la información clínica de los pacientes con excepción del diagnóstico de EE. Para el Estudio I, la valoración se hizo revisando retrospectivamente las imágenes obtenidas previamente. Para el Estudio II, la valoración se realizó inmediatamente después de la adquisición de las imágenes de cada caso.

En los estudios de RM se evaluaron cambios estructurales y de la señal en las diferentes imágenes obtenidas en secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y DWI. Específicamente se evaluó la presencia de áreas de restricción en DWI confirmada con los mapas de ADC. También se evaluaron zonas de hiperintensidad en T2 y FLAIR con especial atención en aquellas regiones del cerebro susceptibles de sufrir cambios en RM asociados al EE. Las alteraciones se clasificaron de la siguiente manera: 1) aumento de la intensidad de la señal cortical con o sin engrosamiento y pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca; 2) aumento de la señal del núcleo pulvinar del tálamo; 3) aumento de la señal y engrosamiento del hipocampo; y 4) aumento de la señal de intensidad en las regiones del claustrum/peri-insulares. Las hiperseñales observadas en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, así como las áreas de restricción en la DWI, del cerebelo

contralateral fueron consideradas como un fenómeno de diasquisis cerebelosa cruzada relacionada, con crisis epilépticas prolongadas.

En el Estudio II se valoraron visualmente las RM de seguimiento que pudieron realizarse. Cada exploración de seguimiento se analizó y comparó con las alteraciones de la señal encontradas en el estudio inicial. Se puso especial atención en la valoración de cambios de la señal y volumen de los hipocampos, con el interés de identificar signos de ETM.

#### 4.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años que fueron diagnosticados de EE de inicio focal en nuestro centro, acorde con los criterios clínicos y/o EEG (criterios de Salzburg)<sup>68</sup>.
- Pacientes con estudios de RM cerebral realizadas durante las primeras 240 horas desde el inicio del EE.

#### 4.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes a quienes no se les pudo realizar una RM durante o inmediatamente después del episodio de EE debido a contraindicaciones directas con la RM, como portadores de marcapasos, implantes metálicos y válvulas protésicas no compatibles con RM.
- Pacientes a quienes no se les pudo realizar una RM durante o inmediatamente después del episodio de EE debido a la no disponibilidad de sala de RM.
- Pacientes en estado grave tratados en unidad de cuidados intensivos (p. ej., pacientes cardíacos, trauma, quirúrgicos, neurológicos) que no pudieron ser trasladados a la sala de RM.
- Pacientes con pobre calidad diagnóstica de las imágenes obtenidas en RM o con protocolos incompletos.
- Pacientes claustrofóbicos o no colaboradores.

- Pacientes con presencia de edema citotóxico en el córtex o región gangliobasal que pudieran inducir a confusión en la interpretación de la RM en EE, como en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica aguda e infartos cerebrales agudos, subagudos o crónicos extensos, que afectasen más de 2/3 de un territorio vascular.
- Pacientes con pérdida de volumen cerebral fueron excluidos para evitar errores de interpretación en los estudios de seguimiento que incluían lesiones traumáticas y/o hematomas crónicos que condicionaran una pérdida de volumen mayor de 1/3 del lóbulo afectado e intervenciones quirúrgicas cerebrales con resección parenquimatosa.

#### 4.4.3 Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas y las comparaciones se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics, versión 22.0. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias (porcentajes) y las variables continuas como la media  $\pm$  desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (IQR), según corresponda.

Las curvas de Característica Operativa del Receptor (ROC) se configuraron para calcular el punto de corte para la duración del EE, con la mejor sensibilidad y especificidad en la predicción de anomalías en la RM. El punto de corte óptimo se obtuvo utilizando el valor máximo del índice de Youden (Youden=sensibilidad + especificidad –1)

Para el Estudio I, la significación estadística para las diferencias intergrupales se evaluó mediante el test exacto de chi-cuadrado de Pearson o de Fisher para las variables categóricas, y la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Las variables que se encontraron asociadas con cambios en la RM y un resultado desfavorable en el análisis bivariado se ingresaron en modelos de regresión logística múltiple escalonada hacia adelante para identificar factores asociados independientemente con DWI restringida, presencia de hiperintensidades T2 y

resultado desfavorable al alta. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Para el Estudio II, el supuesto de normalidad para las variables cuantitativas se verificó con el uso de gráficos cuantiles-cuantiles (Q-Q). La significación estadística en las comparaciones de anomalías en la RM en pacientes con pronóstico desfavorable y desarrollo de EMT, se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para variables categóricas, la prueba t de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas sin distribución normal.

Las variables en el análisis univariable asociadas con un valor de  $p < 0,1$  se ingresaron en múltiples modelos de regresión logística para identificar factores asociados de forma independiente con anomalías en la RM inicial relacionadas con EE y ETM en la RM de seguimiento. Debido al pequeño tamaño de la muestra de seguimiento, los resultados de este último modelo de regresión se consideraron exploratorios. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## 5. RESULTADOS

Desde febrero 2011 hasta mayo 2019, ingresaron 537 pacientes con diagnóstico de EE.

Solo cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para ambos estudios el 22% de los casos (n=120). Se incluyeron 60 pacientes en el estudio retrospectivo (Estudio I, figura 16) y 60 pacientes en el prospectivo (Estudio II, figura 17).

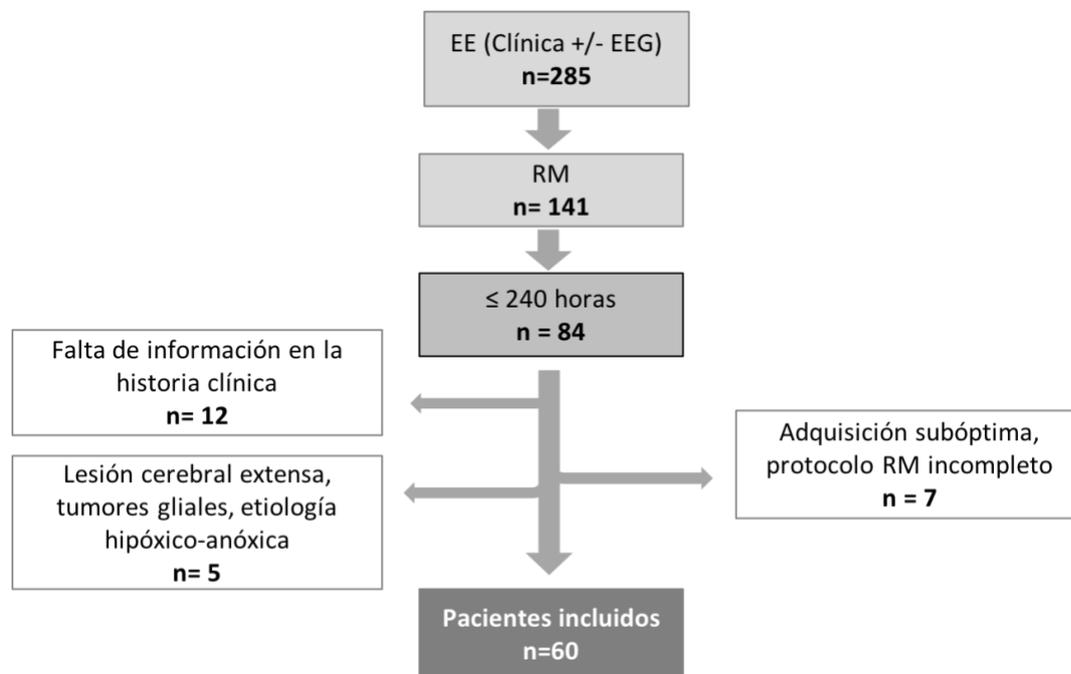


Figura 16. Diagrama de reclutamiento de pacientes para el estudio retrospectivo (Estudio I). EEG, electroencefalografía; RM, resonancia magnética; EE, estado de mal epiléptico.

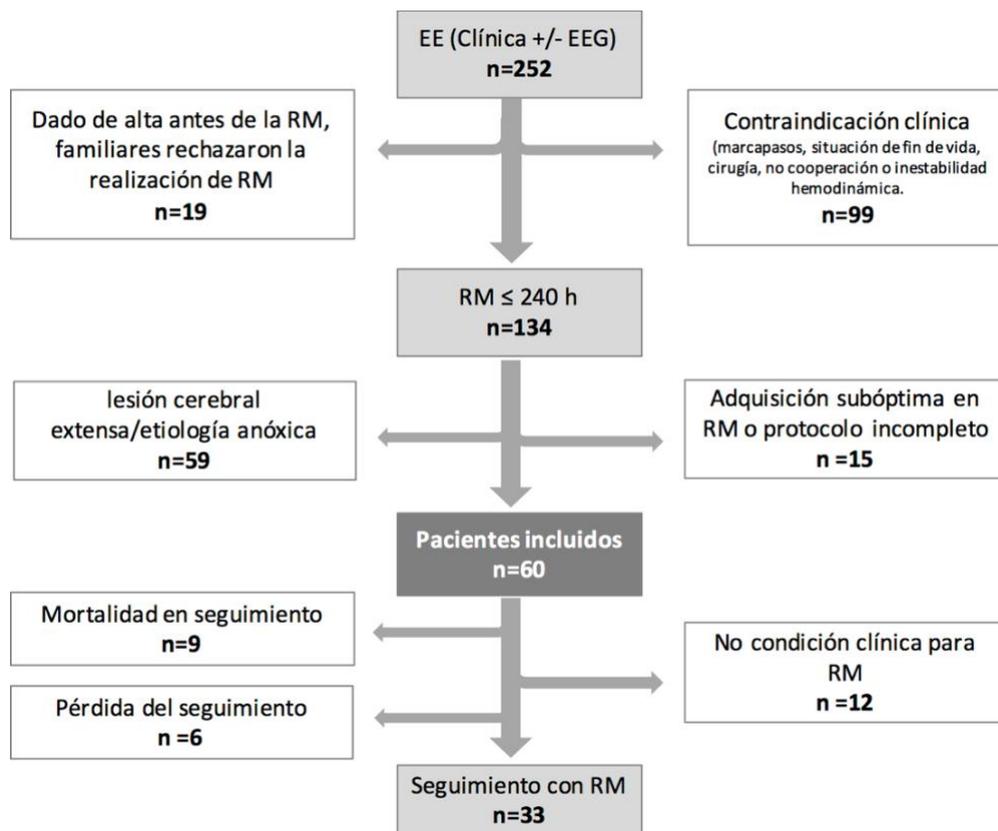


Figura 17. Diagrama de reclutamiento de pacientes para el estudio prospectivo (Estudio II). EEG, electroencefalografía; RM, resonancia magnética; EE, estado de mal epiléptico; h, horas.

A continuación, se expone un resumen de los resultados sobre el análisis del Estudio I y sobre el Estudio II.

### 5.1 Estudio I (retrospectivo transversal)

Respecto a las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el Estudio I (60 pacientes) observamos una media de edad de 57,5 años (SD 18.5) y un 50% (n=30) de mujeres. La mediana de duración del EE fue de 51,5 horas (IQR 22.2-93) y la mediana del tiempo de intervalo desde el inicio del EE hasta el examen de RM fue 86,5 horas (IQR 42,3-145,3). La RM se realizó durante el EE en 38,3% (n=23) de pacientes. El 38.3% tenían epilepsia previamente. Con respecto a la etiología del EE, el 56,7% (n=34) fueron sintomáticos agudos, el 21,7% (n=13) sintomáticos remotos y el 11,7% (n=7) sintomáticos progresivos, con el resto de

causa desconocida 10% (n=6). La causa más frecuente fue vascular (33,3%) seguida por la tumoral (16,6%). Con respecto a los hallazgos en el EEG, 28,3% (n=17) tenían actividad crítica con descargas LPDs. El resto de datos clínicos y demográficos se encuentran en las tablas 6 y 8.

Tabla 6. Relación entre las características clínicas y restricción en la difusión.

	TOTAL	Restricción DWI	No restricción DWI	Valor p	T2WI cambios	T2WI No cambios	Valor p
N	60	25 (41.7%)	35 (58.3%)	–	38 (63.3%)	22 (36.7%)	–
Sexo (mujer), n (%)	30	17 (68%)	13 (37.1%)	0.02	22 (57.9%)	8 (36.4%)	0.18
Edad (años), DE	57.5 (18.5)	55.4 (14.8)	59.0 (17.6)	0.78	59.0 (16.9)	54.8 (21.1)	0.40
Epilepsia previa	23 (38.3%)	9 (36.0%)	14 (40.0%)	0.18	13 (34.2%)	10 (45.5%)	0.16
Causa potencial mortal, n (%)	21 (35%)	13 (52%)	8 (22.9%)	0.02	18 (47.4%)	3 (13.6%)	<0.01
Nivel de conciencia (vigil-somnoliento/estupor-coma)	43/17 (61.7/28.3%)	15/10 (60/40%)	28/7 (80/20%)	0.09	23/15 (60.5/39.5%)	20/2 (91.9/9.1%)	0.01
Duración EE (media, horas), (IQR)	51.46 (22.2-93)	67.5 (33-113)	40 (12.5-84)	0.12	53.62 (30.1-86)	51.2 (27.8-92)	0.65
Duración >24 horas	41 (68.3%)	21 (84%)	20 (57.1%)	0.04	28 (73.7%)	10 (52.6%)	0.242
STESS score (mediana)	2 (IQR 1-3)	3 (IQR 2-3)	2 (IQR 1-3)	0.04	3 (IQR 2-4)	2 (IQR 1-3)	<0.01
Peor mRS al alta	27 (45%)	17 (68%)	10 (28.6%)	<0.01	21 (55.3%)	6 (27.3%)	0.07
LPDs, n (%)	17 (28.3)	9 (36.0)	8 (22.9%)	0.27	14 (36.8%)	3 (13.6%)	0.05

DWI, diffusion-weighted imaging; DE, desviación standard; EE, estado de mal epiléptico; IQR, rango intercuartil; STESS, Status Epilepticus Severity Score; UCI, unidad de cuidado intensivo; LPDs, descargas lateralizadas periódicas; mRS, modified Rankin Scale,

### 5.1.1 Hallazgos en la RM

El análisis de las RM mostró que el 41,7% de pacientes (n=25) tenían alteraciones en DWI, el 63,3% (n=38) tenían hiperintensidades en T2 y el 40% (n=24) presentaban alteraciones en ambas secuencias. Las regiones anatómicas más afectadas en DWI fueron la amígdala-hipocampo homolateral con afectación del 44% (n=11), mientras en T2 se observó mayor afectación del córtex extratemporal, 55,3% (n=21) que en la zona de la amígdala-hipocampo donde la afectación fue del 28,9% (n=11) (Tabla 7).

	T2 (n=38) (63.3%)	DWI (n=25) (41.7%)
Córtex extratemporal	21 (55.3%)	10 (40%)
Hipocampo-amígdala	11 (28.9%)	11 (44%)
Lóbulo temporal-lateral	10 (26.3%)	8 (32%)
Ínsula	6 (15.8%)	8 (32%)
Tálamo (núcleo pulvinar)	4 (10.5%)	6 (24%)

Las alteraciones en secuencias T2 estuvieron más relacionadas con pacientes con marcada disminución del nivel de conciencia (39.5% vs 9.1%,  $p=0.01$ ), con una causa potencialmente fatal (47.4% vs 13.6%,  $p<0.01$ ) y una presentación más grave (STESS 3 [IQR 2-4] vs 2 [IQR] 1-3),  $p<0.01$ ). También se asociaron a la presencia de LPDs en el EEG (36.8% vs 13.6%,  $p=0.05$ ).

Con respecto al tiempo que se tardó la realización de la RM con respecto al inicio del EE, se encontró que había más probabilidad de observar cambios relacionados con el EE en aquellos estudios que se realizaron con mayor rapidez tras el inicio del EE (73.3 horas vs 128.4 horas,  $p<0.01$ ) (Figure 18). El mejor punto de corte para detectar anomalías en la RM en estos pacientes fue dentro de las primeras 84 horas después del inicio del episodio que después de este tiempo (86,2% vs 41,9%,  $p<0,01$ ) (Figura 19).

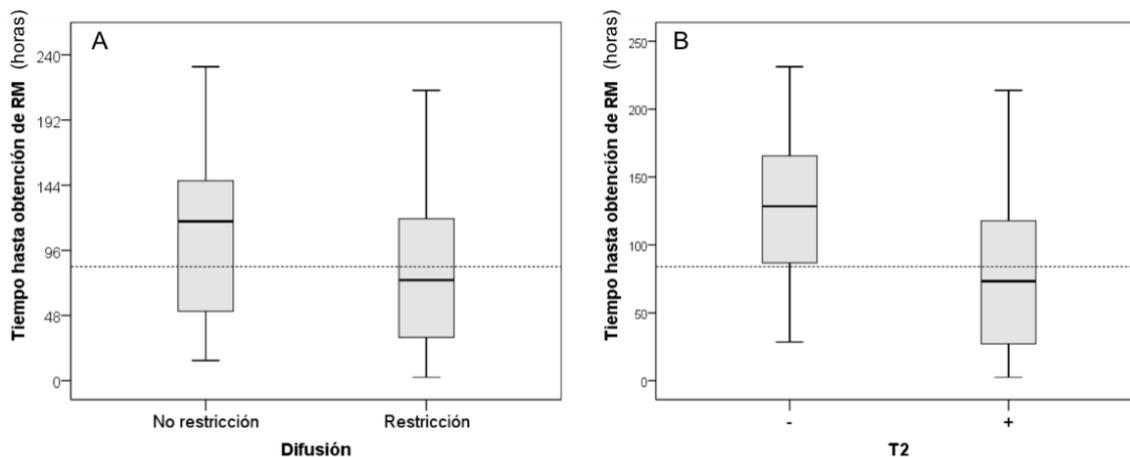


Figura 18. Relación de la presencia de alteraciones en RM en función del intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de EE y la realización de la RM. A) No hay diferencias en la presencia de restricción en las secuencias DWI en función del momento de la obtención, B) El tiempo transcurrido fue menor en los pacientes con alteraciones (+) en las imágenes potenciadas en T2 que en aquellos sin lesión (-) ( $p < 0.01$ ).

Las alteraciones observadas en DWI estaban presentes con mayor probabilidad en pacientes con EE de causa potencialmente fatal (52% vs 22,9%,  $p = 0,02$ ), de duración mayor de 24 horas (84% vs 60%,  $p = 0,04$ ) y más graves según STESS (3 [IQR 2-3] vs 2 [IQR 1-3],  $p = 0,04$ ). Aunque no se observaron diferencias significativas entre la aparición de restricción en DWI con respecto a la precocidad del examen RM (74,1 horas vs. 117,3 horas  $p = 0,22$ ) (Figura 16), se encontró que anomalías en DWI tenían un mayor porcentaje de aparición cuando la RM se realizó dentro de las primeras 84 h que después de este tiempo (55,2% vs 29,0%,  $p = 0,04$ ).

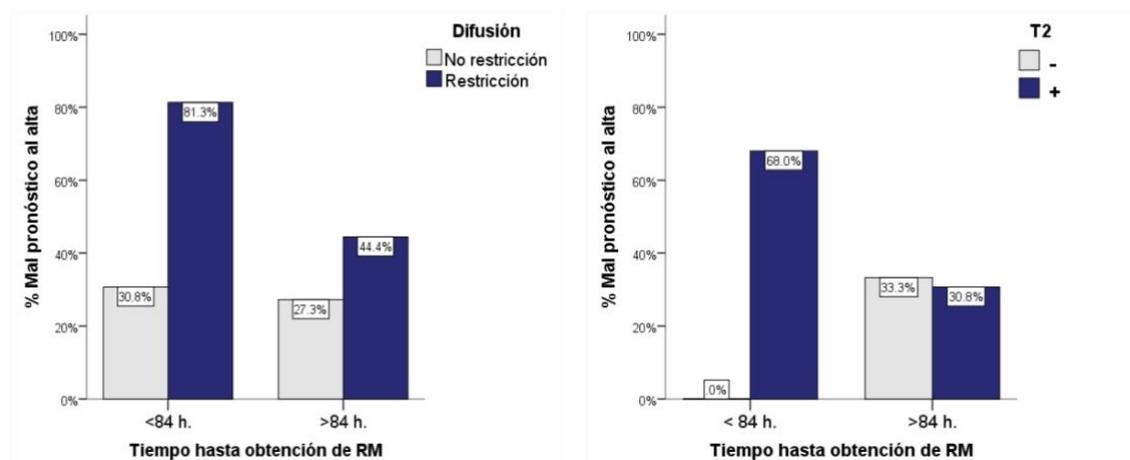


Figure 19. Relación entre los hallazgos en las imágenes potenciadas en T2 y DW con el resultado del alta de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el inicio del EE hasta la exploración por RM.

En el análisis de regresión logística ajustado por etiología, las variables asociadas de forma independiente con la presencia de lesiones de DWI fueron una causa subyacente potencialmente fatal (OR = 7,698; IC del 95%: 1,378-42,997;  $p = 0,020$ ), la RM realizada dentro de las primeras 84 h (OR = 4,321; IC del 95% 1.035–18.033;  $p = 0,045$ ) y la duración >24 horas (OR = 6,192; IC del 95% 1.304-29.416;  $p=0.022$ ).

En cuanto al pronóstico al alta, presentaron empeoramiento del estado funcional 27 (45%) pacientes, de los cuales 8 fueron éxitus (13.3%). En estos pacientes se detectaron más frecuentemente la aparición de hiperintensidad en T2 (77.8% vs 51.5%  $p=0.04$ ) y de restricción en DWI (63.0% vs 24.2%,  $p<0.01$ ). Otros factores asociados con el empeoramiento del estado funcional fueron la disminución del nivel de conciencia (44.4% vs 15.2%,  $p=0.01$ ), la presencia de síntomas predominantemente motores (51.9% vs 21.2%  $p=0.01$ ), mayor puntuación en la escala mSTESS (3 (IQR 1-4) vs 2 (IQR) 1-3) y la duración mayor de 65 horas (63% vs 30.3%,  $p=0.01$ ) (Tabla 8).

	Total	Empeoramiento funcional	No empeoramiento funcional	valor p
<b>N</b>	60	27 (45%)	33 (55%)	0.8
<b>Sexo (mujer)</b>	30	15 (55.6%)	15 (45.5%)	0.60
<b>Edad (años)</b>	57.5 (DE 18.5)	59.8 (DE 21.3)	55.2 (DE 20.1)	0.24
<b>Epilepsia previa</b>	23 (38.3%)	6 (22.2%)	17 (42.4%)	0.09
<b>Síntomas motores</b>	21 (35%)	14 (51.9%)	7 (21.2%)	0.01
<b>Nivel de conciencia (vigil-somnoliento/estupor-coma)</b>	43/17 (61.7/28.3%)	15/12 (65.6/44.4%)	28/5 (84.8/15.2%)	0.02
<b>Duración EE (media, horas (IQR))</b>	51.46 (22.2-93)	75 (14-110)	40 (17-79)	0.26
<b>Duración EE &gt;65 horas</b>	27 (45%)	17 (63%)	10 (30.3%)	0.01
<b>STESS score (mediana)(IQR)</b>	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0.03
<b>Edema T2</b>	38 (63.3%)	21 (77.8%)	17 (51.5%)	0.04
<b>Restricción DWI</b>	25 (41.7%)	17 (63.0%)	8 (24.2%)	<0.01

Tabla 8. Relación entre las variables clínicas y radiológicas con el empeoramiento funcional al alta. EE, estado de mal epiléptico; DWI, diffusion-weighted imaging; IQR, rango intercuartil; STESS, Status Epilepticus Severity Score

## 5.2 Estudio II (prospectivo longitudinal)

Respecto a las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el Estudio II observamos una media de edad de 58,3 años (DE 18.5) y un 34 (56.7%) de pacientes hombres. La mediana de duración del EE fue de 26,4 horas (IQR: 9,1-92,9) y la mediana del tiempo de intervalo desde el inicio del EE hasta el examen de RM fue de 123 horas (IQR: 76,8-183,8 horas). La RM se realizó durante el EE en 14 (23.3%) de los pacientes. El 36.7% tenían epilepsia. Con respecto a la etiología del EE, el 43.3% (n=26) fueron sintomáticos agudos, 23.3%(n=14) sintomáticos remotos, el 21.7% (n=13) sintomáticos progresivos y 11.7% (n=7) de causa desconocida. La causa más frecuente fue tumoral 26.7%. Con respecto a los hallazgos en el EEG, 48 (80%) de los pacientes presentaron actividad crítica y de ellos asociaban LPDs en 30% (n=18) de los casos. El resto de las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 9.

N	60
Hombres	34 (56.7%)
Media edad, años, media $\pm$ DE	58.3 $\pm$ 20.6
Etiología del EE	
- Sintomático aguda	26 (43.3%)
- Sintomática remota	14 (23.3%)
- Sintomática progresiva	13 (21.7%)
- Desconocida	7 (11.7%)
Etiología/causa	
- Tumores cerebrales	16 (26.7%)
- Tóxicos/abuso de drogas	9 (15%)
- Enfermedad cerebrovascular crónica y traumática	8 (13.3%)
- Causa desconocida	7 (11.7%)
- No adherencia al tratamiento	6 (10%)
- Ictus agudo	6 (10%)
- Infección aguda	3 (5%)
- Enfermedad inflamatoria/autoinmune	3 (5%)
- Metabólica	2 (3.3%)
Epilepsia preexistente	22 (36.7%)
mSTESS score, mediana (IQR)	3 (1-4)
EMSE score, mediana (IQR)	62 (39-81)

EEG	
Actividad crítica en EEG:	48 (80%)
- LPD	18 (30%)
- ASID	20 (33.3%)
- GPD	1 (1.7%)
SE duración, horas, mediana (RIQ)	26.4 (9.1-92.9)
EE refractario/superrefractario, duración, horas, mediana (IQR)	46.2 (15.2-108.3)
Clasificación ILAE	
Síntomas motores prominentes	
- Convulsiones generalizada	16 (26.7%)
- Convulsiones motoras focales	15 (25%)
No prominentes síntomas motores	
- Sin coma	26 (43.3%)
- Con coma	3 (5%)
Intervalo tiempo con RM, horas, mediana (IQR)	123 (76.8-183.8)
Resultado al alta	
- No favorable	23 (38.3%)
- Regreso a estado basal	37 (61.7%)

Tabla 9. Características demográficas y clínicas de los pacientes. ASID, descarga crítica después de EE; EEG, electroencefalograma; EMSE, Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus; GPD, descargas epileptiformes periódicas; ILAE, International League Against Epilepsy; IQR, rango intercuartil; LPD, descargas lateralizadas periódicas; mSTESS, modified Status Epilepticus Severity Score; RM, resonancia magnética; EE, estado de mal epiléptico

### 5.2.1 Hallazgos neurorradiológicos

En las RM realizadas durante el EE, 49 (81,7%) presentaban alteraciones consideradas patológicas y de ellas 31 (63,3%) estaban relacionadas con cambios inducidos por el EE. Las alteraciones inducidas por el EE incluyeron alteraciones en DWI en 23 pacientes (74,2%) e hiperintensidades en T2/FLAIR en 18 (58,1%). La estructura más frecuentemente afectada fue hipocampo homolateral. Solo en un paciente con EE relacionado con herpes simplex virus-1, se observó alteraciones con hiperseñal en T2/FLAIR del córtex peri-insular y claustró. Hallazgos compatibles con diasquisis cerebelosa cruzada fueron vistos en 5 pacientes (15%) (Tabla 10).

Resonancia magnética	N (%)
<b>Resonancia magnética patológica</b>	49 (81.7%)
Lesiones corticales	24 (49%)
Esclerosis mesial temporal basal	2 (4%)
<b>Relacionado con EE:</b>	31 (63.3%)
– DWI alteraciones (difusión restringida)	23 (74.2%)
– ↑ T2W/FLAIR (con/sin cortical engrosamiento)	18 (58.1%)
– ↑ T2W/FLAIR hipocampal + engrosamiento	13 (41.9%)
– Núcleo Pulvinar ↑ T2W/FLAIR (+ DWI)	8 (25.8%)
– Diasquisis cerebelosa cruzada (↑ T2W/FLAIR)	5 (16%)
– ↑ T2W/FLAIR Claustrum/peri-insular	1 (3.2%)

Tabla 10. Hallazgos radiológicos en RM precoz. ↑, aumento de señal; DWI: diffusion-weighted imaging; FLAIR: T2W fluid-attenuated inversion recovery; EE: estado de mal epiléptico; T2W: secuencia potenciada en T2.

La presencia de hiperintensidades en T2/FLAIR y DWI secundarias al EE se asoció con puntajes altos en la escala de EMSE (mediana 74, IQR 61-88 vs 42, IQR 21-65;  $p < 0,001$ ) y etiologías tales como enfermedad cerebrovascular y traumática crónica (19.4% vs. 6.9%;  $p = 0.037$ ). Las alteraciones de la señal de RM relacionadas con el EE se asociaron con la duración de las crisis epilépticas (69,6, IQR 13-109 vs IQR 3,1-43,2 horas;  $p = 0.013$ ). El mejor punto de corte para encontrar las alteraciones en RM fue una duración de >60 horas,  $p = 0,002$  (sensibilidad: 51,6%, especificidad: 86,2%). No hubo asociación entre la presencia de lesiones con el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la RM (Tabla 11).

Se encontró una fuerte asociación entre las alteraciones relacionadas con el EE y la presencia de LPDs (48.4% vs 10.3%) y de descargas críticas pos-EE (ASIDs) en el EEG (41,9% vs 24,1%) ( $p < 0.001$ ) (Tabla 11).

N=60	Anormalidades RM relacionadas con EE		p
	Si N=31	No N=29	
Edad, mediana, años, DE	55.87±12.29	60.97±22.81	0.343
Tipo de crisis (peor)			0.478
– Focal	14 (45.2%)	11 (37.9%)	
– Generalizada	14 (45.2%)	17 (58.6%)	
– EENC con coma	3 (9.7%)	1 (3.4%)	
mSTESS, mediana (IQR)	2 (1-3)	3 (2-4)	0.142
EMSE, mediana (IQR)	74 (61-88)	42 (21-65)	<0.001
Clasificación ILAE			0.297
– Síntomas motores prominentes	14 (45.2%)	17 (58.6%)	
– No síntomas motores prominentes	17 (54.8%)	12 (41.4%)	
Etiología ILAE			0.363
- Agudo	19 (32.3%)	16 (55.2%)	
- Remoto	9 (29.0%)	5 (17.2%)	
- Progresivo	8 (25.8%)	5 (17.2%)	
- Desconocido	4 (12.9%)	3 (10.3%)	
Patrón EEG			
– LPD	15 (48.4%)	3 (10.3%)	<0.001
– ASID	13 (41.9%)	7 (24.1%)	
– GPD	0	1 (3.4%)	
– No LPD/ASID/GPD	3 (9.7%)	18 (62.1%)	
EE duración, horas, mediana (IQR)	69.6 h (13-109)	15 h (3.1-43.2)	0.013
Intervalo de tiempo hasta RM, horas, mediana (IQR)	120.7 (73.6-162.9)	126.5 (90.6-212.9)	0.985
Duración >60 h	25 (80.1%)	11 (37.9%)	0.002

Tabla 11. Hiperintensidades en DWI y T2/FLAIR relacionadas con EE. ASID, descarga crítica después de EE; EEG, electroencefalograma; GPD, descargas epileptiformes periódicas; EMSE, Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus; ILAE, International League Against Epilepsy; IQR, rango intercuartil; LPD, descargas lateralizadas periódicas; RM, resonancia magnética; mSTESS, modified status epilepticus severity score; EENC, estado de mal epiléptico no convulsivo; DE, desviación standard; EE, estado de mal epiléptico.

Todos los hallazgos patológicos en la RM fueron unilaterales y homolaterales al foco epileptógeno. Las lesiones en DWI (73.9% vs. 37.8%, p=0.007) y las alteraciones en el hipocampo (78.6% vs. 43.5%, p=0.021) aparecieron con mayor probabilidad en los EE de origen en el lóbulo temporal.

En la regresión logística múltiple la presencia de LPDs (OR 7.485, 95% CI, 1.075-52.120; p=0.042) y la duración prolongada del EE (>60 horas) (OR 4.467, 95% IC, 1.005-19.843; p=0.049) fueron las variables predictoras para encontrar alteraciones en DWI y T2/FLAIR. Todos los pacientes con LPDs y EE con duración >60 horas muestran alteraciones en RM (Figura 20).

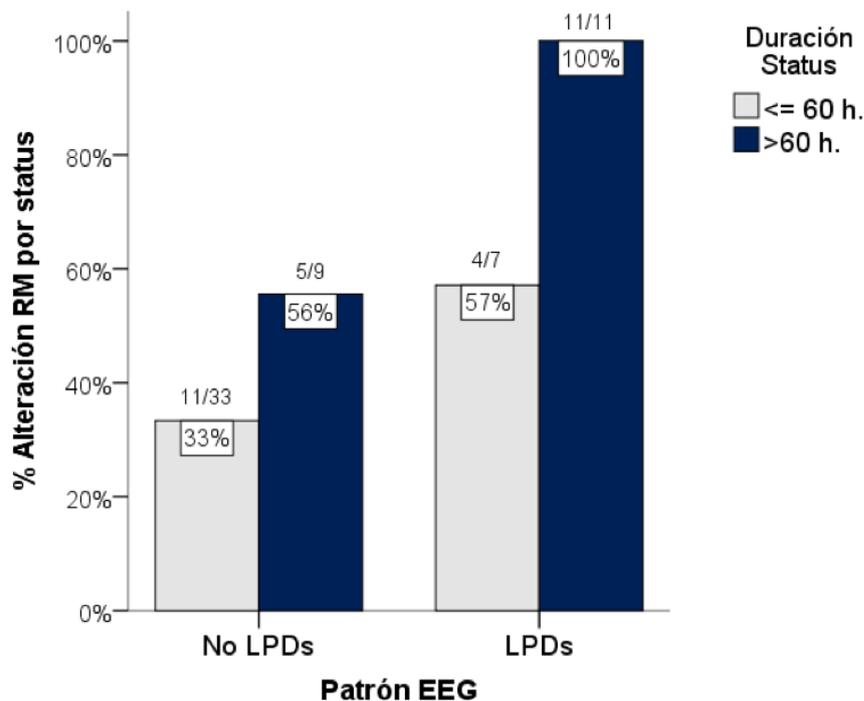


Figura 20. Relación de las alteraciones observadas en RM, la duración del EE y la presencia de LPDs en el EEG. EEG, electroencefalograma; LPDs, descargas lateralizadas periódicas; RM, resonancia magnética; OR, odds ratio; EE, estado epiléptico.

De 60 pacientes incluidos en el estudio, a 35 (58.3%) se les realizó una secuencia de RM perfusión con contraste DSC. De ellos 20 (57.1%) mostraban hiperperfusión focal (incremento del VSCr). En 15 pacientes (42,9%), el área de hiperperfusión estaba relacionada con el origen del EE. La presencia de LPDs se asociaba con las anomalías en perfusión secundarias con el EE (76,9% vs 22,7%, p=0.002).

Los 14 pacientes (23,3%) a quienes se les realizó la RM durante la fase activa del EE fueron más propensos a tener hiperintensidades en T2 y FLAIR (44.4% vs 14.3%, p=0.019), pero no hubo diferencias significativas con respecto a las

anomalías en DWI. En este subconjunto de pacientes la mediana de duración del EE fue de 165,6 horas (IQR: 72-319) horas y el 57,1% tuvo un origen en el lóbulo temporal. Se adquirió perfusión con técnica DSC en 7 de estos pacientes, y 5 de ellos (71,4%) mostraron hiperperfusión focal relacionada con el EE en mapas de VSCr.

En el momento del alta hospitalaria, 23 (38,3%) pacientes tuvieron un resultado desfavorable (mayor discapacidad o muerte) y 37 (61,7%) volvieron a su estado inicial. Los pacientes con anomalías en la RM tenían una tendencia a tener un pronóstico desfavorable (65,2% frente a 43,2%,  $p = 0,098$ ). En particular, aquellos con hiperintensidades T2WI / FLAIR relacionadas con el EE (52,2% vs 16,2%,  $p = 0,003$ ) e hiperperfusión focal (66,7% vs 25%,  $p 0,014$ ).

### 5.2.2 Hallazgos de RM en el seguimiento

Se realizó una RM de seguimiento en 33 de los 60 pacientes (55%) con un intervalo medio de 9,7 meses (3,2-17,4 meses) tras el cese del EE. Las anomalías en secuencias T2, FLAIR y DW se resolvieron en 15 de los 33 pacientes (45%). En los 10 pacientes que tenían hallazgos basales normales la RM permaneció sin alteraciones durante el seguimiento.

Se observó ETM en 2 pacientes en la RM basal, uno de los cuales estaba relacionado con el foco epileptogénico (Tabla 10). En la RM de seguimiento 8 pacientes (24,2%) habían desarrollado EMT unilateral. Un paciente con ETM unilateral en la RM basal mostró atrofia progresiva del mismo hipocampo, considerada como una consecuencia del EE. El desarrollo de ETM se asoció con la presencia de LPDs en el EEG durante el EE (77,8% frente a 12,5%,  $p < 0,001$ ) y una puntuación media de EMSE más baja (55 [IQR 33-72] vs 69 [IQR 64-77];  $p=0.031$ ). El lóbulo temporal fue el origen más probable del EE en pacientes que desarrollaron ETM en la RM de seguimiento (7 pacientes, 77,8%) (Figura 21).

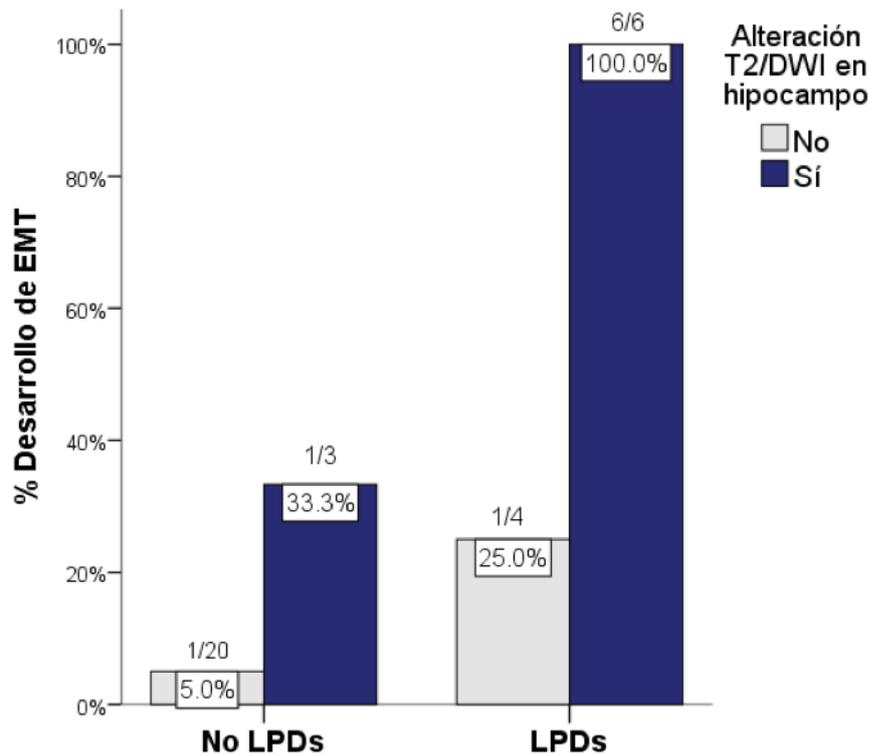


Figura 21. Desarrollo de ETM de acuerdo con el patrón de EEG y la presencia de hiperseñal en secuencias potenciadas en T2 y difusión en el hipocampo. ETM: esclerosis temporal mesial, EEG: electroencefalograma; T2w: T2-weighted, DWI: diffusion-weighted, LPDs: descargas lateralizadas periódicas.

después del análisis de regresión múltiple los factores asociados de forma independiente con la presencia ETM en la RM de seguimiento fueron alteraciones en secuencias T2, FLAIR y DWI, observadas en el hipocampo en la RM basal (OR 28.074, 95% IC, 1.990-396.131;  $p=0.014$ ) durante el episodio de EE (Tabla 12).

	No ETM (n=24)	ETM (n=9)	p
Media edad, años, mean $\pm$ DE	54.8 $\pm$ 19.6	58.4 $\pm$ 14.6	0.615
Epilepsia preexistente	9 (37.5%)	3 (33.3%)	0.825
Tipos de crisis epilépticas (peor)			
– Focal	11 (45.8%)	2 (22.2%)	0.465
– Generalizada	11 (45.8%)	6 (66.7%)	
– EENC con coma	2 (8.3%)	1 (11.1%)	
mSTESS, mediana (IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.564
EMSE, mediana (IQR)	55 (33-75)	69 (63-83)	0.031
Clasificación ILAE			
– Síntomas motores prominentes	11 (45.8%)	5 (55.6%)	0.708
– No síntomas motores prominentes	13 (54.2%)	4 (44.4%)	
Etiología ILAE			
– Agudo	7 (29.2%)	3 (33.3%)	0.441
– Remoto	5 (20.8%)	4 (44.4%)	
– Progresivo	8 (33.3%)	1 (11.1%)	
– Desconocido	4 (16.7%)	1 (11.1%)	
Patrón EEG			
– LPD	3 (12.5%)	7 (77.8%)	0.002
– ASID	10 (41.7%)	1 (11.1%)	
– GPD	1 (4.2%)	0 (0%)	
– No LPD/ASID/GPD	10 (41.7%)	1 (11.1%)	
EE duración, horas, mediana (IQR)	29.3 h (9.4-138.1)	31 h (13.7-114.1)	0.872
Alteraciones en RM con EE			
– DWI	9 (37.5%)	8 (88.9%)	0.017
– Imagen en T2W/FLAIR	4 (16.7%)	7 (77.8%)	0.002
– Alteración en hipocampo en T2W/FLAIR	2 (8.3%)	7 (77.8%)	<0.001

Tabla 12. Desarrollo de ETM durante el seguimiento después de un episodio de EE. Análisis de los factores asociados. ASID, descarga crítica después de EE; EEG, electroencefalograma; GPD, descargas epileptiformes periódicas; EMSE, Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus; ILAE, International League Against Epilepsy; IQR, rango intercuartil; LPD, descargas lateralizadas periódicas; RM, resonancia magnética; mSTESS, modified Status Epilepticus Severity Score; EENC, EE no convulsivo; DE, desviación estandar; EE, estado de mal epiléptico; DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, T2W fluid-attenuated inversion recovery; T2WI, secuencia potenciada en T2.

## 6. DISCUSIÓN

Este trabajo analiza de forma retrospectiva transversal en el Estudio I y de forma prospectiva longitudinal en el Estudio II, la presencia de alteraciones en las imágenes de RM relacionadas con el EE y los factores que influyen sobre en su aparición. También evalúa su asociación con ciertas características clínicas que puedan determinar el pronóstico de los pacientes.

Los estudios publicados donde se valora la presencia de alteraciones en RM relacionadas con el EE son en gran mayoría retrospectivos. Se caracterizan por la heterogeneidad de los métodos y resultados, por lo que los datos aportados son muy variables<sup>70,71,72,73</sup>. En el Estudio II observamos un incremento de las alteraciones observadas en RM del 81,7%, que es superior a la media de los hallazgos descritos en la literatura. Sin embargo, al valorar esas anomalías y determinar cuáles de estas estaban relacionadas per se al EE y no con su etiología, el porcentaje de alteraciones bajo al 63,3%. En el Estudio II se incrementó el porcentaje de alteraciones observadas en DWI (74,2%) comparado con el 41,5% en el Estudio I. De forma inversa las alteraciones en T2 aparecen con menos frecuencia en el estudio II (58,1%) comparado con el estudio I (63,3%). Esta diferencia es explicada debido a que en el Estudio II, se realizó una subdivisión de los hallazgos en T2 según afectación lobar, hipocampal y del núcleo pulvinar; y en el Estudio I se consideraron globalmente. En ambos estudios las regiones más afectadas tanto en secuencias T2 y DW fueron el córtex cerebral y la región de la amígdala e hipocampo, menos frecuentemente del núcleo pulvinar del tálamo. Las alteraciones encontradas ocurrieron siempre homolateralmente al foco epileptógeno acorde a otros estudios<sup>34,74,75</sup>.

De acuerdo a lo esperado, encontramos en ambos estudios que las alteraciones en RM son observadas con mayor probabilidad en pacientes con una etiología sintomática aguda, tumores cerebrales y lesiones vasculares cerebrales crónicas<sup>16,76,77</sup>. El principal factor asociado con el desarrollo de alteraciones en RM en ambos estudios fue la duración del episodio de EE. La relevancia de la duración de la actividad crítica y su asociación con la presencia de alteración en T2 y DWI está ampliamente documentada en pacientes con EE prolongados<sup>60,72,73,74</sup>.

En el Estudio II se añadió como factor predisponente a la aparición de alteraciones en RM, la presencia de LPDs en el examen de EEG. Particularmente, la presencia

LPDs se asoció fuertemente a las alteraciones en el hipocampo y el núcleo pulvinar, aún en ausencia de lesiones subyacentes que explicasen la aparición de LPDs<sup>75</sup>. En los pacientes a los que se les pudo realizar una RM de seguimiento, la presencia de ETM estaba fuertemente asociada con la aparición de lesiones en secuencias T2 y DW en las imágenes basales, la presencia de LPDs y el origen temporal del EE en el EEG. La duración del EE no fue un factor de riesgo para el desarrollo de ETM, sin embargo, se requiere mayor evidencia para confirmar esta afirmación.

En el Estudio I, la presencia de alteraciones en las secuencias potenciadas en T2 y DWI fue significativamente mayor en pacientes con una RM precoz. Sin embargo, al analizarlo de forma prospectiva, en el Estudio II, no se reprodujo esta asociación y la aparición de alteraciones en la RM solo estuvo relacionado con la duración prolongada del EE.

A pesar de la potencial reversibilidad de las alteraciones en RM relacionadas con EE, las hiperintensidades observadas en imágenes basales de T2, FLAIR y DWI pueden indicar un pronóstico desfavorable. Además, se observó que lesiones en estas secuencias incrementan el riesgo de un mal estado funcional al alta hospitalaria en ambos estudios. Por otro lado, el patrón de restricción en DWI a menudo visto distante a las lesiones o al foco epileptógeno, con frecuencia comprometen el sistema límbico o el tálamo que se explica por la propagación de la actividad epiléptica hacia otras estructuras distantes<sup>34,60,75,78</sup>.

En el Estudio II, la perfusión DSC se realizó en 35 (58%) pacientes, siete de los cuales estaban en EE activo. Debido al pequeño número, sólo pudimos documentar una tendencia a la hiperperfusión durante el EE. La presencia de hiperperfusión focal cortical se asoció con el foco epileptógeno y con las anomalías en DWI y T2/FLAIR. Las anomalías de perfusión observadas en nuestros pacientes fueron similares a los patrones observados en el TC perfusión en pacientes con EE. Tal vez, en estudios con mayor número de pacientes, los mapas de perfusión puedan proporcionar una mejor comprensión de la fisiopatología y caracterización de las alteraciones en este tipo de secuencia.

El carácter retrospectivo del Estudio I no permitió realizar un análisis consistente del pronóstico clínico y radiológico de los pacientes, debido a la inexactitud de los datos

clínicos, la falta de protocolos estandarizados de seguimiento y el bajo número de exploraciones realizadas.

En el Estudio II se intentó valorar el pronóstico funcional y secuelas radiológicas a medio plazo. A pesar de tener un número limitado de pacientes en seguimiento, encontramos que las alteraciones en T2, FLAIR y DWI especialmente en el lóbulo temporal, presentaban un mayor riesgo de desarrollar ETM. A pesar de las limitaciones, parece que dichas alteraciones podrían ser marcadores pronósticos de daño estructural y funcional permanente<sup>15,35,39,73,74,78</sup>. Los resultados encontrados podrían ser de utilidad en la práctica clínica para tomar decisiones de tratamiento.

## 7. CONCLUSIONES

1. Las RM precoces de pacientes con EE muestran frecuentemente alteraciones patológicas que pueden estar relacionadas con la etiología o relacionadas directamente con el EE. En más de la mitad de los casos de EE valorados por RM, muestran alteraciones en secuencias potenciadas en T2 y DWI.
2. La presencia de alteraciones en la RM precoces relacionadas con el EE está fuertemente asociada con la duración de las crisis y la presencia de LPDs en el EEG.
3. Las secuencias de perfusión en RM muestran hiperperfusión focal sobre todo durante el EE y sobre la zona epileptógena o de afectación en secuencias de T2/DWI.
4. El desarrollo de ETM tras la resolución del EE puede verse con más frecuencia en EE de origen temporal con lesiones en el hipocampo en secuencias T2 y DWI.
5. Las hiperintensidades precoces observadas en imágenes T2, FLAIR y DWI pueden indicar un pronóstico clínico desfavorable en pacientes con EE.

## 8. LÍNEAS DE FUTURO

El EE es una urgencia neurológica que requiere un rápido tratamiento de su causa y las crisis, ya que se asocia a una elevada morbi-mortalidad.

El papel de la neurorradiología en el EE es esencial ya que no sólo ayudaría en el diagnóstico precoz e identificación de la etiología del EE, sino también en predecir su evolución. El estudio de la neuroimagen en pacientes con EE en fase pericrítica ayudaría a optimizar el control clínico de los pacientes.

El descubrimiento de marcadores en neuroimagen en el EE se encuentra aún en fases muy precoces. No hay suficiente evidencia para recomendar la RM como un estudio rutinario para el EE. Los resultados aportados por esta Tesis contribuyen al conocimiento sobre los factores pronósticos que pueden influir en el EE. Así el encontrar alteraciones en la señal en secuencias T2 y DWI, podría ser un factor relevante a la hora de decidir la mejor terapéutica. También nos aporta información sobre el proceso de propagación de las crisis y de la epileptogénesis después de la resolución del EE.

Es necesario realizar más estudios donde se pueda adquirir la RM de forma precoz durante el episodio de EE y el seguimiento a corto y largo plazo para determinar los factores que contribuyen a las secuelas estructurales y funcionales en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56:1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015; 14:615-24. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00042-3.
3. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996; 46:1029-35. doi: 10.1212/wnl.46.4.1029.
4. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001; 42 :714-8. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x.
5. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014 ;20 :476-83. doi: 10.1007/s12028-013-9935-x.
6. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010; 51:251-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x.
7. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2: S23-30. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01521.x.
8. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 246-56. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70374-X.
9. Chen JW, Naylor DE, Wasterlain CG. Advances in the pathophysiology of status epilepticus. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007; 186:7-15.
10. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. *Handb Clin Neurol*. 2017; 140:131-151. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00009-X.
11. Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WC Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7:210-20. doi: 10.1038/nrneurol.2011.24.

12. Yu JT, Tan L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates parenchymal pathophysiological changes in epilepsy. *Brain Res Rev.* 2008 ;59 :34-41. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.04.008.
13. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, Ikeda S, et al. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. *J Neurol.* 2016 ;263 :127-32. doi: 10.1007/s00415-015-7948-4.
14. Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, Toran L, Monti G, Guha R, et al. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Claustrum Damage: Definition of the Clinical and Neuroimaging Features. *Front Neurol.* 2017; 8:111. doi:10.3389/fneur.2017.00111.
15. Hocker S, Nagarajan E, Rabinstein AA, Hanson D, Britton JW. Progressive Brain Atrophy in Super-refractory Status Epilepticus. *JAMA Neurol.* 2016; 73:1201-07. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1572.
16. Sarria-Estrada S., Toledo M. (2019) Status Epilepticus. In: Barkhof F., Jager R., Thurnher M., Rovira Cañellas A. (eds) *Clinical Neuroradiology*. Springer, Cham. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-61423-6\\_54-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-61423-6_54-1). Epub 2019 March 9. Online ISBN: 978-3-319-61423-6.
17. Wiest R, von Bredow F, Schindler K, Schauble B, Slotboom J, Brekenfeld C, et al. Detection of regional blood perfusion changes in epileptic seizures with dynamic brain perfusion CT-a pilot study. *Epilepsy Res.* 2006 ;72 :102-10. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.07.017.
18. Hauf M, Slotboom J, Nirkko A, von Bredow F, Ozdoba C, Wiest R. Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 ;30 :693-8. doi: 10.3174/ajnr.A1456.
19. Lie CH, Seifert M, Poggenborg J, Fink GR, Burghaus L. Perfusion computer tomography helps to differentiate seizure and stroke in acute setting. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 ;113 :925-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.06.009.
20. Milligan TA, Zamani A, Bromfield E. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure.* 2009; 18:104-8. doi: 10.1016/j.seizure.2008.07.004.
21. Kutluay E, Beattie J, Passaro EA, Edwards JC, Minecan D, Milling C, et al. Diagnostic and localizing value of ictal SPECT in patients with nonconvulsive

- status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2005; 6:212-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.12.001.
22. Siclari F, Prior JO, Rossetti AO. Ictal cerebral positron emission tomography (PET) in focal status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2013; 105:356-61. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.03.006
23. Austein F, Huhndorf M, Meyne J, Laufs H, Jansen O, Lindner T. Advanced CT for diagnosis of seizure-related stroke mimics. *Eur Radiol.* 2018; 28:1791-1800. doi: 10.1007/s00330-017-5174-4.
24. Strambo D, Rey V, Rossetti AO, Maeder P, Dunet V, Browaeys P, et al. Perfusion-CT imaging in epileptic seizures. *J Neurol.* 2018 ;265 :2972-2979. doi: 10.1007/s00415-018-9095-1.
25. Van Cauwenberge MGA, Dekeyser S, Nikoubashman O, Dafotakis M, Wiesmann M. Can perfusion CT unmask postictal stroke mimics? A case-control study of 133 patients. *Neurology.* 2018; 91:e1918-e27. doi: 10.1212/WNL.0000000000006501.
26. Payabvash S, Oswood MC, Truwit CL, McKinney AM. Acute CT perfusion changes in seizure patients presenting to the emergency department with stroke-like symptoms: correlation with clinical and electroencephalography findings. *Clin Radiol.* 2015; 70:1136-43. doi: 10.1016/j.crad.2015.06.078.
27. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, et al. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia.* 2019; 60:1317-24. doi: 10.1111/epi.16063.
28. Gelfand JM, Wintermark M, Josephson SA. Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. *Eur J Neurol.* 2010; 17:594-601. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02869.x
29. Filipovic T, Popovic KS, Ihan A, Vodusek DB. Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced (DSC) MRI Perfusion and Plasma Cytokine Levels in Patients after Tonic-clonic Seizures. *Radiol Oncol.* 2017; 51:277-85. doi: 10.1515/raon-2017-0031.
30. Eidt S, Kendall EJ, Obenaus A. Neuronal and glial cell populations in the piriform cortex distinguished by using an approximation of q-space imaging after status epilepticus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25:1225-33.

31. Wall CJ, Kendall EJ, Obenaus A. Rapid alterations in diffusion-weighted images with anatomic correlates in a rodent model of status epilepticus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21:1841-52.
32. Jabeen SA, Cherukuri P, Mridula R, Harshavardhana KR, Gaddamanugu P, Sarva S, et al. A prospective study of diffusion weighted magnetic resonance imaging abnormalities in patients with cluster of seizures and status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 155:70-74. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.013.
33. Chan S, Chin SS, Kartha K, Nordli DR, Goodman RR, Pedley TA, et al. Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17:1725–31.
34. Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion- weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22:1149–60.
35. Donaïre A, Carreno M, Gómez B, Fossas P, Bargalló N, Agudo R, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:104-6. doi:10.1136/jnnp.2004.058701.
36. Virani Z, Rajput P, Agarwal P, Badhe R. Cortical laminar necrosis due to refractory status epilepticus in a kidney transplant patient with cryptococcal meningitis. *Indian Journal of Transplantation.* 2015; 9:105-8. doi.org/10.1016/j.ijt.2015.10.010.
37. Siskas N, Lefkopoulos A, Ioannidis I, Charitandi A, Dimitriadis AS. Cortical laminar necrosis in brain infarcts: serial MRI. *Neuroradiology.* 2003,45:283-8. doi: 10.1007/s00234-002-0887-7.
38. Fernandes MJ, Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19:195-209. doi: 10.1097/00004647-199902000-00011.
39. Blennow G, Brierley JB, Meldrum BS, Siesjö BK. Epileptic brain damage: the role of systemic factors that modify cerebral energy metabolism. *Brain.* 1978;101:687-700. doi:10.1093/brain/101.4.687.

40. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, Monti G, Specchio N, Hon P, et al. Claustum damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology*. 2015; 85:1224–32. doi:10.1212/WNL.0000000000001996.
41. Bar-Klein, G, Lublinsky S, Kamintsky L, Noyman I, Veksler R, Dalipaj H, et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain*. 2017; 140: 1692-1705. doi: 10.1093/brain/awx073.
42. Chassidim Y, Veksler R, Lublinsky S, Pell GS, Friedman A, Shelef I. Quantitative imaging assessment of blood-brain barrier permeability in humans. *Fluids Barriers CNS* 2013; 10: 9. doi: 10.1186/2045-8118-10-9.
43. Vismer MS, Forcelli PA, Skopin MD, Gale K, Koubeissi MZ. The piriform, perirhinal, and entorhinal cortex in seizure generation. *Front Neural Circuits* 2015; 9: 27. doi: 10.3389/fncir.2015.00027.
44. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2015; 49:13-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.047.
45. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Alvarez- Sabín J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia*.2008;49:1464–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01620.x.
46. Katramados AM, Burdette D, Patel SC, Schultz LR, Gaddam S, Mitsias PD. Periictal diffusion abnormalities of the thalamus in partial status epilepticus. *Epilepsia*. 2009; 50:265-75. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01736.x.
47. 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; 23:284-9. doi: 10.1016/j.seizure.2014.01.001.
48. Leonhardt G, de Greiff A, Weber J, Ludwig T, Wiedemayer H, Forsting M, et al. Brain perfusion following single seizures. *Epilepsia*. 2005; 46:1943-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00336.x
49. Calistri V, Caramia F, Bianco F, Fattapposta F, Pauri F, Bozzao L. Visualization of evolving status epilepticus with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:671-3.
50. Guzmán-de-Villoria JA, Fernández-García P, Mateos-Pérez JM, Desco M. Estudio de la perfusión cerebral mediante técnicas de susceptibilidad

- magnética: técnicas y aplicaciones. *Radiología*. 2012;54 :208-20. doi: 10.1016/j.rx.2011.06.003.
51. Engelhorn T, Doerfler A, Weise J et al. Cerebral perfusion alterations during the acute phase of experimental generalized status epilepticus: prediction of survival by using perfusion-weighted MR imaging and histopathology. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 1563-70.
  52. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia*. 2018; 59 (Suppl 2):113–9. doi: 10.1111/epi.14499.
  53. Oishi M, Ishida G, Morii K, Hasegawa K, Sato M, Fujii Y. Ictal focal hyperperfusion demonstrated by arterial spin-labeling perfusion MRI in partial epilepsy status. *Neuroradiology*. 2012; 54:653-6. doi: 10.1007/s00234-012-1027-7.
  54. Sugita K, Kamida T, Matsuta H, Shimomura T, Fujiki M. Usefulness of pulsed arterial spin-labeling MRI for localizing a seizure focus: a surgical case. *Seizure*. 2014; 23:318-20. doi: 10.1016/j.seizure.2014.01.005.
  55. Samaniego EA, Stuckert E, Fischbein N, Wijman CA. Crossed cerebellar diaschisis in status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2010; 12:88-90. doi: 10.1007/s12028-009-9312-y.
  56. Zhang M, Cao Y, Wu F, Zhao C, Ma Q, Li K, Lu J. Characteristics of cerebral perfusion and diffusion associated with crossed cerebellar diaschisis after acute ischemic stroke. *Jpn J Radiol*. 2020;38 :126-34. doi: 10.1007/s11604-019-00898-0.
  57. Koy A, Klee D, Weber AA, Karenfort M, Mayatepek E. Crossed cerebellar diaschisis after status epilepticus in a young child. *Neuropediatrics*. 2012; 43:55-8. doi: 10.1055/s-0032-1309306.
  58. Mathews MS, Smith WS, Wintermark M, Dillon WP, Binder DK. Local cortical hypoperfusion imaged with CT perfusion during postictal Todd's paresis. *Neuroradiology*. 2008; 50:397–401. doi: 10.1007/s00234-008-0362-1.
  59. Rupprecht S, Schwab M, Fitzek C, Witte OW, Terborg C, Hagemann G. Hemispheric hypoperfusion in postictal paresis mimics early brain ischemia. *Epilepsy Res*. 2010; 89:355-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.02.009.
  60. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: A focused review. *Seizure*. 2016; 38:63-7. doi: 10.1016/j.seizure.2016.04.007.

61. Debets RM, van Veelen CW, Maquet P, van Huffelen AC, van Emde Boas W, Sadzot B, et al. Quantitative analysis of 18/FDG-PET in the presurgical evaluation of patients suffering from refractory partial epilepsy. Comparison with CT, MRI, and combined subdural and depth. EEG. *Acta Neurochir Suppl.* 1990; 50:88-94. doi: 10.1007/978-3-7091-9104-0\_18.
62. Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Feldstein P, Maldonado H, et al. Multidisciplinary analysis of patients with extratemporal complex partial seizures. I. Intertest agreement. *Epilepsy Res.* 1990; 5:61-73. doi: 10.1016/0920-1211(90)90066-5.
63. Swartz BE, Tomiyasu U, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Khonsari A. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. *Epilepsia.* 1992; 33:624-34. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02338.x.
64. La Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15:50-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025.
65. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia.* 2004; 45 Suppl 4:35-40. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04008.x.
66. Tatum WO, Alavi A, Stecker MM. Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med* 1994; 35:1087–94.
67. Jaraba S, Reynés-Llompart G, Sala-Padró J, Veciana M, Miró J, Pedro J, et al. Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2019; 101: 106544. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106544.
68. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015; 49:158-63. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007.
69. 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. doi: 10.1111/ene.13073.
70. Goyal MK, Sinha S, Ravishankar S, Shivshankar JJ. Peri-ictal signal changes in seven patients with status epilepticus: interesting MRI observations. *Neuroradiology.* 2009; 51:151-61. doi: 10.1007/s00234-008-0479-2.

71. Giovannini G, Kuchukhidze G, McCoy MR, Meletti S, Trinka E. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: Definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:120-127. doi: 10.1111/epi.14493.
72. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, Ikeda S, et al. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. *J Neurol*. 2016; 263:127-32. doi: 10.1007/s00415-015-7948-4.
73. Raghavendra S, Ashalatha R, Krishnamoorthy T, Kesavadas C, Thomas SV, Radhakrishnan K. Reversible periictal MRI abnormalities: clinical correlates and long-term outcome in 12 patients. *Epilepsy Res*. 2007; 73: 129-36. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.10.007.
74. Requena M, Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, Sueiras M, Rovira A, et al. Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients. *Seizure*. 2019; 71:289-94. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.013.
75. Rennebaum F, Kassubek J, Pinkhardt E, Hübers A, Ludolph AC, Schocke M, et al. Status epilepticus: Clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients. *Epilepsy Res*. 2016; 120:55-64. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.12.004.
76. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005; 128:1369-76. doi: 10.1093/brain/awh454.
77. Giovannini G, Pasini F, Orlandi N, Mirandola L, Meletti S. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2019; 101:106370. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.014.
78. Chatzikonstantinou A, Gass A, Förster A, Hennerici MG, Szabo K. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2011; 97:45-51. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.07.002.

## ANEXOS

## Anexo 1

Artículo publicado del Estudio retrospectivo (Estudio I): Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognosis value in 60 patients

Requena M, Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, Sueiras M, Rovira A, Toledo M. Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients. *Seizure*. 2019 Oct;71:289-294. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.013. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31499473.



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/seizure](http://www.elsevier.com/locate/seizure)

## Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients

Manuel Requena<sup>a,d</sup>, Silvana Sarria-Estrada<sup>b,d,\*</sup>, Estevo Santamarina<sup>a</sup>, Manuel Quintana<sup>a</sup>,  
María Sueiras<sup>c</sup>, Alex Rovira<sup>b</sup>, Manuel Toledo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Epilepsy Unit, Neurology Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona Spain

<sup>b</sup> Neuroradiology Section, Radiology Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona Spain

<sup>c</sup> EEG Unit, Neurophysiology Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona Spain

<sup>d</sup> Departament de Medicina de la UAB, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain



### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Status epilepticus  
Magnetic resonance imaging  
Prognosis

### ABSTRACT

**Purpose.** Magnetic resonance imaging (MRI) changes associated with status epilepticus (SE) have been described in recent studies. Our aim was to evaluate the diagnosis and prognosis of the peri-ictal MRI changes detected in SE patients.

**Method.** All adults diagnosed with SE and examined by MRI within 240 h after SE onset were enrolled (2011–2017). Demographic, clinical and electroencephalography data, and functional status at admission and discharge were collected. MRI findings were recorded and relationships between clinical and MRI data, and between these data and functional outcome were analyzed.

**Results.** Sixty patients included, 50% women, mean age 57.5 years. Median duration of SE was 51.46 h and median time from SE onset to MRI was 86.5 h. Of the total, 41.7% had a restricted diffusion pattern on diffusion-weighted imaging (DWI) and 63.3% had hyperintensities suggestive of edema on T2-weighted (T2WI)/FLAIR sequences. The factors independently associated with T2WI hyperintensities were the presence of acute cerebral lesions ( $p = 0.023$ ), baseline STESS ( $p = 0.007$ ), and MRI performed within 84 h ( $p = 0.007$ ). Variables independently associated with diffusion restriction were a potentially fatal cause ( $p = 0.020$ ), SE duration > 24 h ( $p = 0.022$ ), and MRI performed within the first 84 h ( $p = 0.045$ ). In patients undergoing MRI within 84 h, the DWI and T2WI abnormalities were both highly associated with an unfavorable outcome.

**Conclusions.** Characteristic signal changes on DWI and T2WI sequences were seen in approximately half our SE patients undergoing early (< 84 h) brain MRI studies, and were independently related to the patients' functional status at discharge.

### 1. Introduction

When the mechanisms responsible for terminating epileptic seizures fail, status epilepticus (SE) may occur, resulting in prolonged seizures that can have long-term consequences [1]. In clinical practice, magnetic resonance imaging (MRI) is commonly used in SE patients as an aid to establish the etiological diagnosis. However, recent studies have described acute MRI changes associated with SE [2–4], which are mainly restriction in diffusion-weighted imaging (DWI) in different brain areas. Based on the findings in animal models, these features are usually interpreted as stemming from changes in cellular metabolism occurring in the presence of edema secondary to epileptic activity [5]; both vasogenic and cytotoxic edema have been described. The incidence of these

imaging changes is reported at 0.07% [6] to 29.4% [7], a considerable range that is likely due to the heterogeneity of the related studies, which are mostly retrospective and contain limited samples. The DWI abnormalities have been topographically related to the epileptogenic focus [8] as well as to motor seizures, altered level of consciousness [9], and lengthy duration of the episode [10]. Abnormalities associated with the epileptogenic focus have also been detected in T2WI and T2-fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR) sequences in varying percentages, from 36.8% [11] to 71% [12]. The most common location of these findings (70%–80%) is the hippocampal region [13,14].

Despite this accumulated evidence, there are no definitive clinical data regarding the evolution of these MRI abnormalities over time [6] or their clinical significance. Hence, the aim of this study was to

\* Corresponding author at: Passeig Vall d'Hebron 119- 121, 08035 Barcelona, Spain.  
E-mail address: [silvana.sarria@idi.gencat.cat](mailto:silvana.sarria@idi.gencat.cat) (S. Sarria-Estrada).

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.08.013>

Received 18 May 2019; Received in revised form 6 August 2019; Accepted 26 August 2019  
1059-1311/© 2019 Published by Elsevier Ltd on behalf of British Epilepsy Association.

evaluate the diagnosis and prognosis of peri-ictal MRI changes detected in patients with SE.

## 2. Material and methods

This is a retrospective, cross-sectional study including MRI data from patients older than 16 years diagnosed with SE in a tertiary care center and prospectively recorded in a dedicated database between 2011 and 2017. By protocol, all patients in our center with new focal-onset SE undergo MRI study when clinical conditions allow it, regardless of the SE type, underlying etiology, or the patient's prognosis, except in end-of-life situations. To achieve our objective of delineating the evolution of MRI findings over time, we included patients with MRI acquired within the first 240 from the onset of the SE in the present study. We collected information on their demographic characteristics, clinical findings and electroencephalography (EEG) data, and established their functional status before the SE episode, and at discharge using the modified Rankin scale (mRS) [15].

The final diagnosis of SE was established in accordance with the clinical semiology of the event, including the level of consciousness (dichotomized in the analysis into alert-lethargic or stuporous-comatose), and the patient's EEG findings (using Salzburg criteria for non-convulsive SE) [16]. SE was classified according to the latest proposed ILAE classification [1]. SE cases diagnosed before 2015 were reassessed to retrospectively adapt them to the new subtypes. SE severity was determined using the Status Epilepticus Severity Score (STESS), based on the patients' level of consciousness, age, worst type of seizure, and previous history of epilepsy [17].

The etiology of SE was classified as acute symptomatic, chronic, progressive, or cryptogenic, according to the latest ILAE classification. As has been done in other studies [18–20], the cause was considered potentially fatal if, in itself, it could lead to the patient's death regardless of the SE episode. These included stroke with great vessel occlusion occurring less than 7 days previously, acute intracranial hemorrhage, central nervous system infection, severe infection, malignant brain tumor, AIDS with central nervous system complications, renal failure on dialysis, systemic vasculitis, metabolic abnormality sufficing to provoke coma in the absence of SE, eclampsia, and brain tumor surgery.

The duration of SE (in hours) was estimated according to the time of clinical onset of the SE as reported in the medical history. The time of SE resolution was defined as time when the clinical symptoms recovered or an EEG recording showed an absence of ictal epileptogenic activity indicated that the episode had terminated. The SE type was classified according to the more prominent clinical semiology described in the clinical history and the EEG ictal findings. The cessation of the non-convulsive SE was overall confirmed with EEG. As to the EEG characteristics analyzed, apart from those related to SE, we also included the presence of lateralized periodic discharges (LPDs) and their specific relationship with the MRI changes.

MRI was performed on a 1.5-T system, using a 12-channel phased array coil, according to a standardized protocol for SE patients that included: 1. transverse T2WI (TE/TR voxel/FA°/slices/GAP: 91 ms/4000 ms/0.8 × 0.6 × 3 mm/150/46/0 mm); 2. transverse 2D-FLAIR (TE/TR/TI voxel/FA°/slices/GAP: 92 ms/8500 ms/2439 ms/1 × 0.9 × 1 mm/36/0.4 mm) and 3. DWI sequences (TE/TR voxel/slices/GAP: 102 ms/8200 ms/1.2 × 1.2 × 3 mm/0 mm, b Value: 0/500/1000). The images were reviewed by an experienced neuroradiologist (S.S.) blinded to the patients' data with the exception of the SE diagnosis. The MRI studies were specifically reassessed to search for the presence of areas of restricted diffusion on isotropic DWI (hyperintensity) and T2WI hyperintensities suggestive of edema. In the image review, special focus was placed on brain regions known to be associated with SE-related abnormalities, which encompassed the mesial temporal lobe structures (hippocampus, amygdala, and entorhinal cortex), insula, pulvinar nucleus of thalamus, and lateral temporal lobe.

In addition, the neuroradiologist included lesions in other cortical areas, which in her judgement, were considered unrelated to damage induced by the underlying cause. In parallel and when they were available, previous and later MRI studies were assessed to further define the features associated with SE, of special interest in cases related to tumors.

At hospital discharge, we recorded all deaths and whether patients had the same functional status as that at baseline or a functional decline relative to baseline. Reduced functional status and death were considered unfavorable outcomes.

Lastly, we performed an analysis to determine which clinical characteristics were independently associated with the MRI findings, and to seek relationships between the MRI characteristics and the outcome at discharge.

### 2.1. Statistical analysis

Descriptive and frequency statistics were obtained and comparisons were made using the IBM SPSS Statistics software, version 22.0. Categorical variables are reported as frequencies (percentages) and continuous variables as the mean ± standard deviation (SD) or the median and interquartile range (IQR), as appropriate. Statistical significance for intergroup differences was assessed by the Pearson chi-square or Fisher exact test for categorical variables, and the Student *t* or Mann-Whitney *U* test for quantitative variables. Receiver operator characteristics (ROC) curves were configured to calculate cut-off points for the time from SE onset to MRI examination and the SE duration with the best sensitivity and specificity to predict the response variables. Variables found to be associated with MRI changes and a poor outcome in the bivariate analysis were entered into forward stepwise multiple logistic regression models to identify factors independently associated with restricted diffusion, presence of T2 hyperintensities, and unfavorable outcome at discharge. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

## 3. Results

From February 2011 and May 2017 we attended 285 SE with a mean age of 63.1 (SD 18.1) years. Of them, 141 (49.47%) had MRI but only 60 (21.05%) were performed in the acute phase. The patients included have a mean age of 57.5 years (SD 18.5) and 30 (50%) were women. The median duration of the SE episode was 51.5 h (IQR 22.2–93), and the median gap time from SE onset to the MRI examination was 86.5 h (IQR 42.3–145.3). MRI was performed during the SE in 23 (38.3%) patients. In the remaining 37 (61.7%) MRIs performed after SE resolution the median time from the end of SE to MRI acquisition was 61.2 h (IQR 26.5–121.6). The patients' clinical and demographic data according to the MRI features detected are summarized in Table 1.

### 3.1. MRI findings

The overall analysis of the MRI findings showed that 25 patients (41.7%) had a restricted diffusion pattern on DWI and the corresponding ADC maps, and 38 (63.3%) had hyperintensities suggestive of edema on T2WI/FLAIR sequences. Twenty-four of these patients showed abnormalities in all sequences. The distribution of the most commonly found abnormalities is shown in Table 2.

### 3.2. \* T2 hyperintensities

The brain regions where a hyperintensity was most often detected were the frontal (21, 55.3%) and temporal lobes (10, 26.3%) (Fig. 1). Analysis of the factors related to these features showed that they were more common in patients with a more markedly decreased level of consciousness (39.5% vs 9.1%, *p* = 0.01), those with acute or

**Table 1**

Relationship between the patients' clinical characteristics and MRI findings. n, number of patients; DWI, diffusion-weighted imaging; T2WI, T2-weighted image; SD, standard deviation; A-L/S-C, alert-lethargic/stuporous-comatose; SE, status epilepticus; NCSE, non-convulsive status epilepticus; STESS, Status Epilepticus Severity Score; LPDs, lateralized periodic discharges; mRS, modified Rankin Scale.

	General	DWI			T2WI		
		Restriction	No restriction	p	Signal abnormalities	No signal abnormalities	p
N	60	25 (41.7%)	35 (58.3%)	—	38 (63.3%)	22 (36.7%)	—
Sex, female, n (%)	30 (50%)	17 (68%)	13 (37.1%)	0.02	22 (57.9%)	8 (36.4%)	0.18
Age, years, mean (SD)	57.5 (18.5)	55.4 (14.8)	59.0 (17.6)	0.78	59.0 (16.9)	54.8 (21.1)	0.40
Previous epilepsy, n (%)	23 (38.3%)	9 (36.0%)	14 (40.0%)	0.18	13 (34.2%)	10 (45.5%)	0.16
Potentially fatal cause, n (%)	21 (35%)	13 (52%)	8 (22.9%)	0.02	18 (47.4%)	3 (13.6%)	< 0.01
Status epilepticus type, n (%):							
Convulsive	6 (10%)	4 (11.4%)	2 (8.0%)	0.18	2 (9.1%)	4 (10.5%)	0.32
Myoclonic	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (8.0%)		0 (0%)	2 (5.3%)	
Focal motor	14 (23.3%)	9 (25.7%)	5 (20.0%)		5 (22.7%)	9 (23.7%)	
NCSE with coma	5 (8.3%)	1 (2.9%)	4 (16.0%)		0 (0%)	5 (13.2%)	
NCSE without coma	33 (55%)	21 (60.0%)	12 (48.0%)		15 (68.2%)	18 (47.4%)	
Level of consciousness, A-L/S-C, n (%)	43/17 (61.7/28.3%)	15/10 (60/40%)	28/7 (80/20%)	0.09	23/15 (60.5/39.5%)	20/2 (91.9/9.1%)	0.01
SE duration, hours, median (IQR)	51.46 (22.2-93)	67.5 (33-113)	40 (12.5-84)	0.12	53.62 (30.1-86)	51.2 (27.8-92)	0.65
Duration > 24 hours, n (%)	41 (68.3%)	21 (84%)	20 (57.1%)	0.04	28 (73.7%)	10 (52.6%)	0.242
STESS, median, (IQR)	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0.04	3 (2-4)	2 (1-3)	< 0.01
LPDs, n (%)	17 (28.3%)	9 (36.0%)	8 (22.9%)	0.27	14 (36.8%)	3 (13.6%)	0.05
mRS deterioration at discharge, n (%)	27 (45%)	17 (68%)	10 (28.6%)	< 0.01	21 (55.3%)	6 (27.3%)	0.07

**Table 2**

Anatomic distribution of MRI abnormalities observed in the patients.

	T2 (n = 38) (63.3%)	DWI (n = 25) (41.7%)
Thalamus (Pulvinar nucleus)	4 (10.5%)	6 (24%)
Hippocampus-amygdala	11 (28.9%)	11 (44%)
Lateral temporal lobe	10 (26.3%)	8 (32%)
Insula	6 (15.8%)	8 (32%)
Extratemporal cortex	21 (55.3%)	10 (40%)

progressive SE vs remote SE ( $p = 0.04$ ), and those in whom SE had a potentially fatal cause (47.4% vs 13.6%,  $p < 0.01$ ) and was more severe (STESS 3 [IQR 2–4] vs 2 [IQR 1–3],  $p < 0.01$ ) (Table 2). Another related factor was the presence of LPDs in the EEG tracing (36.8% vs 13.6%,  $p = 0.05$ ). Specific analysis of the time at which MRI was carried out showed that changes were detected more often in patients who had undergone the study more promptly after symptoms onset (73.3 h vs 128.4 h,  $p < 0.01$ ) (Fig. 2). The best cut-off point for detecting MRI abnormalities in these patients was within the first 84 h after onset of the episode (86.2% vs 41.9%,  $p < 0.01$ ).

In the analysis of associations between the imaging findings and

underlying causes classified into groups, only the presence of acute cerebral lesions was independently associated with the presence of high signal on T2WI ( $p = 0.002$ ). Logistic regression models adjusted by etiology yielded the following variables independently associated with the presence of edema on T2WI: baseline STESS (OR = 2.347; 95% CI 1.264–4.357;  $p = 0.007$ ) and MRI performed within the first 84 h (OR = 11.540; 95% CI 2.247–59.269;  $p = 0.007$ ).

### 3.3. \* Restriction on DWI

The temporal (17, 68.0%) and frontal lobes (4, 16.0%) were the regions most commonly showing a restricted diffusion pattern (Fig. 1). Patients showing restriction on DWI were most often women (68% vs 37.1%,  $p = 0.02$ ), with no differences related to age. With regard to the clinical characteristics of SE, restricted diffusion was seen more often in patients with SE having a potentially fatal cause (52% vs 22.9%,  $p = 0.02$ ), in episodes lasting longer than 24 h (84% vs 60%,  $p = 0.04$ ), and in more severe episodes according to the STESS (3 [IQR 2–3] vs 2 [IQR 1–3],  $p = 0.04$ ) (Table 1). Once again, we found that DWI abnormalities were seen more often in patients undergoing an earlier examination, although the differences were not significant (74.1 h vs

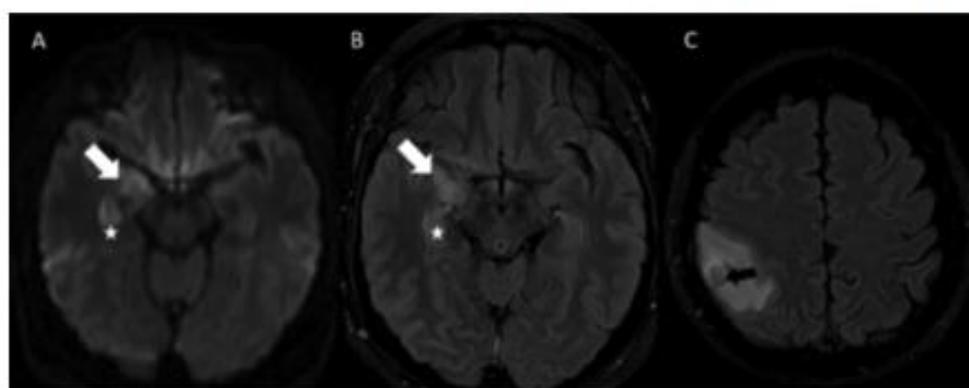


Fig. 1. Brain MRI in a patient with status epilepticus. A hyperintense area is seen on diffusion-weighted images (A and B), affecting the amygdala (arrow) and hippocampus (star) on the right side, related to cytotoxic edema. A right parietal metastatic lesion (arrow in C) surrounded by vasogenic edema is seen on an axial T2-FLAIR image.

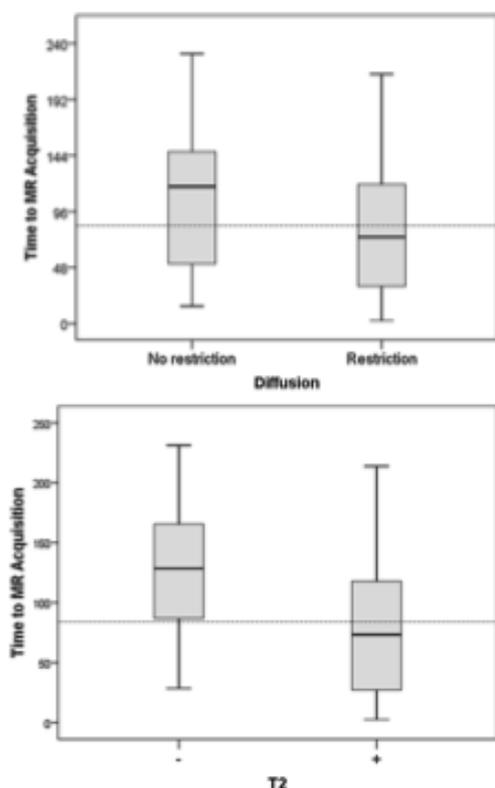


Fig. 2. Relationship between the time interval from status epilepticus onset to MRI examination and presence of MRI changes. Time elapsed was shorter in patients with T2WI ( $p < 0.01$ ) and diffusion-weighted ( $p = 0.22$ ) imaging abnormalities.

117.3 h,  $p = 0.22$ ) (Fig. 1). Nonetheless, DWI abnormalities were found in a higher percentage of patients when MRI was carried out within the first 84 h than when it was performed after this time (55.2% vs 29.0%,  $p = 0.04$ ).

On logistic regression analysis adjusted by etiology, the variables independently associated with the presence of DWI lesions were a potentially fatal underlying cause (OR = 7.698; 95%CI 1.378–42.997;  $p = 0.020$ ), MRI performed within the first 84 h (OR = 4.321; 95%CI 1.035–18.033;  $p = 0.045$ ), and SE duration > 24 h (OR = 6.192; 95%CI 1.304–29.416;  $p = 0.022$ ).

#### 3.4. Outcome at discharge and relationship with MRI findings

At discharge, 27 (45%) patients had unfavorable outcome. These included 19 patients with poorer functional status than before the SE episode and 8 patients who died. The clinical factors associated with an unfavorable outcome were a potentially fatal cause (51.9% vs 21.2%,  $p = 0.01$ ), lower consciousness level (44.4% vs 15.2%,  $p = 0.02$ ), SE duration longer than 65 h (63% vs 30.3%,  $p = 0.01$ ), and higher STESS value (3 [IQR 2–3] vs 2 [IQR 1–3],  $p = 0.03$ ) (Supplementary material). As to the MRI features, an unfavorable outcome was associated with detection of T2WI hyperintensities (77.8% vs 51.5%,  $p = 0.04$ ) and areas of restricted diffusion (63.0% vs 24.2%,  $p < 0.01$ ).

The variables independently associated with a poor outcome after adjusting by etiology were the presence of DWI restriction (OR = 4.511; 95%CI 1.242–16.338;  $p = 0.022$ ), consciousness impairment (OR = 5.689; 95%CI 1.321–24.494;  $p = 0.020$ ), and SE

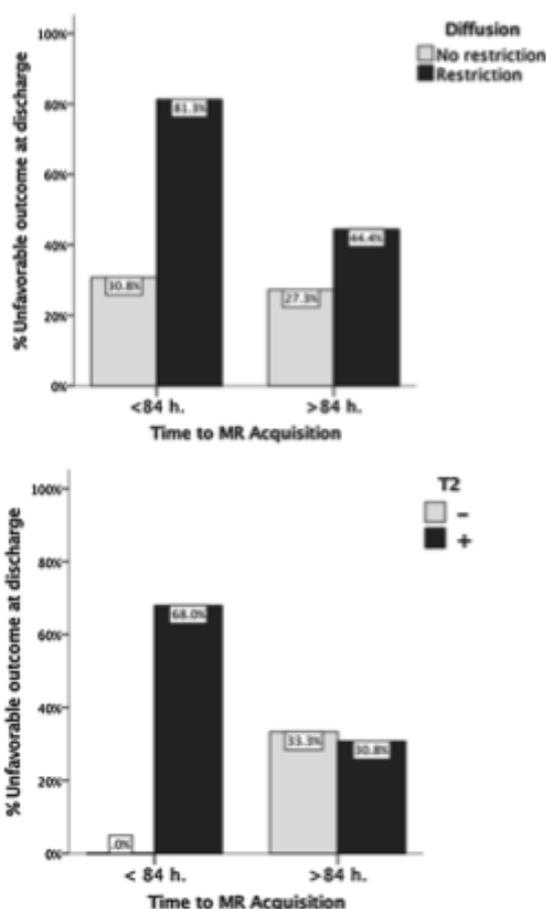


Fig. 3. Relationship between findings on T2WI and diffusion-weighted images and discharge outcome according to the time elapsed from status epilepticus onset to the MRI examination.

duration > 65 h (OR = 4.769; 95%CI 1.276–17.822;  $p = 0.020$ ).

This association between the MRI findings and the patients' prognosis was more evident in the group that had undergone an earlier examination (< 84 h). Within this time window, DWI changes (81.3% vs. 30.8%,  $p < 0.01$ ) and T2WI abnormalities (68% vs 0%,  $p = 0.02$ ) were both significantly associated with an unfavorable outcome (Fig. 3).

#### 4. Discussion

This study investigated relationships between MRI per-ictal changes in SE patients and the patients' prognosis. The prevalence of DWI and T2WI abnormalities was 41.7% and 63.3%, respectively, values similar to those described in previous studies [2–9]. Our data show that these lesions were detected more often when MRI studies were performed within the first few days after the onset of the episode. Furthermore, they were related to the cause of SE and clinical factors associated with greater severity of the episode, and their presence on early studies was associated with a poorer functional outcome after SE had resolved. That is, restricted diffusion and T2WI signal abnormalities seen on MRI within the first 84 h were associated with an unfavorable outcome at hospital discharge.

The studies in this line published to date are mainly retrospective,

with the exception of one by Jabben et al. [10], and overall, they do not establish a conclusive relationship between the MRI changes associated with SE and the patients' functional outcome. In the present study, a DWI restrictive pattern and hyperintensity on T2WI sequences were related with clinical data indicating an unfavorable prognosis, in accordance with the most important studies published in this regard [4,8–10]. In the prospective study by Jabben et al. [10], MRI abnormalities were more common in patients with a more prolonged SE episode, as was also seen in our series.

In at least some of cases and particularly in those related with structural lesions, these findings could be secondary to the lesion itself. On the other hand, a DWI restrictive pattern was usually seen at a distance from the lesions, often involving the limbic system or thalamus, and was equally represented in all the etiologic groups. Therefore, this finding was likely a direct consequence of SE [3,8,14].

In the largest study performed to date, which included 69 SE patients [9], MRI abnormalities were found to be related to a low level of consciousness, concurring with our results. Other reported factors related to peri-ictal MRI features in the remaining studies [4,8] such as the absence of previous epilepsy, higher score on the STESS scale, and LPDs on EEG study were also observed in our series [14]. However, beyond the results from these studies, we found that an independent association between the MRI findings and a poor functional outcome was primarily seen when the imaging examination was carried out promptly.

Detection of T2WI and DWI changes was significantly higher in SE patients undergoing MRI in the first 84 h after onset of the episode, and the findings obtained within this window of time had greater prognostic value. These data suggest that although the all MRI changes found cannot be conclusively defined as being secondary to SE [21], early examination with MRI may increase the value of this technique in SE patients.

With regard to the long-term prognosis, peri-ictal changes are potentially reversible, but they have been associated with neurological deficits in more than half the patients in some studies. Speech impairment, motor deficits, and the development of epilepsy at long term have been described in relation to SE-associated MRI changes, and these sequelae are consistent with the topography of the lesions [6,11]. Moreover, the presence of T2WI high signal or DWI restriction predicted poorer outcome independently of the etiologic subgroup, suggesting that SE-related edema may have prognostic value beyond the mortality risk associated with the underlying cause.

Some longitudinal studies have associated SE-related MRI abnormalities with laminar necrosis and atrophy on follow-up imaging [22–26]. Others, however, have reported that there are no long-term radiologic sequelae [8].

The retrospective design and the lack of protocolled follow-up studies to evaluate whether the imaging abnormalities found had reversed, are some of the limitations of our study. All the patients were not included during the study period due to the lack of conditions to acquire the MRI. Nonetheless, MRIs were performed following the same protocol in all patients during the acute phase and reassessed to find SE-related findings. Despite the limitations, our results suggest that SE-related findings in the acute MRI can be a prognostic marker. These results, added to the previously published, could be useful in clinical practice to take treatment decision.

## 5. Conclusion

Signal changes on DWI and T2WI sequences are seen in up to half of SE patients, and are more likely to be detected on examinations performed within the first 84 h after the onset of the episode. Regardless of the underlying cause of SE, the presence of edema predicted a poorer functional outcome in these patients.

## Approval statement

This study was approved by the local ethics committee (PR(AG)33/2010) (Comité Ético de Investigación Clínica).

## Consent statement

Due to the retrospective character of the study, the need for written informed consent was waived.

## Funding

The authors have received no specific grants for this research from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Ethical publication statement

We confirm that we have read the Journal's position regarding ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.08.013>.

## References

- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(October (10)):1515–23. PubMed PMID: 26336950.
- Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: a focused review. *Seizure* 2016;38(May):63–7. PubMed PMID: 27156207.
- Cole AJ. Status epilepticus and perictal imaging. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 4):72–7. PubMed PMID: 15281962.
- Goyal MK, Sinha S, Ravishankar S, Shivshankar JJ. Peri-ictal signal changes in seven patients with status epilepticus: interesting MRI observations. *Neuroradiology* 2009;51(March (3)):151–61. PubMed PMID: 19057899.
- Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. Diffusion changes suggesting predominant vasogenic edema during partial status epilepticus. *Seizure* 2004;13(July (5)):317–21. PubMed PMID: 15158702.
- Raghavendra S, Ashalatha R, Krishnamoorthy T, Kesavadas C, Thomas SV, Radhakrishnan K. Reversible perictal MRI abnormalities: clinical correlates and long-term outcome in 12 patients. *Epilepsy Res* 2007;73(January (1)):129–36. PubMed PMID: 17125968.
- Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, et al. Perictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res* 2009;86(September (1)):72–81. PubMed PMID: 19541453.
- Di Bonaventura C, Bonifati F, Fattouch J, Mari F, Petrocci S, Cami M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with partial status epilepticus. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 1(January):45–52. PubMed PMID: 19125848.
- Rempebaum P, Kassubek J, Pinkhardt E, Hubers A, Ludolph AC, Schocke M, et al. Status epilepticus: clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients. *Epilepsy Res* 2016;120(February):55–64. PubMed PMID: 26719998.
- Jabben SA, Cherukuri P, Mridula R, Harshavardhana KR, Gaddamanglu P, Sarva S, et al. A prospective study of diffusion weighted magnetic resonance imaging abnormalities in patients with cluster of seizures and status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;155(April):70–4. PubMed PMID: 28267656.
- Canas N, Brelvi P, Soares P, Saralva P, Calado S, Jordao C, et al. The electroclinical-imaging spectrum and long-term outcome of transient perictal MRI abnormalities. *Epilepsy Res* 2010;91(October (2–3)):240–52. PubMed PMID: 20728314.
- Xiang T, Li G, Liang Y, Zhou J. A wide spectrum of variably perictal MRI abnormalities induced by a single or a cluster of seizures. *J Neurol Sci* 2014;343(August (1–2)):167–72. PubMed PMID: 24950900.
- Chatzikonstantinou A, Gass A, Forster A, Hennerkei MG, Szabo K. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res* 2011;97(November (1–2)):45–51. PubMed PMID: 21802259.
- Giovannini G, Kuchukhidze G, McCoy MR, Meletti S, Trinka E. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia* 2018(August). PubMed PMID: 30129213.
- Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002;33(September (9)):2243–6. PubMed

- PMID: 12215594.
- [16] Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalas G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015;49(August):158–63. PubMed PMID: 26092326.
- [17] 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(October (10)):1561–6. PubMed PMID: 18769858.
- [18] Rossetti AO, Harwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77(May (5)):611–5. PubMed PMID: 16614020. PubMed Central PMCID: 2117456.
- [19] Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51(February (2)):251–6. PubMed PMID: 19817823.
- [20] Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2011;10(October (10)):922–30. PubMed PMID: 21939901. PubMed Central PMCID: 3202016.
- [21] Toledo M, Mumma J, Surina M, Rovira R, Alvarez-Sabin J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49(August (8)):1465–9. PubMed PMID: 18522643.
- [22] Bauer G, Gotwald T, Dobesberger J, Embacher N, Felber S, Bauer R, et al. Transient and permanent magnetic resonance imaging abnormalities after complex partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2006;8(May (3)):666–71. PubMed PMID: 16503204.
- [23] Donaire A, Carreno M, Gomez B, Fossas P, Bargallo N, Agudo R, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77(January (1)):104–6. PubMed PMID: 16361606. PubMed Central PMCID: 2117425.
- [24] Didelet A, Kremer S, Schmitt E, Maillard L, Gibot S, Cravoisi A, et al. MRI findings in a case of prolonged status epilepticus. *J Neuroradiol* 2006;33(April (2)):121–5. PubMed PMID: 16733426. Suivi iconographique d'un état de mal épileptique prolongé.
- [25] Wiesmann UC, Woermann FG, Lemieux L, Free SL, Bartlett PA, Smith SJ, et al. Development of hippocampal atrophy: a serial magnetic resonance imaging study in a patient who developed epilepsy after generalized status epilepticus. *Epilepsia* 1997;38(November (11)):1238–41. PubMed PMID: 9579926.
- [26] Goeg G, Shi F, Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Insights into the sequence of structural consequences of convulsive status epilepticus: a longitudinal MRI study. *Epilepsia* 2008;49(November (11)):1941–5. PubMed PMID: 18494785.

Anexo 2

Tabla: Escala de Rankin modificada (mRS)

<b>Tabla, anexo 2. Escala de Rankin Modificada (mRS)</b>		
<b>Nivel</b>	<b>Grado de discapacidad</b>	
0	Asintomático	Sin limitaciones
1	Muy leve	El paciente presenta algunos síntomas, pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo
2	Leve	El paciente presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero independiente en las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)
3	Moderado	El paciente necesita asistencia para algunas de las actividades instrumentales, pero no para las ABVD
4	Moderado-Grave	El paciente necesita asistencia para las ABVD, pero no necesita cuidados de forma continua
5	Grave	El paciente necesita cuidados (profesional o no) durante todo el día
6	Muerte	

### Anexo 3

Tabla: Escala STESS modificada (mSTESS)

Tabla, anexo 3. STESS modificado (mSTESS)	
Variabes	Puntuación
Nivel de Conciencia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vígil/confuso</li> <li>• Estuporoso/coma</li> </ul>	0 1
Tipo de crisis	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parcial simple o complejo</li> <li>• Convulsivo generalizado</li> <li>• No convulsivo en coma</li> </ul>	0 1 2
Edad	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;65 años</li> <li>• &gt; 65 años</li> </ul>	0 2
Antecedentes de Epilepsia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	0 1
mRS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1-3</li> <li>• ≥4</li> </ul>	0 1 2
TOTAL	0-8

mSTESS del inglés, modified Status Epilepticus Severity Score; mRS, escala de Rankin modificada

Anexo 4

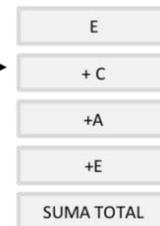
Tabla: Escala EMSE

ETIOLOGÍA: Escoger 1 opción	
Etiología (E)	EMSE
Aomalías del SNC	2
Disminución/suspensión/pobre adherencia a los FAE	2
Esclerosis múltiple	5
Patología vascular cerebral o lesión traumática crónica	7
Hidrocefalia	8
Alcoholismo	10
Sobredosis de fármacos	11
Traumatismo craneoencefálico	12
Criptogénico	12
Tumor cerebral	16
Metabólica: Alteración del Na	17
Trastornos metabólicos	22
Enfermedad cerebrovascular aguda	26
Infección aguda del SNC	33
Anoxia	65

EDAD	
Edad (A)	EMSE
21-30	1
31-40	2
41-50	3
51-60	5
61-70	7
71-80	8
>80	10

EEG: escoger la peor opción	
EEG ( E)	EMSE
Brote supresión espontáneo	60
ASIDs	40
LPDs	40
GPDs	40
No LPDs, GPDs o ASID	0

COMORBILIDAD: Sumar los puntos de cada enfermedad que tenga el paciente	
Comorbilidad ( C)	EMSE
Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gástrica, enfermedad hepática leve, diabetes	10
Hemiplejía, enfermedad renal moderada o grave, diabetes con daño en algún órgano, cualquier tumor incluyendo leucemia/linfoma	20
Enfermedad hepática moderada o grave	30
Tumor sólico o metastásico, SIDA	60



Escala EMSE, Epidemiology based Mortality Score in Status Epilepticus; ASID, descarga crítica después de EE; GPD, descargas epileptiformes periódicas; LPD, descargas lateralizadas periódicas