



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-EPIDEMIOLÓGICAS Y
MANEJO DEL ESTADO EPILÉPTICO CONVULSIVO EN
EL SERVICIO DE EMERGENCIA DE ADULTOS DE UN
HOSPITAL GENERAL DE LIMA, PERÚ**

**Clinical-Epidemiological Characteristics and Management of Convulsive
Status Epilepticus in the Adult Emergency Department of a General Hospital
in Lima, Peru**

ALUMNOS:

**Bedoya Sommerkamp, Marcelo Eduardo
Chau Rodríguez, Víctor Hugo
Medina Ranilla, Jesús Guillermo**

ASESORES:

**Escalaya Advíncula, Alejandro Leonardo
Ticse Aguirre, Ray Willy**

**LIMA - PERÚ
2 019**

JURADO

Dr. Tito Alfredo Chilón Quispe

Coordinador del Jurado

Dr. Néstor Enrique Najjar Trujillo

Profesor Calificador

Dr. José Alejandro Dioses Flores

Profesor Calificador

ASESORES

Alejandro Leonardo Escalaya Advíncula

Asesor Principal

Ray Willy Ticse Aguirre

Co-asesor

DEDICATORIA

El presente trabajo se encuentra dedicado a nuestras familias y amigos, quienes nos han acompañado estos 7 años, con paciencia, amor y sacrificio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros padres, por apoyarnos incondicionalmente en este arduo, pero gratificante camino llamado vida.

Agradecemos a nuestra alma máter, la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por brindarnos los conocimientos y experiencias necesarios para nuestra vida profesional y personal. Orgullosos de ser heredianos. *Spiritus ubi vult spirat.*

Agradecemos a nuestros asesores, sin cuya guía y tutela no hubiese sido posible la realización de este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los gastos como consecuencia de la ejecución y presentación del trabajo de investigación fueron financiados por los autores.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

TABLA DE CONTENIDOS

I. Introducción.....	1
Objetivos	3
a. Objetivo principal.....	3
b. Objetivos específicos	3
II. Materiales y Métodos.....	4
a. Diseño del estudio.....	4
b. Población.....	4
c. Criterios de selección	4
d. Definición de variables	4
e. Procedimientos y Técnicas.....	6
f. Plan de Análisis.....	7
III. Resultados.....	8
IV. Discusión	11
V. Conclusiones y Recomendaciones.....	19
VI. Referencias Bibliográficas.....	20
VII. Tablas y Gráficos	23

Resumen

Introducción. El Estado Epiléptico (EE) es una emergencia neurológica cuya epidemiología, etiología, manejo y pronóstico ha sido poco estudiada en Perú.

Objetivo. Describir características clínico-epidemiológicas y manejo del EE convulsivo generalizado (EECG) en pacientes adultos atendidos en el servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia entre marzo 2 018 y enero 2 019.

Materiales y Métodos. Estudio prospectivo observacional descriptivo donde los pacientes incluidos fueron evaluados por personal de los Servicios de Emergencia a su llegada y Neurología al primer día de hospitalización, día del alta y a los 30 días del alta para recopilar datos pertinentes de su condición, con los que, una vez codificados y ordenados, se realizó el análisis estadístico univariado. *Resultados.* 59 pacientes. Hombres 62.7%, desempleados 57.63%, primaria completa 45.76%, antecedente de epilepsia 52.54%, EECG intermitente sin convulsión al llegar 55.93%. Mediana de tiempo desde inicio de EECG a llegada al hospital fue 60 minutos, a instauración de 1° línea, 110 minutos; desde llegada al hospital a 1° línea, 7 minutos, en general, y 70 minutos si fueron ingresados al hospital sin episodio convulsivo. Las drogas más utilizadas como 1°, 2° y 3° línea fueron 1 benzodiacepina (41.67%), fenitoína (76.92%) y benzodiacepinas en multidosis (60%) respectivamente. Las etiologías más frecuentes: suspensión de antiepilépticos (27.12%), no determinadas (27.12%) e ictus (11.86%). El 62.71% tuvo Rankin 0-2 al alta. *Conclusión.* La epidemiología del EECG en nuestra población es mixta, la mayoría de presentación intermitente y los tiempos de manejo difieren de lo recomendado en las guías. *Palabras Clave:* Estado Epiléptico, Adulto, Epidemiología, Terapéutica, Hospitales Generales.

Abstract

Introduction: Status epilepticus (SE) is a neurologic emergency whose epidemiology, etiology, management and prognosis is scarcely known in Peru.

Objective. Describe the clinical-epidemiological features and management of Generalized Convulsive Status Epilepticus (GCSE) in adult patients admitted to Cayetano Heredia Hospital's Emergency Department between March 2 018 and January 2 019. Materials and Methods. Prospective, observational, descriptive study in which enrolled patients were evaluated by Emergency Department's personnel at arrival, and Neurology Department's personnel at first day of hospitalization, at discharge and at 30 days after discharge in a follow-up visit, for recompilation of relevant data with which, after being encoded and sorted, univariate statistical analysis was carried out. Results. 59 patients. Males 62.7%, unemployed 57.63%, completed primary education 45.76%, intermittent GCSE with no seizure at arrival 55.93%. Median time from GCSE onset to hospital arrival was 60 minutes, to 1st line therapy, 110 minutes; from hospital arrival to 1st line therapy, 7 minutes in general, and in those who didn't present seizures at arrival, 70 minutes. The most frequently used drugs were 1 benzodiazepine (41.67%), phenytoin (76.92%) and multiple doses of benzodiazepines (60%) for 1st, 2nd and 3rd line therapies respectively. The most frequent etiologies were AED suppression (27.12%), undetermined (27.12%) and stroke (11.86%). 62.71% had 0-2 Rankin at discharge. Conclusion. GCSE epidemiology in our population was mixed, predominantly intermittent and its management times differed from the guidelines' recommendations. Key Words: Status Epilepticus, Adult, Epidemiology, Therapeutics, General Hospitals.

I. INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es una crisis epiléptica continua debida al fracaso de los mecanismos de terminación de las crisis o activación de mecanismos que inducen crisis anormalmente prolongadas (1). Si bien la tasa de incidencia anual es de 12.6 por 100 000 personas-año (2), es considerado una emergencia médica y neurológica con elevadas tasas de morbilidad (20-50%) y mortalidad (3-40%), por lo que requiere un diagnóstico y tratamiento oportunos (2,3).

Los datos sobre epidemiología, etiología, manejo y pronóstico del EE provienen principalmente de países desarrollados. Su incidencia tiene una distribución bimodal, con picos en menores de 1 año y mayores de 60 años, y se reporta predominio del sexo masculino (4-7). La mayoría (45-75%) son EE convulsivos generalizados (EECG) los cuales, según La Liga Internacional contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy – ILAE), se caracterizan por: 1) Ser una convulsión, definida como “episodios de contracciones musculares anormales excesivas bilaterales, que pueden ser sostenidos o interrumpidos”, asociada a alteración de conciencia y 2) Durar \geq 5 minutos (1).

Las etiologías más frecuentes reportadas en países desarrollados, aunque en hasta 30% de los casos se desconocen, son el bajo nivel de fármacos antiepilépticos (FAE), seguido de epilepsia sintomática remota y accidente cerebrovascular (ACV), siendo la última importante en >60 años (6). En los países en vías de desarrollo como Perú la información disponible sobre EE es limitada; no obstante, se hace evidente la influencia de enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central (SNC) como malaria, toxoplasmosis, neurocisticercosis (NCC) y meningitis (4, 6, 7). Esta diferencia en los perfiles epidemiológicos de los países en

vías de desarrollo, respecto a los países desarrollados, adquiere especial importancia en nuestro país donde se encuentra un patrón mixto, con características de ambos perfiles (predominio de etiologías tanto infecciosas como crónico-degenerativas).

En el Perú, solo hay 3 estudios sobre EE en adultos y en ellos se evidencia que las etiologías más frecuentes son la suspensión de FAEs, NCC e indeterminados. (8-10). Sin embargo, ninguno registró los tiempos de instauración de cada línea de terapia. Según la Sociedad Americana de Epilepsia (American Epilepsy Society - AES), el tiempo es uno de los factores más importantes en el tratamiento del EE (5,11), pues se ha encontrado que iniciar tratamiento farmacológico dentro de los 30 minutos de iniciado el EE disminuye la mortalidad intrahospitalaria y mejora el pronóstico funcional (12), lo cual concuerda con la afirmación que a partir de los 30 minutos del EE existiría daño neurológico irreversible (1).

Por lo tanto, la determinación de los tiempos de instauración de cada línea de terapia resulta primordial para evaluar el manejo del EECG. Asimismo, el contexto de un hospital general permitiría tener una mejor aproximación al perfil de pacientes de la población general. El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínico-epidemiológicas y el manejo del EECG en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Emergencia (EMG) del Hospital Cayetano Heredia (HCH). Los datos obtenidos en nuestro estudio supondrán una base para la elaboración de una guía local y la formulación de nuevas preguntas para su posterior investigación en nuestro país.

Objetivos

a. Objetivo principal

Describir las características clínico-epidemiológicas y el manejo del EECG en pacientes ≥ 18 años de edad atendidos en el HCH entre marzo 2 018 y enero 2 019.

b. Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EECG.
2. Determinar los tiempos de cada etapa del EECG (Prehospitalario, Manejo de cada Línea de Terapia, Total).
3. Determinar FAEs de uso más frecuente y las dosis usadas en el tratamiento del EECG.
4. Describir las etiologías, las comorbilidades, complicaciones más frecuentes, y el nivel funcional al alta y a los 30 días del EECG para nuestra población.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en adultos con EEGG.

b. Población

Todos los pacientes ≥ 18 años que acudían a EMG del HCH con EEGG entre marzo de 2018 y enero de 2019. No se aplicó técnica de muestreo.

c. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Sintomatología que cumpla con 1 de los siguientes:
 1. Crisis epiléptica convulsiva generalizada continua con duración ≥ 5 minutos, evidenciada por personal de salud del HCH.
 2. Crisis epilépticas convulsivas intermitentes sin recuperación total de la conciencia entre ellas en un periodo ≥ 5 minutos, al menos la última evidenciada por personal de salud del HCH.
- Paciente (o familiar/acompañante, en caso de alteración de conciencia del paciente) firma consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes transferidos de otros hospitales o clínicas.
- Pacientes con inicio de tratamiento farmacológico fuera del hospital.

d. Definición de variables

- **Antecedente de epilepsia:** Diagnóstico previo de epilepsia por médico especialista en Neurología.

- **Adherencia a FAE:** Administración de FAE que cumple con indicaciones del médico tratante. Obtenido mediante auto-reporte (lo que paciente expresa respecto al uso) o dosaje del FAE (nivel adecuado).
- **Presentación clínica del EECG:**
 - **Tipo A:** Episodio convulsivo continuo de duración ≥ 5 minutos.
 - **Tipo B:** Episodios convulsivos intermitentes de duración ≥ 5 minutos, sin recuperación total de la conciencia entre episodios.
- **Línea de manejo:** Familia de FAEs usados como tratamiento del EECG. Se define 1°, 2° y 3° líneas al cambio de familia respecto al previo.
- **Inicio del EECG:** Hora de inicio del EECG según lo reportado por familiar o acompañante.
- **Tiempo:** Variable cuantitativa discreta medida en minutos. De ser menor a 1 minuto se consideró “0” (cero).
- **Tiempo Pre-hospitalario:** Entre inicio del EECG y el ingreso a EMG.
- **Tiempo Pre-terapéutico:** Entre inicio del EECG y administración del primer FAE (Inicio de 1° Línea).
- **Tiempo de Acción:** Entre el ingreso y la administración de primer FAE.
- **Tiempo a 2° línea:** Entre inicio de 1° línea y el primer FAE de 2° línea.
- **Tiempo a 3° línea:** Entre inicio de 2° línea y el primer FAE de 3° línea.
- **Tiempo Total del EECG:** Entre el inicio y el cese del EECG.
- **Status Epilepticus Severity Score (STESS):** Mide probabilidad de muerte intrahospitalaria al ingreso. Evalúa nivel de conciencia, peor tipo de convulsión, edad y antecedente de convulsión. Se puntúa de 0 a 6 (5).

- **Nivel funcional del paciente según la Escala de Rankin modificada:**
Mide el nivel funcional del paciente según su capacidad de realizar actividades de la vida diaria. Se puntúa de 0 a 6, siendo 6 muerte (5).
- **Etiología del EEGG:**
 - **Sintomático agudo:** Ocurre dentro de los primeros 7 días o como presentación de los siguientes: trauma craneoencefálico (TEC), ACV, infección o tumor del SNC, post cirugía intracraneal, tóxicos, trastornos metabólicos, suspensión de drogas, alcohol o FAEs
 - **Sintomático remoto:** Ocurre una semana después o como secuela de los siguientes: TEC, ACV, infección del SNC, factores de riesgo pre y perinatales, consumo crónico de alcohol, estados post encefalopáticos.
 - **Sintomático progresivo:** Ocurre en el contexto de evolución lenta, tratamiento incompleto o fallido de los siguientes: neoplasias o infecciones del SNC, enfermedades autoinmunes, trastornos metabólicos crónicos, enfermedades neurodegenerativas.
 - **Desconocido (Criptogénico):** No se puede definir etiología, a pesar de haberse realizado todas las pruebas diagnósticas indicadas.
 - **No Determinado:** No se realizaron todas las pruebas diagnósticas indicadas para definir el diagnóstico etiológico final.

e. Procedimientos y Técnicas

Posterior a la revisión y aprobación por los Comités Institucionales de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia se contactó al personal de EMG para la presentación del proyecto y la instrucción en el correcto llenado del formulario de fármacos utilizados y tiempos

de instauración. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron invitados por el personal de EMG a formar parte del estudio mediante un consentimiento informado, el cual fue firmado por los pacientes, familiar o persona responsable, en caso de encontrarse alteración de conciencia. Luego, cuando los pacientes recuperaban la conciencia, los investigadores presentaban nuevamente el consentimiento a fin de asegurar su participación en el estudio. El equipo de EMG registró los datos básicos del manejo inicial y, si los pacientes no deseaban formar parte del estudio, dichos datos eran descartados.

Con los pacientes hospitalizados, el personal de Neurología evaluó a los pacientes en su 1er día y al alta. Los investigadores revisaron la historia clínica y registraron los datos pertinentes en el formulario correspondiente. Al alta, los investigadores anotaron las complicaciones que se presentaron durante la hospitalización. Finalmente, se citó a los 30 días del alta a los pacientes al Consultorio Externo del Servicio de Neurología y se procedió a evaluarlos según la ficha de datos correspondiente. Los investigadores registraron los datos y la etiología.

f. Plan de Análisis

Los datos se transfirieron a una base de datos elaborada con el programa STATA® 15 para Windows, donde fueron procesados y analizados. Luego de haber realizado el control de calidad del ingreso de la información, se realizó un análisis univariado que consistió en obtener medidas de tendencia central y de dispersión. Los datos no presentaron una distribución normal, presentando picos de frecuencia. Para las variables cuantitativas se utilizó la mediana, rango y rango intercuartílico, mientras que, para las nominales, proporciones.

III. RESULTADOS

De 62 pacientes captados, 59 cumplieron los criterios de inclusión. 3 pacientes fueron excluidos por presentar algún tratamiento farmacológico antes de llegar al hospital. La mediana de edad fue 47 años, la mayoría hombres (62.71%), desempleados (57.63%), provenientes del Cono Norte de Lima (52.24%) y 45.76% con solo primaria completa. El 55.93% (33 casos) presentó EECG tipo B sin convulsión al llegar, el 24.42% (15 casos), tipo B con convulsión al llegar y el 18.64% (11 casos), tipo A. El 94.92% (56 pacientes) tenía alguna comorbilidad al ingreso, presentando la mayoría más de 1 comorbilidad. Ver Tabla 1 y Gráfico 1.

Se presentaron datos atípicos en la distribución de los tiempos medidos, la mayoría en pacientes tipo B. La mediana del tiempo total de EECG en general fue 120 minutos (rango: 5-2 758 min); para tipo A, 30 minutos (6-340 min) y tipo B 130 minutos (5-2 758 min). Además, para los tipo B que llegaron convulsionando fue 99 minutos (20-240 min) mientras que para aquellos que no llegaron convulsionando fue 190 minutos (5-2 758 min).

La mediana del tiempo pre-hospitalario global fue de 60 minutos; para los de tipo A, 20 minutos (5-60 min) y para los de tipo B, 73.5 minutos (2-719 min). Ver Gráfico 2. La mediana del tiempo pre-terapéutico total fue de 110 minutos, siendo 20 minutos para tipo A (rango: 6-60 min) y 126 minutos para tipo B (20-1 171 min), de los cuales los que llegaron convulsionando tuvieron una mediana de 90 minutos (20-240 min) y los que no llegaron convulsionando una mediana de 190 minutos (30-1 171 min). Ver Gráfico 3.

La mediana del tiempo de acción fue 7 minutos (rango: 0-571 min), siendo para tipo A 0 minutos (0-5 min) y para tipo B 23 minutos (0-571 min). Además, en los tipo B con convulsión al llegar, la mediana fue 0 minutos (0-3 min), mientras que para los tipo B sin convulsión al llegar, 70 minutos (1-571 min). Ver Gráfico 4.

Hubo 36 EECG que cedieron con fármacos de 1° línea (57.63%), de los cuales 29 cesaron en 0 minutos, 5 cesaron entre 5-15 min, y 2 en 30 y 83 min respectivamente. Para los 23 restantes que no cesaron, la mediana total del tiempo a 2° línea fue de 20 min (rango: 0-180 min), pero entre tipo A y B los rangos variaron (5-40 min y 0-180 min respectivamente). 13 EECG cedieron en 0 minutos con 2° línea (22.03%), y para los 10 restantes la mediana total del tiempo a 3° línea fue de 8.5 min (0-651 min); siendo para los de tipo A 5 minutos (0-10 min) y para los de tipo B 28.5 minutos (0-651min). Ver Gráfico 5.

El FAE más utilizado en general fue diazepam (48.09%), seguido de midazolam (26.72%). Lo más utilizado como 1° línea fue 1 benzodiacepina (BZD) (41.67%), como 2° línea fue fenitoína (76.92%) y como 3° línea BZDs en dosis múltiples (60%). Ver Tabla 2. Diazepam presentó dosis adecuada en 61 oportunidades (97%), fenitoína como carga en 8 (36%) y como 2da dosis en 3 (100%) casos, y propofol en 2 casos (100%). En 32 oportunidades (91%), se administraron infradosis de midazolam. La dosis de carga de fenitoína fue administrada 7 veces (32%) en infradosis. El midazolam en infusión se utilizó 3 veces (100%) con dosis superiores a las recomendadas.

En cuanto a etiología del EECG, en 16 pacientes (27.12%) fue no determinada y en 1 fue desconocida (1.69%). En 31 (52.54%) se encontró una etiología sintomática

aguda (suspensión de FAEs y ACV las más frecuentes), 9 casos (15.25%) sintomáticos remotos (consumo crónico de alcohol y TEC previo los más frecuentes) y 2 (3.39%) sintomáticos progresivos (toxoplasmosis, melanoma metastásico al SNC). Hubo diferencias en cuanto a etiología en los pacientes con epilepsia, como se muestra en la Tabla 3.

En relación a los estudios realizados para definir etiología, de los 28 pacientes que tenían indicación de punción lumbar en EMG, sólo a 10 (35.71%) se le realizó el procedimiento. Por otro lado, 44 pacientes (74.58%) tuvieron Tomografía Espiral Multicorte cerebral (TEM), y 6 (10.17%) contaron también con Resonancia Magnética cerebral (RMN). De los 16 pacientes en los que no se llegó a definir etiología, 12 contaban con TEM, mientras que 1 con RMN. Ningún paciente contó con electroencefalograma (EEG) de EMG.

Hubo 33 pacientes (55.93%) que presentaron complicaciones durante su hospitalización, siendo las más frecuentes: problemas respiratorios (30.50% entre necesidad de intubación y neumonía aspirativa/intrahospitalaria), recurrencia de convulsiones o EECG (25.42%), acidosis metabólica (15.25%) e hipertensión endocraneana (8.47%). 2 pacientes ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Ver Tabla 4.

Respecto al grado funcional de los pacientes al alta, la mayoría (62.71%) tuvo un puntaje bajo de Rankin (0-2, asintomático - discapacidad leve). Hubo 5 pacientes fallecidos durante la hospitalización (8.47%) y todos fueron Tipo B. En cuanto al seguimiento al mes del alta, se tuvo información de 35 pacientes, de los cuales 16 (45.71%) tenían un Rankin 0-2. Ver Tabla 5.

IV. DISCUSIÓN

En la población estudiada, el predominio del sexo masculino (62.71%) y de antecedente de epilepsia (52.54%) concuerda con lo reportado en la literatura (epilepsia 40-70%; hombres : mujeres 2:1) (5). A pesar que en un estudio local el 89% de pacientes con EEGG tenía antecedente de epilepsia (10), éste se realizó en el centro de referencia nacional para enfermedades neurológicas, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN), donde dicha proporción es esperable.

Aunque poca literatura describe y analiza por separado el EEGG según su presentación clínica como convulsión continua (tipo A) o intermitente (tipo B), en dichos estudios los pacientes tipo B representan un porcentaje importante de casos, que va del 30.5% al 64% (5,13,14), e incluso un estudio peruano en el INCN describe dicha situación en hasta 89% de los casos (10), cifras semejantes a las obtenidas en nuestro hospital general (81.36%).

El tiempo total del EEGG fue mayor en los de tipo B comparado con los de tipo A (130 versus 30 min), y un estudio encontró que era 2.5 más probable que EE intermitentes tuvieran mayor duración que los continuos debido a demoras en llamar al Servicio de Emergencias (15 versus 5 min respectivamente) por falta de reconocimiento del mismo como emergencia por parte de los familiares (14).

Todo ello está asociado al tiempo pre-hospitalario, el cual representa la demora al tratamiento que no depende del hospital o personal de salud donde se tratará al paciente, sino de deficiencias en el sistema de salud, conectividad y demoras en el transporte, predominantes en países en vías de desarrollo (15). En nuestro estudio se halló una mediana de tiempo pre-hospitalario de 60 minutos, siendo mayor en

los de tipo B (73.5 min) y llegando en un caso hasta 719 minutos. En un estudio la mediana de dicho tiempo para los EE continuos fue de 30 minutos (rango: 5-90 min), mientras que de los intermitentes 45 minutos (11-514 min) (14), valores similares a los nuestros. Otros estudios reportan medianas que van de 30 minutos a 18 horas (15,16). Cabe resaltar que, en países desarrollados, a pesar de presentar tiempos pre-hospitalarios similares, gran proporción de pacientes reciben tratamiento del Servicio Móvil de Emergencias previo a su llegada a EMG (16).

Por otro lado, un estudio peruano halló relación directa entre grado de instrucción y conocimiento sobre crisis epilépticas y epilepsia (17), lo cual podría explicar demoras en la llegada de los pacientes al hospital por falta de educación en identificación y primeros auxilios de crisis, y falta de soporte social en pacientes con epilepsia por el estigma social que los obligaría a ocultar su condición.

El tiempo de acción, por otro lado, depende del personal y la institución de salud a cargo del paciente. Sin embargo, en nuestro estudio se evidencia que también depende de la presentación clínica del EECG, ya que la mayoría de nuestros pacientes tipo B llegó a EMG solo con trastorno de conciencia y debió existir una segunda convulsión para su diagnóstico y tratamiento. Cabe resaltar que, luego del cese de manifestaciones motoras de un EECG, se puede presentar una forma de Estado Epiléptico No Convulsivo (EENC), con o sin manifestaciones motoras sutiles (nistagmo, parpadeos), cuyo diagnóstico se confirma por criterios electroencefalográficos preestablecidos, los cuales están asociados a crisis epilépticas convulsivas posteriores (5,18-20).

Dicho fenómeno puede catalogarse erróneamente como un estado post-ictal y el cese del EE, llevando a demoras en su diagnóstico y tratamiento, por lo que se recomienda realizar un EEG en: 1) Alteración de conciencia prolongada (≥ 30 min) posterior al cese de convulsiones, y 2) No recuperación del estado de conciencia previo al EE luego de la terapia anticonvulsiva (10 min) (3,5). Esta demora en el reconocimiento podría explicar la diferencia en los tiempos medidos entre pacientes tipo A y B, evidenciada en aquellos que llegan convulsionando (tipo A o B, ambos con una mediana de tiempo de acción de 0 minutos) y en los que no (tipo B sin convulsión al llegar, con una mediana de 70 minutos).

Se ha visto que a mayor duración del EECG, menor efectividad de la terapia anticonvulsiva, lo cual impacta en el pronóstico (13, 21). Las guías recomiendan, tras estabilizar al paciente o a la par, iniciar terapia de 1° línea a los 5 minutos de iniciado el EECG (11, 22, 23). En estudios norteamericanos, se reporta una media de demora de 28 minutos a varias horas para el inicio terapéutico (13), mientras que, en nuestro estudio, se evidenció una mediana de tiempo pre-terapéutico de 110 minutos. Asimismo, se ha demostrado en diversos estudios la dificultad de cumplir con los tiempos recomendados debido a factores como: falta de manejo pre-hospitalario, prolongadas distancias a la institución de salud y demoras en el uso del sistema de emergencias (14, 24, 25), evidenciados también en el presente estudio. Una revisión concluye que aquellos EE que se presentan en UCI serían los únicos que cumplen con el tiempo sugerido al ser evidenciados desde su inicio (13). Por ello, nuevas guías hacen énfasis en el tratamiento pre-hospitalario (22).

Con respecto al fármaco de elección de 1° línea, las guías recomiendan benzodiazepinas (BZDs) (nivel de evidencia A) (11, 22, 23) y de ellas el lorazepam

endovenoso (EV) se considera de primera elección por su menor tiempo de latencia (3-11 minutos) y mayor duración de acción (12-24 horas) (11, 23). Si bien en el Perú no se cuenta con este medicamento en presentación EV, se ha demostrado que las BZDs EV (lorazepam, diazepam) e intramusculares (IM) (midazolam) son equivalentes en efectividad (5, 13). En nuestro estudio, la mayoría recibió BZDs (63.89%), pero el 36.11% de los pacientes recibió una terapia inicial diferente. Un reporte mundial evidencia esto hasta en un 67% de los casos (13). Esto se podría explicar por ausencia de protocolos de manejo (23).

Se recomienda iniciar manejo de 2° línea a los 20 minutos de iniciado el EECG y a los 15 de haber iniciado la 1° línea si no hay respuesta (11, 23). Si bien todos los estudios reportan el tiempo desde el inicio del EECG hasta el inicio de la 2° (un estudio norteamericano reporta de 69-105 min) (13) o 3° línea, consideramos más útil la medición del tiempo entre líneas de manejo por depender exclusivamente del personal a cargo del manejo y no de factores extrahospitalarios ni del tiempo de demora al diagnóstico. En nuestro estudio la mediana del tiempo de 1° a 2° línea fue 20 minutos, 5 minutos más de lo recomendado.

No hay estudio a la fecha que demuestre superioridad de algún FAE endovenoso como terapia de 2da línea (11, 13, 23). En el nuestro, el 76.92% recibió fenitoína EV. Aunque el HCH cuenta con fenitoína y fenobarbital EVs, se prefiere utilizar el primero por menor riesgo de depresión respiratoria, pero para su administración se debe contar con coche de paro y dosaje sérico posterior (el HCH no cuenta con recursos para dicho fin), debido a cardiotoxicidad asociada a supra e infradosis EV (26).

Se recomienda iniciar la 3° línea a los 40 minutos luego del inicio del EE o a los 20 minutos de haber iniciado la 2° línea si no hay respuesta (11, 23). En la literatura se reporta un tiempo total de 2-3 horas antes del inicio de 3° línea (16). En nuestro estudio, se evidenció una mediana de 8.5 minutos entre 2° y 3° línea, aunque hubo diferencia entre la mediana de los tipo A con 5 min (15 min menos de lo indicado) y los tipo B con 28.5 min (8.5 min más de lo indicado). Ello puede deberse a premura para tratar pacientes con crisis convulsiva continua, o a dificultad en determinar respuesta al tratamiento por falta de EEG cuando cesaba la convulsión y no había recuperación total de conciencia en EEG intermitentes.

Como 3° línea se indica anestésicos EV (propofol, tiopental, ketamina) y BZDs en infusión (midazolam) (11, 23), acompañados por monitoreo EEG continuo que corrobora el cese del EE (23). De los 10 casos que llegaron a 3° línea, en 70% se utilizó dosis múltiples de BZDs EV, en 20%, propofol y midazolam, y en 10%, ketamina; ello puede deberse a que los anestésicos deben administrarse con monitoreo continuo de funciones vitales (por riesgo de hipotensión y depresión respiratoria), y EEG continuo (para definir el cese del EE), preferentemente en UCI, recursos no disponibles de forma inmediata en el HCH, y por ello se usan los medicamentos disponibles. No obstante, algunos han reportado que el tipo de fármaco no influye en el desenlace o mortalidad de los pacientes, y que lo importante es el inicio de la terapia (13).

De los FAEs utilizados en EMG, solo en el 56.92% se administraron a dosis recomendadas. Las infra y sobredosis evidenciadas pueden deberse a una mala estimación del peso del paciente, al desconocimiento de las dosis recomendadas o a falta de implementación de protocolos (11, 23). Por otra parte, la presentación de

los medicamentos también pudo influir en su correcta administración (ej. ampollas de midazolam contienen 5 mg y la dosis de adulto es 10 mg) (13) y la mala respuesta por dosis inadecuadas puede malinterpretarse como refractariedad al tratamiento (13), lo cual llevaría a un cambio innecesario en línea de manejo.

Además de los tiempos de instauración de cada línea de terapia y de los fármacos usados, la remisión del EEC depende también del manejo oportuno de su etiología, por lo que su búsqueda es prioritaria (ej. EEs por trastornos metabólicos usualmente no remiten hasta tratarse la causa de base) (5, 11, 22, 23).

Estudios peruanos previos reportan que las etiologías más frecuentes son suspensión de FAEs, sintomáticos agudos por infecciones (tuberculosis, NCC), sintomáticos remotos por TEC, ACVs, tumores del SNC y no determinados; datos compatibles con un patrón epidemiológico mixto de etiologías de países desarrollados y de países en vías de desarrollo (6,8-10). Los resultados del presente estudio fueron similares, a excepción de las infecciones del SNC, pues sólo 3 pacientes contaron con etiologías infecciosas demostradas, de los cuales en 1 se diagnosticó NCC. Es posible que dentro de los pacientes en quienes no se completaron todos los estudios necesarios (27.12% del total) haya habido casos infecciosos, entre ellos de NCC no diagnosticados (5, 8-10). En dichos casos no se pudo completar los estudios por negativa del paciente (ej. punción lumbar) o por falta de recursos (ej. RMN, western blot para NCC, dosaje sérico de FAE, etc.).

Por otro lado, cuando existe antecedente de epilepsia es importante descartar otras etiologías además de suspensión de FAEs, sobre todo las agudas (5). Ambas aseveraciones fueron corroboradas en nuestro estudio, ya que 48.39% de pacientes

con antecedente de epilepsia tenía etiología diferente a suspensión de FAEs (no determinados, infección del SNC, abstinencia o consumo crónico de alcohol, etc.). Con respecto a mala adherencia a FAEs, en nuestro estudio se encontró en un 74.36%, porcentaje que está dentro de lo reportado en la literatura (26-79%) (27). De los factores de riesgo asociados (27), encontramos en gran proporción los siguientes: sexo masculino, desempleo y bajo nivel educativo; este último podría contribuir por falta de educación sobre la importancia de adherencia a FAEs (17).

Entre las complicaciones asociadas a EECG, las respiratorias aparecieron con mayor frecuencia (necesidad de intubación y neumonía aspirativa/intrahospitalaria se presentaron en el 30.5% de pacientes), lo cual concuerda con la literatura, donde se reporta falla respiratoria en 80% de los pacientes y neumonías en el 16% (21). Asimismo, la segunda complicación más frecuente fue la recurrencia de EE o convulsión, con 15 pacientes (25.42%), de los cuales 2 fueron mujeres, 2 ancianos y 7 recibieron más de 1 FAE, hallazgos que concuerdan con los factores de riesgo para recurrencia de EE descritos en la literatura: edad (ancianos), sexo femenino y falta de respuesta a 1° FAE (5).

Numerosos estudios en adultos utilizan la escala de Rankin modificada para definir funcionalidad en pacientes con EE al corto, mediano y largo plazo (28). En nuestro estudio, los pacientes con Rankin de 3-5 al alta representaron el 28.81% del total, lo cual se encuentra dentro del rango de 20-50% de pacientes con discapacidad funcional significativa posterior a EE reportado en la literatura (3).

Al mes del alta, el 59.32% de pacientes tuvo seguimiento; de ellos, el 37.14% presentó discapacidad funcional significativa. El bajo porcentaje de seguimiento

pudo deberse a que, pacientes con menor Rankin al alta, (y por tanto menor grado de discapacidad) podrían considerar innecesario acudir al seguimiento.

Finalmente, el 50.85% (30 pacientes) obtuvo un STESS <3 y por ello, ya que este ha sido validado para predecir mortalidad del paciente con EE durante su hospitalización (29), a nuestra población en su mayoría se le cataloga como individuos con baja probabilidad de muerte intrahospitalaria. Además, la suspensión de FAEs, la etiología más común de nuestro estudio, se asocia a baja mortalidad (5). Todo ello se corrobora con la mortalidad del EECG en nuestro estudio la cual fue de 8.47%, que está dentro del rango reportado en la literatura de 3-40% (5) y es similar a estudios peruanos previos, con 7.3% y 8.5% (8,9).

La anoxia, edad avanzada, numerosas comorbilidades y mayor duración de crisis se asocian a altas tasas de mortalidad (5); un estudio peruano encontró como factores asociados a mortalidad múltiples comorbilidades y ventilación mecánica (9). De los 5 pacientes fallecidos 3 fueron mayores de 60 años, 1 presentó SatO₂ de 66%, 4 presentaron por lo menos 3 comorbilidades, 2 requirieron ventilación mecánica y su rango de duración del EECG fue 90-1171 minutos, mayor que la mediana de 60 minutos; además, todos presentaron EECG tipo B sin convulsión al llegar, lo cual retrasó su diagnóstico y manejo.

Como limitaciones del estudio: no se obtuvo el tiempo hasta la recuperación de la conciencia luego del cese de convulsiones del EECG (con el cese de convulsión y posterior recuperación de conciencia se definió el cese del EE), la fase de estabilización no fue considerada, y no se obtuvo ubicación exacta de los pacientes ni el tiempo exacto de inicio del EE.

V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

La mayoría de pacientes fueron varones, desempleados, provenientes del Cono Norte de Lima, con bajo nivel educativo, presentación clínica de crisis intermitentes y múltiples comorbilidades, siendo epilepsia la más frecuente. La mediana del tiempo entre el inicio del EEG y el ingreso a EMG fue 60 minutos; entre el inicio del EEG y la administración del primer FAE, 110 minutos; entre el ingreso a EMG y la administración del primer FAE, 7 minutos en general, y 70 minutos si ingresaron al hospital sin episodio convulsivo; total de EEG, 120 minutos; el tiempo entre 1° y 2° línea fue 20 minutos y entre 2° y 3° línea 8.5 minutos. Los pacientes sin convulsión al llegar presentaron en general mayores tiempos que los que llegaron convulsionando. Todos los tiempos encontrados difirieron a los recomendados en las guías. Lo más utilizado como 1°, 2° y 3° línea fue 1 BZD, fenitoína y BZDs en dosis múltiples, respectivamente. En general, se dieron dosis adecuadas de los fármacos empleados. Las etiologías más frecuentes del EEG fueron suspensión de FAEs, no determinadas y ACVs. Las complicaciones más frecuentes fueron respiratorias, neurológicas y metabólicas.

Existen aspectos no abarcados, pero de suma importancia, que necesitan explorarse a futuro para un mejor entendimiento del EE en Perú, como manejo pre-hospitalario, factores que influyen sobre los tiempos descritos, adherencia a FAEs, prevalencia de EENC y el desenlace a largo plazo. Recomendamos, en base a los resultados de nuestro estudio, implementar una guía local de manejo que contemple la utilización de EEG en EMG tanto para la determinación del diagnóstico del EENC como del cese del mismo, y dosaje sérico de fenitoína por ser el FAE de 2° línea más utilizado.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trinka E, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force. *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1515–23.
2. Nelson S, et al. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum*. 2018; 24 (6): 1683-1707.
3. Hirsch LJ, et al. Status Epilepticus. *Continuum*. 2013; 19 (3): 767–94.
4. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *European Journal of Neurology*. 2004; 11: 800–10.
5. Drislane F, et al. *Status Epilepticus: A Clinical Perspective* (2nd ed) Switzerland: Springer Nature 2018.
6. Sánchez S, Rincón F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *JClin Med*. 2016; 5 (8): 71.
7. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (6): 615-24.
8. Maldonado A, et al. Estado epiléptico convulsivo: características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo en Perú. *Neurol*. 2010; 25 (8): 478-84.
9. Graus-Tejeda JM, et al. Factores clínicos y epidemiológicos relacionados a mortalidad en pacientes con estatus epiléptico en un hospital de Lima: una serie comparativa de casos. *Rev Neuropsiquiatr*. 2016; 79 (4): 2017.
10. De la Cruz WF, et al. Estado epiléptico convulsivo en adultos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú 2011-2013. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014; 77 (4): 236-41.

11. Glauser T, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the AES. *Epilepsy Curr.* 2016; 17 (1): 48-61.
12. Cheng JY. Latency to treatment of status epilepticus is associated with mortality and functional status. *J Neurol Sci.* 2016; 370: 290-95.
13. Kämppi L, et al. Delays in the Treatment of Status Epilepticus - Effect on Outcome (1st ed). University of Helsinki. 2018; 1-
14. Chin R, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 696-706.
15. Murthy JM, Jayalaxmi SS, Al·lahu-àkbar. Convulsive status epilepticus: clinical profile in a developing country. *Epilepsia.* 2007; 48 (12): 2217–23.
16. Hill CE, et al. Timing Is Everything: Where Status Epilepticus Treatment Fails. *Ann Neurol.* 2017; 82 (2): 155-65.
17. Giraldo-Tapia R, et al. Conocimientos y creencias acerca de epilepsia en los padres de familia usuarios habituales del centro de salud de Peralvillo - Huaral. *Rev Neuropsiquiatr* 2013; 76 (1): 42-52.
18. Nagayama N, et al. Novel clinical features of nonconvulsive status epilepticus. *F1000 Research.* 2017; 1 (6): 1690-1704.
19. Claassen J, Hirsch L. Refractory Status Epilepticus. En: Sirven JI, Stern JM. *Atlas of Video-EEG Monitoring.* 1 ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2011. 225-38.
20. Claassen J, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (8): 1337–1351.

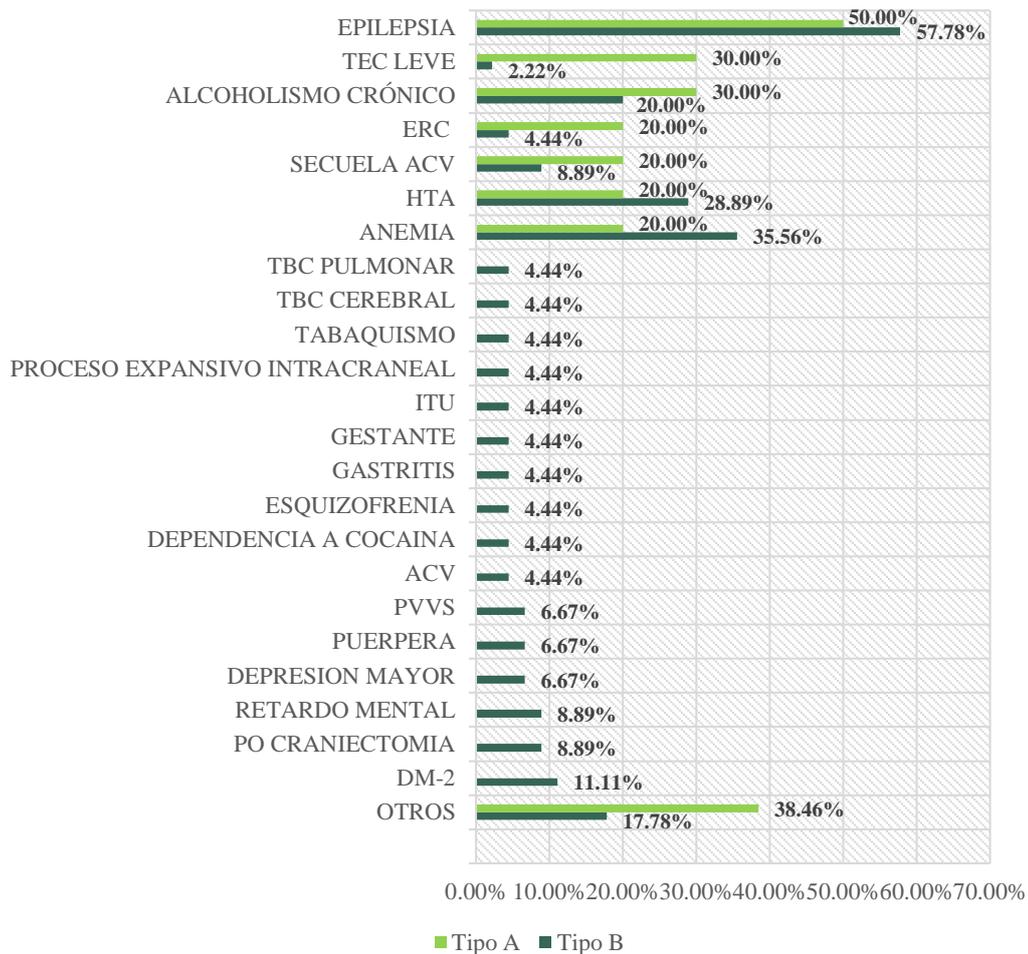
21. Sutter R. et al. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus – A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2017; 46 (1): 138-45.
22. Tatishvili N, et al. El manejo del estado epiléptico infantil. *Práctica Clínica Nacional. Recomendaciones (lineamientos) y enfermedades.* 2017; 1-11.
23. Brophy GM et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus; *Neurocrit Care.* 2012; 17 (1): 3-21.
24. Aranda A, et al. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: A cohort study evaluation. *Epilepsia.* 2010; 61 (10): 2159-67.
25. Skinner H, et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure.* 2010; 19:363-7.
26. Fenitoína (Dilantin) [inserto adjunto en Internet]. Estados Unidos: Pfizer Inc; 2018 [citado el 1 marzo 2019]. Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=560>
27. Malek N. et al; A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135 (5): 507-15.
28. Scoulier C, et al. Long-term outcomes of Status Epilepticus: A critical Assessment. *Epilepsia.* 2018; 59 (Suppl 2): 155–69.
29. Wang P, Guico PE, et al. Diagnostic value of Status Epilepticus Severity Score for survival conditions of patients with status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018; 82: 104-10.

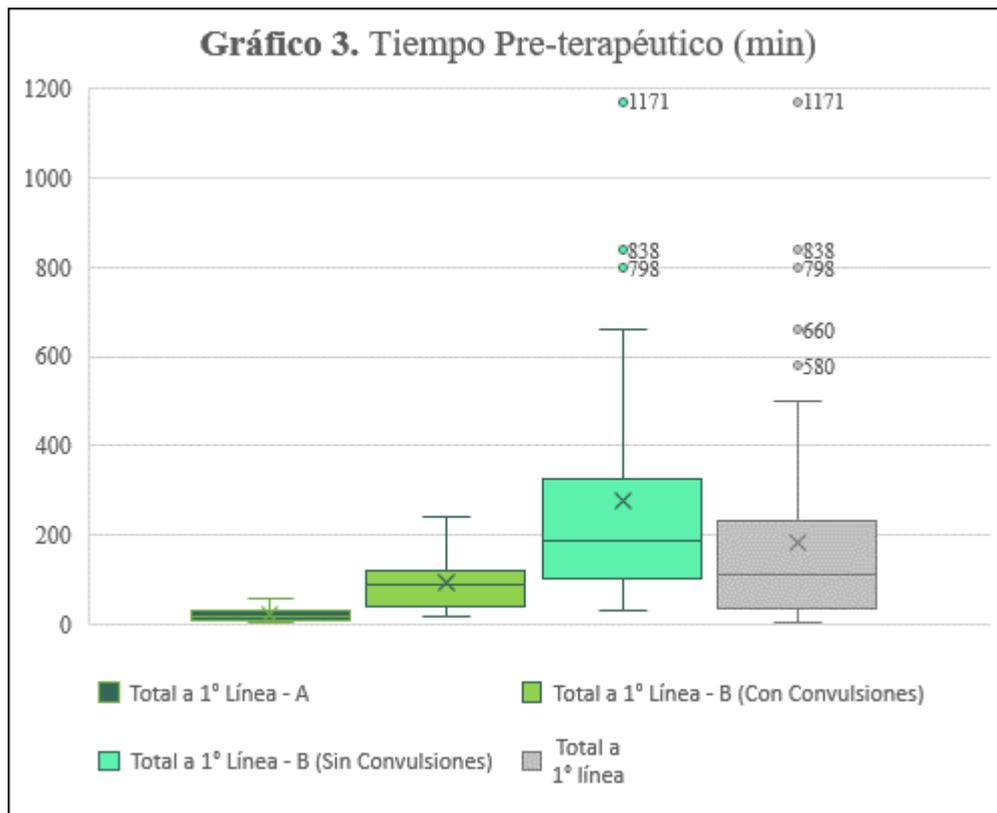
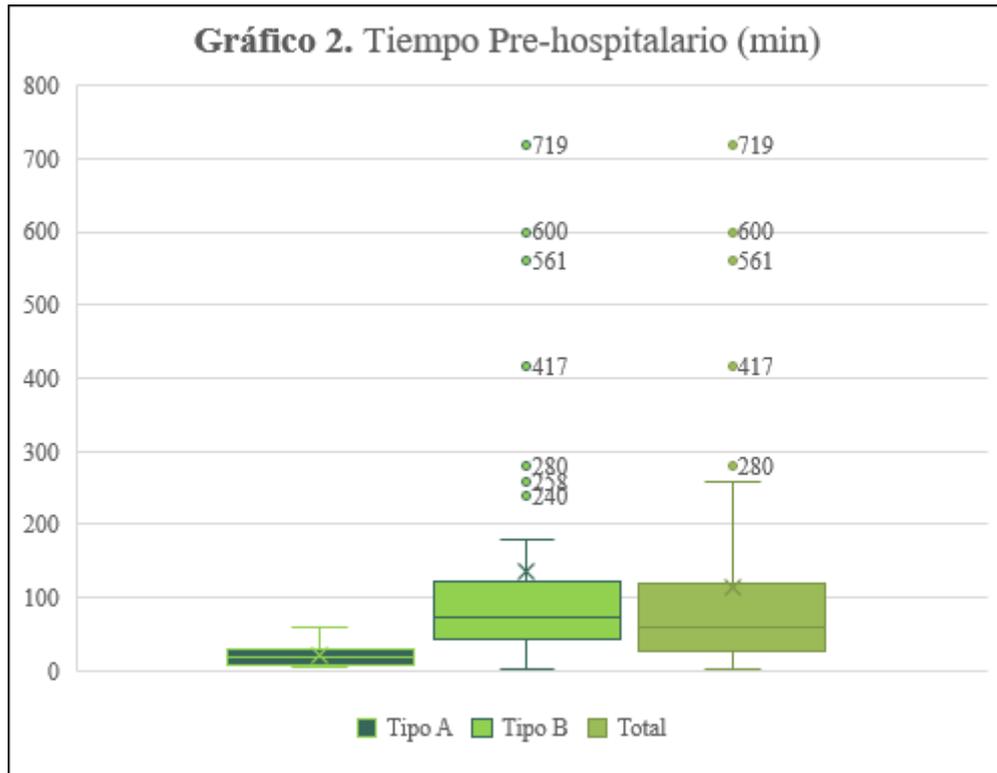
VII. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características Clínico-Demográficas

<i>Variable</i>	Total (n=59)	%
<i>Edad (años), mediana (rango)</i>	47 (18-92)	-
<i>Peso (kg), mediana (rango)</i>	65 (40-90)	-
Sexo		
<i>Masculino</i>	37	62.71%
Ocupación		
<i>Desocupado</i>	34	57.63%
<i>Estudiante</i>	7	11.86%
<i>Empleado/Independiente</i>	18	30.51%
Escolaridad		
<i>Analfabeto</i>	4	6.78%
<i>Primaria</i>	27	45.76%
<i>Secundaria</i>	22	37.29%
<i>Superior</i>	4	6.78%
<i>Colegio Especial</i>	2	3.39%
Lugar de Procedencia		
<i>Callao</i>	3	5.08%
<i>Lima Centro</i>	15	25.42%
<i>Lima Este</i>	4	6.78%
<i>Lima Norte</i>	32	54.24%
<i>Provincia</i>	3	5.08%
<i>Venezuela</i>	2	3.39%
STESS		
<i><3</i>	30	50.85%
Antecedente de Epilepsia	31	52.54%
Antecedente de EE	14	23.73%
Presentación del EE		
<i>Tipo A (Continua)</i>	11	18.64%
<i>Tipo B (Intermitente)</i>	48	81.36%

Gráfico 1. Comorbilidades





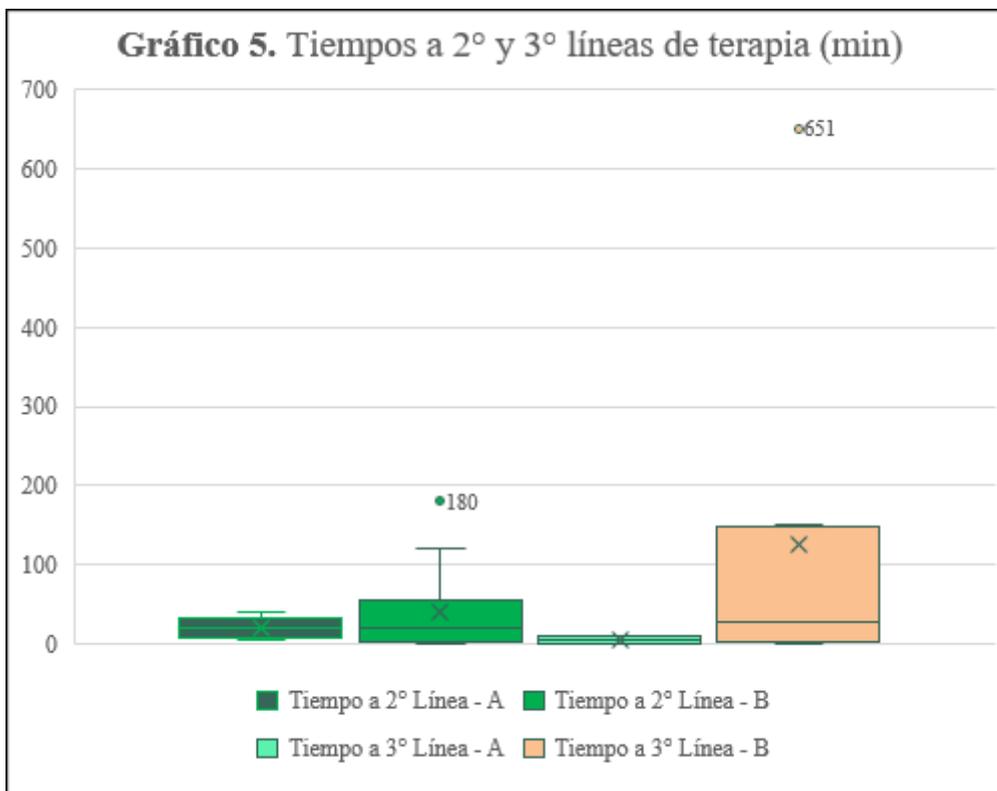
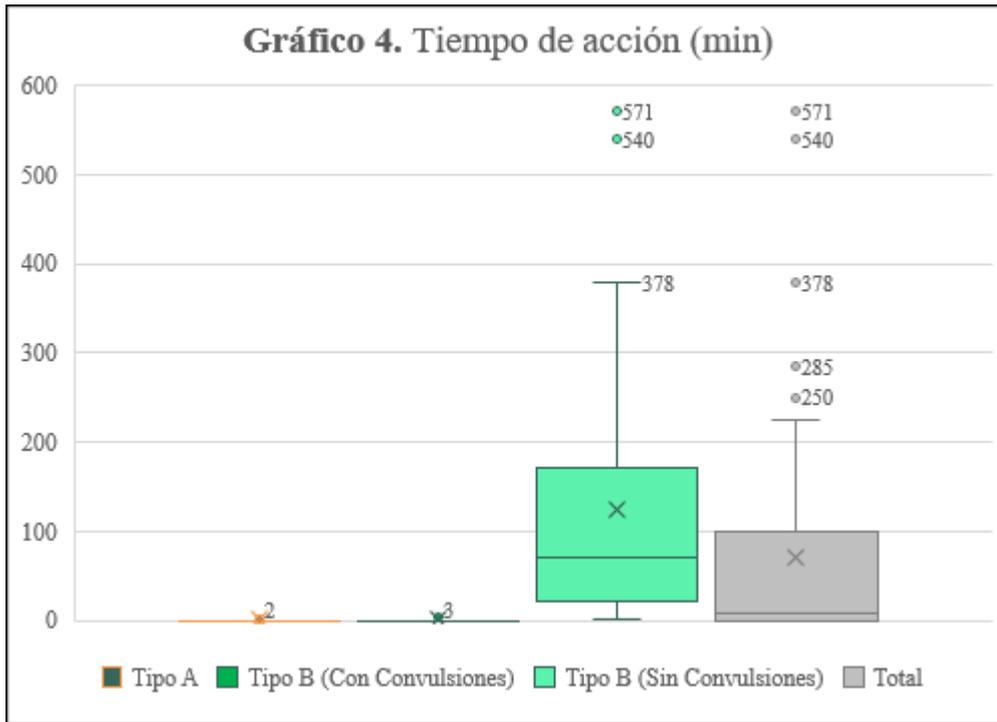


Tabla 2. Remisión del EE por Línea de Manejo

<i>FAEs</i>	Total de Pacientes (n)	Pacientes que Remiten (n)	Pacientes que Remiten del Total (%)
1° línea	59	36	61.02%
1 benzodiacepina	26	17	65.38%
2 benzodiacepinas	12	6	50.00%
>2 benzodiacepinas	4	0	0.00%
Fenitoína (carga)	15	12	80.00%
Fenitoína (carga + 2da)	2	1	50.00%
2° línea	23	13	56.52%
Fenitoína (carga)	16	10	62.50%
Fenitoína (carga + 2da)	1	0	0.00%
Benzodiacepinas	5	2	40.00%
Benzodiacepinas (infusión)	1	1	100.00%
3° línea	10	10	100.00%
Propofol	1	1	100.00%
Fenitoína (carga)	0	0	0.00%
Benzodiacepinas	6	6	100.00%
Sulfato de Magnesio	1	1	100.00%
Ketamina + benzodiacepinas	1	1	100.00%
Propofol + benzodiacepinas	1	1	100.00%
Total	59	59	100.00%

Tabla 3. Etiología del EECG

<i>Etiología</i>	Antecedente de Epilepsia				Total (n)	Total (%)
	Si (n)	Si (%)	No (n)	No (%)		
<i>Desconocido</i>	1	1.69%	1	1.69%	2	3.39%
<i>No determinado</i>	3	5.08%	12	20.34%	15	25.42%
<i>ACV</i>	1	1.69%	6	10.17%	7	11.86%
<i>Trastornos Metabólicos</i>	0	0.00%	3	5.08%	3	5.08%
<i>Neoplasia del SNC</i>	1	1.69%	2	3.39%	3	5.08%
<i>Infección del SNC</i>	2	3.39%	1	1.69%	3	5.08%
<i>Suspensión de Alcohol</i>	2	3.39%	1	1.69%	3	5.08%
<i>TEC</i>	1	1.69%	1	1.69%	2	3.39%
<i>Suspensión de drogas</i>	0	0.00%	1	1.69%	1	1.69%
<i>Suspensión de FAEs</i>	16	27.12%	0	0.00%	16	27.12%
<i>Consumo crónico de alcohol</i>	3	5.08%	0	0.00%	3	5.08%
<i>PO Qx Craneal</i>	1	1.69%	0	0.00%	1	1.69%
Total	31	52.54%	28	47.46%	59	100.00%

Tabla 4. Complicaciones Intrahospitalarias

Complicación	Total	%
<i>Convulsiones / Estado Epiléptico</i>	15	25.42%
<i>Acidosis metabólica</i>	9	15.25%
<i>Depresión respiratoria (Intubación)</i>	9	15.25%
<i>Neumonía aspirativa / Intrahospitalaria</i>	9	15.25%
<i>Hipertensión endocraneana</i>	5	8.47%
<i>Agitación psicomotriz</i>	4	6.78%
<i>Hipoglicemia</i>	3	5.08%
<i>Hipernatremia</i>	3	5.08%
<i>Hipomagnesemia</i>	3	5.08%
<i>Shock distributivo</i>	3	5.08%
<i>Broncoespasmo</i>	3	5.08%
<i>Ingreso a UCI</i>	2	3.39%
<i>Otros</i>	32	54.24%
<i>Ninguna</i>	26	44.07%
Total	59	100.00%

Tabla 5. Principales Outcomes del estudio

<i>Estancia hospitalaria (días), mediana (rango)</i>	4 (1-28)			
Escala de Rankin modificada	Al alta (n=59)	Al alta (%)	Al mes del alta (n=35)	Al mes del alta (%)
<i>Asintomático / Discapacidad leve (0-2)</i>	37	62.71%	16	45.71%
<i>Discapacidad moderada / severa (3-5)</i>	17	28.81%	13	37.14%
<i>Muerte (6)</i>	5	8.47%	6	17.14%
Al mes del alta			n=35	%
<i>Pacientes con ingreso a UCI</i>			0	0.00%
<i>Pacientes con reingreso a EMG</i>			8	22.86%
<i>Pacientes con reingreso a EMG por convulsión o EE</i>			6	17.17%
<i>Pacientes con convulsiones luego del alta</i>			10	28.57%
<i>Paciente que fallece al mes del alta</i>			1	2.86%