



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud

Variables predictivas de buen desenlace en descontrol agudo de crisis convulsivas

Tesis que presenta para optar por el grado de:
Maestro en Ciencias Médicas

PRESENTA

Raúl Eugenio Valdés Galván

Tutor: Ángel Antonio Arauz Góngora

Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Ciudad de México, 24 de Octubre de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

Al Dr. Arauz, por ser paciente y creer en el protocolo

Al Dr. Soto, por las mejores clases de estadística de la maestría

A Karina, por tolerarme en la travesía durante dos años

A Krhistry, por siempre estar al pendiente en urgencias

A Maru, por su apoyo en el proyecto

A los secretarios de urgencias, que de una u otra forma auxiliaron en la captación de pacientes

A Rosana, por ser escuchadora pasiva de llamadas telefónicas, y asesora de redacción de emergencia

A mi familia entera por siempre apoyarme en mis andanzas

A Dios.

ÍNDICE

Antecedentes	4
Definiciones y epidemiología en epilepsia	4
Descontrol agudo de crisis en epilepsia	5
Pronóstico y tratamiento del descontrol agudo de crisis	5
Hipótesis	7
Objetivos	8
Justificación	9
Metodología	10
Diseño	10
Población y muestra	10
Criterios de selección del estudio	11
Variables	12
Análisis estadístico	15
Consideraciones éticas	16
Resultados	17
Resultados demográficos	19
Correlaciones con desenlace primario	20
Supervivencia por grupos	20
Discusión	23
Conclusión	24
Referencias	25
Anexo 1. Cuestionario utilizado en el estudio	27
Anexo 2. Consentimiento Informado	28
Anexo 3. Representación gráfica del comportamiento de los pacientes con descontrol agudo en urgencias	29

ANTECEDENTES

Definiciones y epidemiología en epilepsia

Las enfermedades crónicas con manifestaciones episódicas se caracterizan por brotes intermitentes de síntomas de una enfermedad que no desaparecerán con facilidad durante la vida.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas que cumplen con dicha definición, aunque tiene una gran variedad de presentaciones clínicas. Algunos pacientes presentan crisis convulsivas diarias. Puede observarse deterioro cognitivo debido a la causa subyacente de la epilepsia o a las crisis mismas; otros pueden permanecer libres de crisis por años sin ninguna secuela, presentando crisis sólo bajo ciertas circunstancias. [1]

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas no transmisibles más comunes en el mundo; tiene una prevalencia de aproximadamente 70 millones de personas.[2] En México, la prevalencia de epilepsia es 10.8 a 20 casos por cada 1,000 habitantes, es decir, del 1.08% al 2% de la población total la padece.[3] En la Ciudad de México se tiene un registro poblacional de 8,851,000 habitantes, lo que implica que en ella habitan entre 95,000 y 177,000 personas con epilepsia.[4]

La clasificación de la epilepsia, propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) en el 2017, se basa en 3 características principales:

1. El inicio
2. Estado de alerta
3. Características agregadas.

Dependiendo del inicio de la crisis, esta puede ser focal, generalizada o de inicio desconocido; aquellas crisis que inician en una red neuronal y después se propaga a otras se clasifican como focales con propagación bilateral. Por la afección del estado de alerta pueden ser focales con y sin afección, o con alerta desconocida; las crisis de inicio generalizado siempre tendrán compromiso del estado de alerta. Para la caracterización del resto de la crisis, las de inicio focal se dividen en motoras y no motoras; las primeras hacen referencia a la presencia de cualquier movimiento ocurrido durante el evento, y la no motora a otros síntomas como sensaciones, emociones, pensamientos o experiencias. Para la descripción de las crisis generalizadas persiste el uso de los

términos “tónico-clónico generalizado” para las generalizadas motoras y “crisis de ausencia” para las generalizadas no motoras. [5]

Con respecto a la etiología, la ILAE clasifica a las epilepsias en estructurales, genéticas, infecciosas, metabólicas, inmuno mediadas y desconocidas, tomando en cuenta que pueden coexistir más de una causa. Las causas estructurales hacen referencia a cualquier anomalía anatómica cerebral que condicione las crisis. Las genéticas son resultado directo de alguna mutación conocida donde las crisis sean parte del síndrome clínico. Las infecciosas son aquellas que se desarrollan durante una infección del sistema nervioso central conocida o como secuela, tomando en cuenta que la mayoría ocurren también por daño estructural. Las metabólicas son secundarias a cambios bioquímicos sistémicos. La etiología autoinmune engloba a cualquier enfermedad autoinmune que ocasione inflamación del sistema nervioso central y epilepsia. [6]

Descontrol agudo de crisis en epilepsia

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad en comparación con la población general, siendo el factor causal principal la falta de control de crisis. El descontrol de crisis se asocia con lesiones físicas como fracturas, trauma craneoencefálico y quemaduras. Además, se relaciona con depresión, ansiedad, disminución de la calidad de vida, y muerte súbita en epilepsia. [7] El descontrol de crisis puede ser crónico (como en un paciente con encefalopatía epiléptica con crisis convulsivas diarias), agudo, como en pacientes con crisis agudas repetitivas entre periodos con adecuado control de crisis, o como un número aún mayor de crisis agudas en un paciente con descontrol crónico.

Las crisis agudas repetitivas se describen como una agrupación de crisis que ocurren en un periodo de minutos hasta horas, más allá de la frecuencia basal del paciente, tienen poca probabilidad de remitir sin tratamiento, y puede llevar al paciente a estado epiléptico y daño neuronal; similar a los efectos de una crisis prolongada. [7, 8, 9, 10] Las crisis agudas repetitivas pueden ocurrir en cualquier tipo de epilepsia, tienen severidad variable, y afectan a pacientes de cualquier edad. Se estima que hasta el 3% de los pacientes con epilepsia pueden presentar crisis agudas repetitivas.[9] El límite de tiempo para considerar el descontrol como agudo ha sido definido de forma arbitraria por varios autores entre 24 a 48 horas [9, 10]. Sin embargo, en estudios previos hemos encontrado pacientes con un claro incremento de su frecuencia de crisis convulsivas que, al no acudir a un

hospital para recibir tratamiento, pueden mantener la frecuencia incrementada hasta por 14 días. [11]

El número de crisis requeridas para definir un descontrol agudo de epilepsia también se ha definido arbitrariamente. Puede definirse en un número concreto de crisis (3 o más en 24 horas); sin embargo, esto pudiera no aplicar para aquellos pacientes que presentan 3 o más crisis de forma diaria. Otra definición se basa en un incremento significativo de la frecuencia de crisis más allá de una distribución temporal aleatoria. [10] Así mismo, existen pacientes con epilepsia que pueden no tener crisis en años, acudiendo a un servicio de urgencias cuando presentan una única crisis tónico-clónica generalizada. Tras un abordaje, puede documentarse la presencia de un factor desencadenante de crisis convulsivas. [11]

Los factores de riesgo para crisis agudas repetitivas incluyen epilepsias sintomáticas (estructurales según la clasificación actual), de localización extratemporal, con farmacorresistencia y una frecuencia basal alta de crisis. [9] Los factores precipitantes o disparadores de crisis convulsivas epilépticas son aquellos cuya presencia se asocia con un incremento en la probabilidad de tener una crisis convulsiva en un periodo de tiempo relativamente corto y definido. Los factores de riesgo más comúnmente reportados son estrés, uso de alcohol, falta de sueño, depresión, ansiedad, menstruación y desapego al tratamiento [1] En la Ciudad de México, los factores de riesgo más comúnmente identificados en un servicio de urgencias neurológicas son falta de apego al tratamiento, infección y desvelo. Hasta en un 20% de los pacientes no se identificó un factor de riesgo. [11] El abordaje de un paciente con crisis agudas repetitivas incluye una adecuada anamnesis para detectar un factor desencadenante probable, además de estudios de laboratorios y gabinete complementarios de apoyo.

Pronóstico y tratamiento del descontrol agudo de crisis

La información respecto a la evolución natural de las crisis agudas es escasa debido a las implicaciones éticas de no tratarlas. En estudios de benzodiazepinas controlados con placebo, se encontró que los pacientes en quienes no se administró benzodiazepina tuvieron persistencia de crisis entre 66-80% dentro de las siguientes 24 horas, con una mediana de crisis de 0.08 a 0.3 por hora. [9]

El tratamiento de las crisis agudas repetitivas puede incluir el uso de benzodiazepinas, impregnación con fármacos antiepilépticos y ajuste de tratamiento, incluyendo el inicio de un

segundo antiepiléptico. [8, 12, 13]. Existen estudios sobre el efecto terapéutico de tres benzodiazepinas (midazolam, diazepam y lorazepam) en el manejo de crisis repetitivas agudas en el ámbito pre-hospitalario. Su uso al inicio de las crisis se asocia a una disminución en el número de crisis en las siguientes 12 horas en comparación con placebo, prolongando el tiempo hasta la siguiente crisis de manera significativa. Así mismo, el grupo placebo requirió mayor uso de medicamento de rescate, visitas a servicios de emergencias y requerimiento de otros cuidados médicos. [10, 13]

No existe evidencia alguna que guíe el tratamiento adicional a las benzodiazepinas. Por ejemplo, en el caso de descontrol secundario a una infección, no hay estudios disponibles que sugieran medidas adicionales al tratamiento de la misma y al uso de benzodiazepinas, pues se considera que el descontrol agudo no requerirá ajuste de tratamiento o impregnación con fármaco antiepiléptico. La excepción a lo anterior es en aquellos pacientes cuyo descontrol agudo se asocia a niveles insuficientes de fármaco antiepiléptico, en quienes la impregnación por vía intravenosa aumentará rápidamente los niveles séricos del mismo.

En Estados Unidos, el 78% de los pacientes que se presentan a urgencias con crisis convulsivas reciben al menos 1 medicamento; los más frecuentemente utilizados en urgencias para la atención con crisis convulsivas incluyeron fenitoina (30%) paracetamol (13%), Lorazepam (10.5%), Ibuprofeno (7.9%), Fenobarbital (7.4%), Carbamazepina (7.8%), Diazepam (6.1%), Valproato de Magnesio (4.7%), Ceftriaxona (4.2%) y Tiamina (2.8%); aunque no se especifica el razonamiento detrás del uso de dichos medicamentos, y no se distingue entre pacientes con debut de crisis convulsivas y pacientes con diagnóstico previo de epilepsia. Hasta el 23% de los pacientes requieren hospitalización para el manejo de las crisis convulsivas. Los factores asociados con un incremento en la probabilidad de admisión hospitalaria tras crisis convulsivas agudas (primera vez o subsecuentes) incluyeron edad avanzada, calificación de urgencia en el triage, diagnóstico de alto riesgo, requerimiento de neuroimagen y tener raza blanca. [14]

En México, hasta el 20% de los que se presentaron a un servicio de urgencias neurológicas con descontrol agudo de crisis convulsivas, excluyendo estado epiléptico, requirieron hospitalización para su manejo. [11]

Hasta nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que describa el pronóstico de los pacientes con descontrol agudo de epilepsia una vez egresados del servicio de urgencias, más allá de la ventana de efectividad de hasta 24 horas que se ha descrito para el tratamiento con benzodiazepinas. Así

mismo, se desconocen las variables que predicen la recuperación de la frecuencia basal de crisis tras un episodio de crisis repetitiva agudas.

HIPÓTESIS

Nula: No se podrán identificar las variables predictivas de remisión del descontrol agudo de crisis convulsivas atendido en urgencias

Alternativa: Se podrán identificar las variables predictivas de remisión del descontrol agudo de crisis convulsivas atendido en urgencias

OBJETIVOS

Primario

- Identificar los factores predictivos de la remisión de un episodio de descontrol de crisis agudo manejado en urgencias.

Secundario

-Identificar los factores que predicen la supervivencia libre de crisis en los 30 días posteriores a su atención en urgencias

JUSTIFICACIÓN

Es imprescindible la identificación de los factores de riesgo que predicen la recuperación de la frecuencia de crisis convulsivas tras la primer atención en el servicio de urgencias, de manera que el clínico pueda tomar la decisión más adecuada para el paciente con respecto a su manejo a mediano plazo antes de su envío a domicilio.

Lo anterior obedece a que un paciente que persiste con crisis convulsivas en su domicilio se encuentra en riesgo de desarrollar estado epiléptico, sufrir traumatismos y quemaduras. Además, incurre en gastos adicionales por traslado, recursos hospitalarios, medicamentos, y potencialmente en medicamentos antiepilépticos, desgaste físico y emocional, tanto propio como de su cuidador.

METODOLOGÍA

A) DISEÑO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de urgencias del INNN entre julio del 2018 y febrero del 2019. Se identificó de manera prospectiva y secuencial a todos los casos que acudieron al servicio de urgencias con motivo de consulta de crisis convulsivas. Se evaluó cada caso para determinar si se trató de un descontrol agudo que cumple con los criterios de inclusión y se obtuvo consentimiento informado para la recolección de datos y contacto telefónico posterior a su egreso. (Anexos 1 y 2). En caso de que la información recabada en urgencias fuera incompleta o no se lograra entrevistar al paciente o su familiar, se realizó llamada telefónica para solicitar consentimiento informado y recabar la información.

Se contactó al paciente en dos momentos:

1. Tras cumplir un periodo de tiempo de egreso equivalente a la duración del descontrol de crisis
2. Si el paciente no ha tenido crisis convulsivas al momento de la primer llamada, se realizó una segunda llamada 30 días después de su egreso.

B) POBLACIÓN Y MUESTRA

Se tomó como población a todo paciente que cumpla con los criterios diagnósticos de inclusión y exclusión que acudió al servicio de urgencias de neurología a partir del inicio del estudio.

En estudios previos se encontró que un 80% de los pacientes se egresó a domicilio tras la visita al servicio de urgencias por falta de control de las crisis con el tratamiento agudo. No hay información respecto al porcentaje de pacientes que persisten con descontrol al ser egresados, pero se estimó que no debe ser mayor al porcentaje ya hospitalizado. En el Instituto Nacional de Neurología se atiende en promedio 1 paciente por día con diagnóstico de descontrol de crisis convulsivas, por lo que para una población de 365 pacientes anuales para un efecto del 20% y un nivel de confianza de 95%, se requirieron al menos 148 pacientes. Se reclutaron pacientes de forma secuencial hasta alcanzar la muestra requerida.

C) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

-Paciente de cualquier género con al menos 16 años cumplidos al momento de la primer visita a urgencias.

-Diagnóstico previo de epilepsia al momento de la primer visita a urgencias.

-Diagnóstico en urgencias de descontrol agudo de epilepsia, definido de la siguiente manera:

1. Para pacientes con frecuencia de crisis menor a 1 diaria pero mayor a 1 anual, la presencia de al menos dos crisis convulsivas en un periodo de 48 horas con al menos 1 crisis en las últimas 24 horas

2. Para pacientes con frecuencia de crisis menor a 1 anual, la presencia de al menos dos crisis convulsivas en un periodo de 48 horas, o una crisis convulsiva con la identificación de un factor desencadenante de crisis convulsiva.

3. Para pacientes con frecuencia de crisis mayor o igual a 1 diaria, la presencia de al menos el doble de la frecuencia diaria de crisis convulsivas en un periodo de 24 horas.

-Para todos los pacientes, el descontrol no deberá tener una duración mayor a 2 semanas para ser considerado como agudo

Criterios de exclusión:

-Pacientes con debut reciente de epilepsia que se encuentren en proceso de ajustar el tratamiento farmacológico inicial y que aún no alcanzan una frecuencia basal de crisis convulsivas.

-Pacientes con debut de crisis convulsivas en la atención valorada

-Pacientes con visitas repetidas al servicio de urgencias en el mismo episodio de descontrol agudo, equivalente a los días de duración del descontrol antes de la llegada de urgencias, tras su egreso.

-Pacientes que no fueron egresados a domicilio en un lapso de 48 horas tras la atención inicial, o que requirieron manejo en los servicios de neurocirugía o terapia intensiva tras la atención inicial, puesto que no es el mismo contexto clínico, económico y social que el encontrado en domicilio, pudiendo sesgar el estudio.

-Pacientes con diagnóstico de estado epiléptico

-Pacientes cuyo diagnóstico no fue descontrol agudo de crisis convulsivas, incluyendo eventos paroxísticos no epilépticos.

-Paciente que rehusó participar en el estudio o en quien no se puede realizar el seguimiento vía telefónica.

D) VARIABLES

Nombre	Definición	Valores posibles	Tipo de variable
Edad	Años de vida cumplidos al ingreso de la primer visita de urgencias	16-120	Cuantitativa discreta
Sexo	Sexo biológico	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal
Epilepsia focal	Paciente cuya epilepsia es focal según la clasificación de la ILAE 2017	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Etiología de epilepsia	Clasificación de la etiología de la Epilepsia según criterios de la ILAE 2017	Metabólica, Estructural, Desconocida, Infecciosa, Autoinmune, Genética	Cualitativa nominal
Frecuencia mensual de crisis	Frecuencia de crisis mensual por las que el paciente acude al servicio de urgencias	0-300	Cuantitativa discreta
Tiempo de última crisis en días	Tiempo transcurrido desde la última crisis convulsiva hasta el inicio del descontrol de crisis agudo	0 – 3,650	Cuantitativa discreta
Más de un mes desde última crisis	Si el tiempo de última crisis es mayor a 1 mes	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Terapia Racional	Si el tratamiento el paciente: -Para el caso de monoterapia, el fármaco antiepiléptico es concordante con el tipo de epilepsia del paciente. -Para el caso de politerapia, los fármacos utilizados no combinan mecanismos de acción idénticos	Presente o ausente	Cualitativa nominal

Tiempo de descontrol	Tiempo de evolución en días del descontrol de crisis	0-14 días	Cuantitativa discreta
Más de un día de descontrol	Descontrol mayor a 24 horas	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Número de crisis en 24 horas	Número de crisis en las 24 horas previas a su llegada a urgencias	Al menos 1	Cuantitativa discreta
Número de crisis totales	Número de crisis totales durante el descontrol	Al menos 1	Cuantitativa discreta
Etiología del descontrol	Causa de descontrol identificada	Omisión de dosis Infección Desconocido Otro	Cualitativa nominal
Peso	Peso del paciente en Kg	35-200	Cuantitativa continua
Dosis de carga	Administración, tanto vía oral como vía intravenosa, de un fármaco antiepiléptico con el objetivo de aumentar rápidamente los niveles séricos del mismo	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Dosis de carga adecuada	El medicamento utilizado en la dosis de carga fue a dosis adecuada para el peso del paciente, según la siguiente ponderación: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fenitoina: Al menos 15 mg/kg de manera IV 2. Valproato de magnesio: Al menos 20 mg/kg de manera IV 3. Levetiracetam: Al menos 2 gramos de manera IV o VO 4. Lacosamida Al menos 200 mg de manera IV <p>La dosis administrada no deberá ser menor a 10 mg de la dosis mínima calculada</p>	Presente o ausente	Cualitativa nominal

Uso de benzodicepina	Administración de Midazolam, Lorazepam o Diacepam por cualquier motivo en el servicio de urgencias	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Ajuste al egreso	El tratamiento antiepiléptico posterior al egreso del servicio de urgencias es distinto al tratamiento previo del paciente	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Ajuste al egreso iniciado	Posterior a su egreso el paciente tuvo indicación de tratamiento ajustado Y lo inició en un periodo menor a 12 horas, sin omisión de dosis al momento de la llamada	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Capacidad económica	El paciente fue incapaz de comprar su tratamiento antes o después de acudir al servicio de urgencias por falta de dinero	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Recuperación del basal	El paciente regresa a su frecuencia habitual de crisis, en un periodo de tiempo equivalente a la duración del descontrol de crisis agudo antes de acudir a urgencias, posterior a su egreso a domicilio. Para pacientes que tienen crisis convulsivas de manera diaria, el día siguiente al descontrol deberá presentar un número igual o menor al número de crisis diarias usuales	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Frecuencia basal de crisis	A su egreso de urgencias, el paciente presenta una crisis epiléptica en un tiempo igual o mayor al estimado según la frecuencia mensual de crisis convulsiva	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Crisis al mes	En los siguientes treinta días a su egreso a domicilio, el paciente presenta una crisis epiléptica	Presente o ausente	Cualitativa nominal

E) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron en medias, rangos y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron en porcentajes. La variable de desenlace principal fue la presencia de remisión del descontrol de crisis. Las variables nominales se evaluaron para asociación con la variable de desenlace principal mediante la prueba de asociación de Chi cuadrada; en caso de resultar significativa se evaluó con la prueba de Phi. Las variables continuas se encontraron con distribución no paramétrica, por lo que se utilizó la prueba de Rho de Spearman como sustituto de correlación de rangos biseriada para observar asociación con la variable de desenlace principal. Las variables resultantes se evaluaron para colinearidad. No se utilizó un modelo multivariado predictor por los resultados obtenidos.

La variable de supervivencia fue el tiempo transcurrido hasta la siguiente crisis epiléptica dentro de los 30 días posteriores al descontrol de crisis agudo. Se analizó el tiempo al desenlace mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer, comparando la supervivencia entre grupos de interés con la prueba de Log-Rank.

F) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio es de naturaleza observacional, por lo que representa riesgo mínimo para el paciente. Sólo se contactará al paciente en el seguimiento previa autorización por consentimiento informado del paciente o su familiar.

RESULTADOS

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes con descontrol de epilepsia

	#(%) /media	Rango	DE
Edad	34.93	(16-97)	14.72
Sexo Masculino	77 (52%)		
Llamada de seguimiento	141 (95.3%)		
Epilepsia focal	129 (87.2%)		
Etiología estructural	83 (56.1%)		
Etiología desconocida	44 (29.7%)		
Etiología infecciosa	8 (5.4%)		
Etiología autoinmune	2 (1.4%)		
Etiología metabólica	2 (1.4%)		
Frecuencia mensual de días con crisis	2.34	(0-30)	5.36
Más de un mes sin crisis epiléptica	93 (62.8%)		
Más de un año sin crisis epiléptica	29 (19.59%)		
Coherencia terapéutica	129 (87%)		
Tiempo de descontrol (horas)	37.4	(1-312)	68.06
Descontrol mayor a 24 horas	42 (28.4%)		
Crisis totales	10.01	(1-210)	22.77
Crisis en 24 horas	5.5	(1-60)	7.33

Omisión de dosis	47 (31.8%)		
Infección	41 (27.7%)		
Causa desconocida	14 (9.5%)		
Estrés	14 (9.45%)		
Desvelo	12 (8.1%)		
Catamenial	6 (4.05%)		
Otra causa	12 (8.1%)		
Falta de recursos para comprar tratamiento	30 (20.3%)		
Efectos adversos de medicamentos	23 (15.5%)		
Impregnación	128 (86.48%)		
Impregnación adecuada	110 (74.3%)		
Aplicación de benzodiacepina	16 (10.8%)		
Impregnación sin benzodiacepina	95 (64.2%)		
Impregnación con benzodiacepina	16 (10.8%)		
Interrogatorio indirecto exclusivo	52 (35.1%)		
Ajuste de tratamiento	102 (68.91%)		
Ajuste de tratamiento iniciado	87 (58.8%)		
Remisión de descontrol	128 (86.5%)		
Frecuencia basal al mes	93 (62.8%)		
Ausencia de crisis al mes	82 (55.4%)		

Figura 1

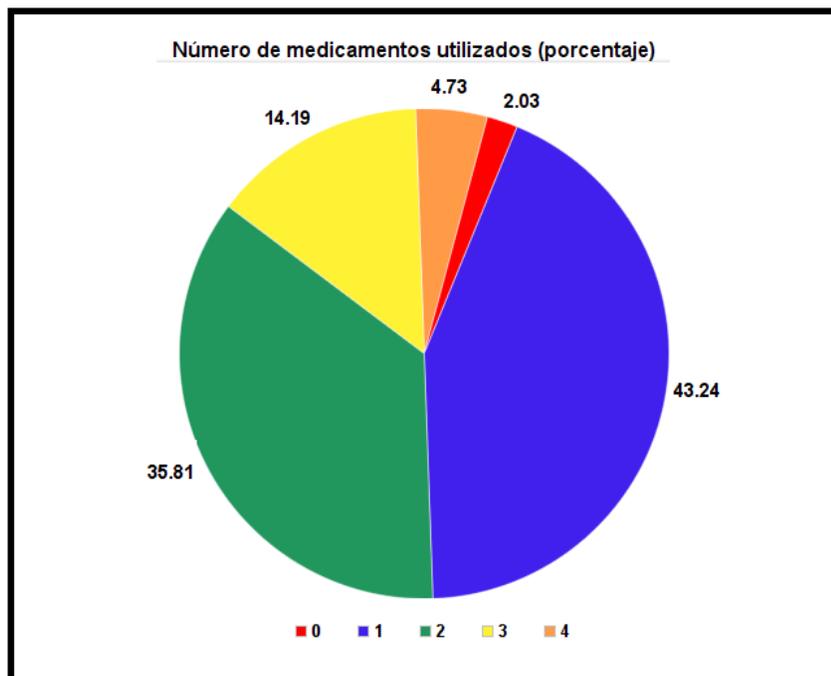


Figura 2

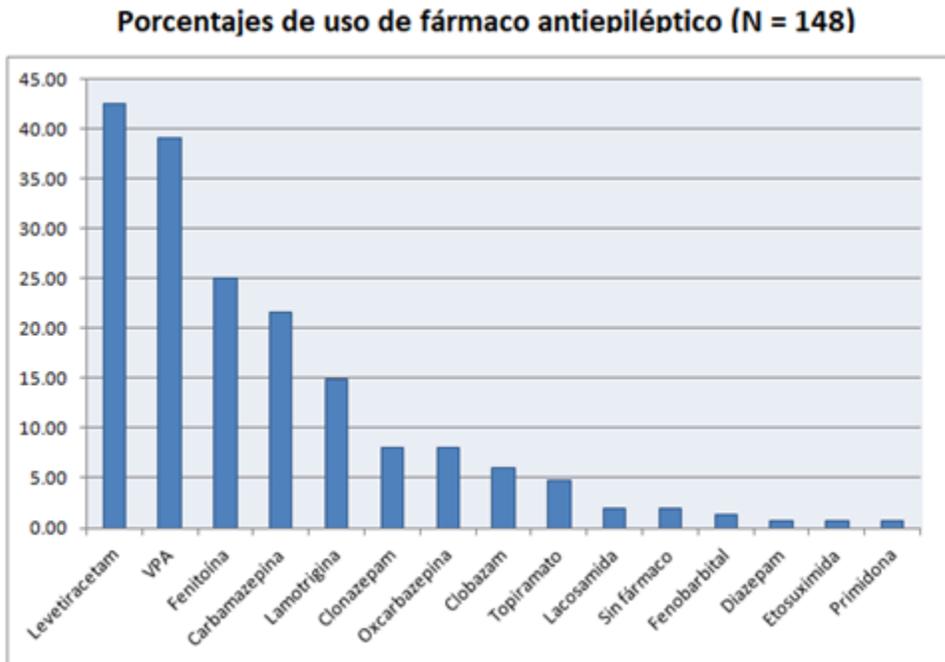
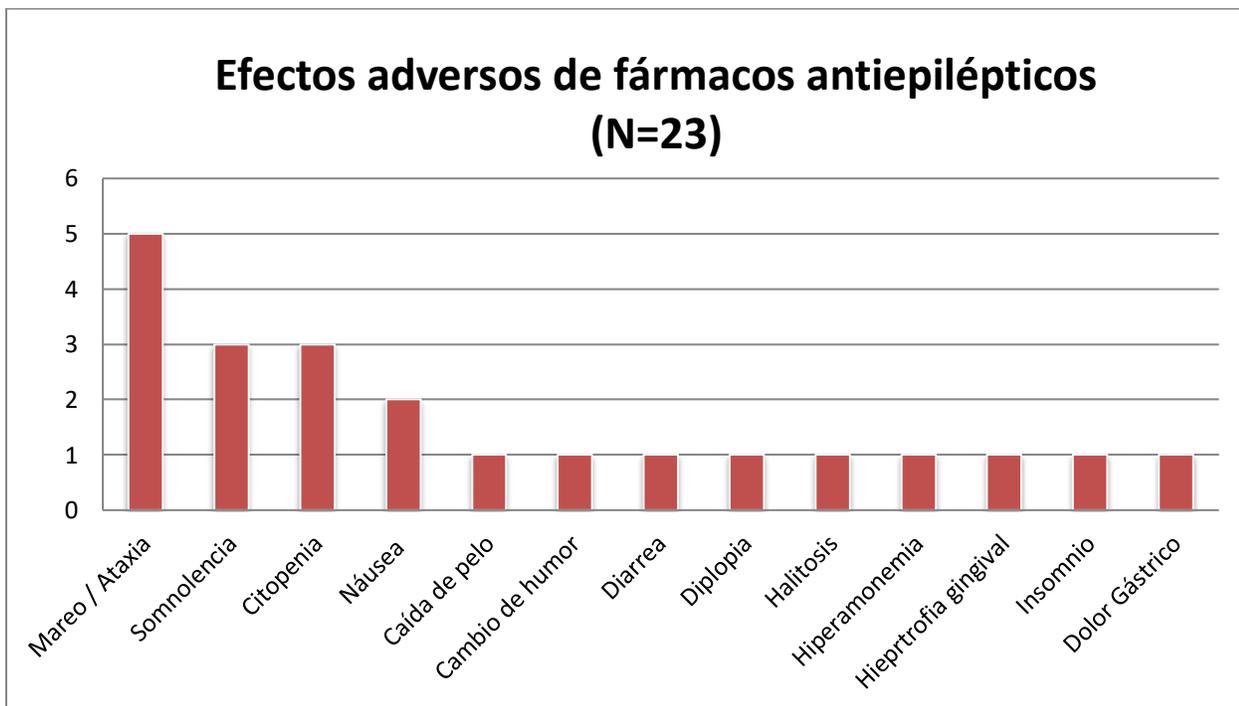


Figura 3



Resultados demográficos

El análisis descriptivo se encuentra en la Tabla 1. De manera similar a los resultados obtenidos en el estudio realizado en el 2017, encontramos una predominancia de crisis focales de etiología estructural. La media mensual de días con crisis fue de 2.34, aunque con una población heterogénea libre de crisis por varios años hasta pacientes con múltiples crisis diarias. 29 pacientes tenían más de un año sin presentar crisis convulsiva.

La mayor parte de los pacientes reciben un solo fármaco antiepiléptico (Figura 1), mientras que algunos pacientes se mantuvieron libres de crisis sin tratamiento. El fármaco más utilizado fue Levetiracetam, seguido de Valproato de Magnesio (Figura 2).

Una cuarta parte de los pacientes demoró más de 24 horas en acudir al servicio de urgencias. De manera importante, algunos pacientes presentaron hasta 60 crisis diarias para un total de 210 crisis. La causa más frecuente de descontrol identificada (Omisión de dosis) no ha cambiado, seguida de infección y estrés. Al tratarse de un hospital público de secretaría de salud, no se otorgan los fármacos anticonvulsivos de manera regular. Una quinta parte de los pacientes mencionó no haber recibido una dosis de medicamento por falta de recurso económico.

15% de los pacientes refirió algún efecto adverso con el tratamiento antiepiléptico (Figura 3), siendo mareo y ataxia los más frecuentes. Tres pacientes reportaron presentar citopenias con Valproato de Magnesio.

128 pacientes recibieron impregnación con fármaco, de los cuales 18 (14%) fueron administrados con dosis subóptimas de medicamento. El 10% de los pacientes recibió benzodiacepina durante su estancia; todos ellos recibieron además impregnación con medicamento. El estado neurológico del paciente no permitió su interrogatorio en el servicio de urgencias en el 35% de los casos. Dos terceras partes de los pacientes recibió instrucciones para ajusto del tratamiento antiepiléptico en casa.

En el anexo 1 se representa la evolución antes y después de la visita a urgencias. La gran mayoría de los pacientes (87%) tuvo remisión del descontrol a su egreso a domicilio. Un poco más de la mitad presentaron una crisis epiléptica durante al mes de seguimiento.

Correlaciones con desenlace primario

91.5% de los pacientes cuyo descontrol fue menor a 24 horas tuvo remisión del mismo, mientras que para quienes el descontrol fue mayor, el porcentaje fue de 73.8%. Se encontró una asociación negativa moderada entre la presencia de más de un día de descontrol de crisis y la remisión del descontrol ($\phi = -0.233$, $p = 0.005$).

Las variables continuas se encontraron con distribución no paramétrica. Se encontró una correlación negativa entre el número de crisis, totales y en las 24 horas previas a su admisión a urgencias (-0.270 y -0.186 con $p = 0.001$ y 0.023 , respectivamente).

No existe una correlación entre el tiempo de descontrol medido en horas y el desenlace. Sin embargo, existe una correlación moderada entre un descontrol mayor a 24 horas y el número de crisis totales (0.529 con $p = 0.001$).

En el subgrupo de pacientes no impregnados con medicamento, encontramos que 16 de ellos presentaron remisión de sus síntomas y 4 persistieron con el episodio.

Supervivencia por grupos

Existe una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo para la siguiente crisis para los pacientes que fueron impregnados de manera adecuada con medicamento ($p = 0.014$). 54.42% de los pacientes con impregnación presentaron una crisis al mes, mientras que 73.16% de los pacientes sin impregnación presentaron una crisis durante su seguimiento. (Figura 4).

El ajuste del tratamiento al egreso y la administración de benzodiazepinas no tuvieron impacto en la supervivencia libre de crisis a los 30 días, aunque de manera visual se observa un pequeño retardo antes de la primer crisis al egreso durante los primeros días. (Figura 5)

Figura 4

Comparación de supervivencia libre de crisis a los 30 días entre pacientes con y sin tratamiento con Benzodiacepina

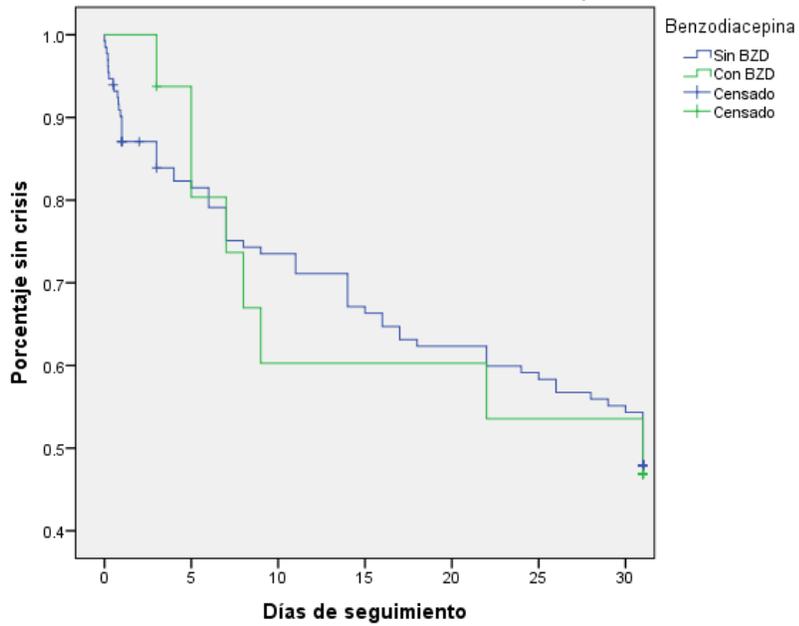
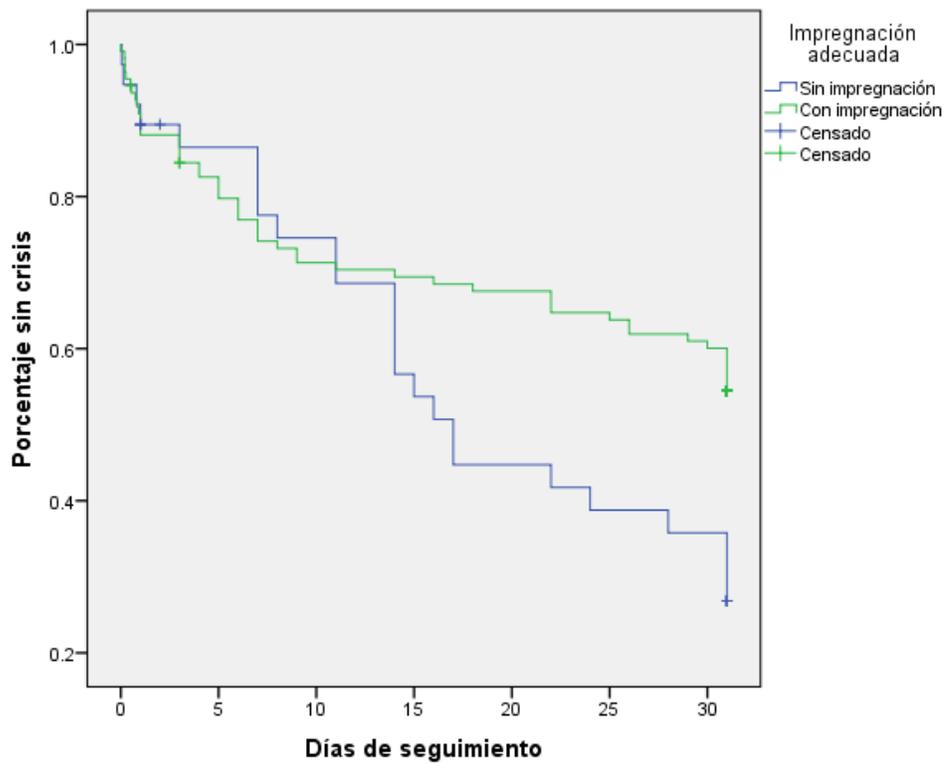


Figura 5



DISCUSIÓN

Existen poca evidencia en pacientes adultos que analicen el comportamiento y pronóstico de los pacientes que no se encuentran en estado epiléptico y que acuden a un servicio de urgencias por descontrol de crisis convulsivas. Nuestro estudio es único en la evidencia que aporta, ya que analiza a los pacientes una vez que son egresados tras su atención, por lo que difiere de los estudios previos que analizan la incidencia de crisis durante la estancia de urgencias y al momento de tomar la decisión de tratar o no al paciente con benzodiazepinas.

¿Por qué difiere tanto el porcentaje de pacientes que remite su descontrol sin tratamiento (80%) de los pacientes no impregnados comparado con otros estudios? Los estudios previos elegían la opción de no administrar tratamiento a la llegada del paciente a urgencias. En nuestro estudio al continuar el seguimiento al egreso, estamos observando a aquellos pacientes que no recibieron tratamiento porque durante la estancia hospitalaria no persistieron con crisis. La decisión de tratar o no al paciente es variable y muy dependiente del criterio clínico del médico a cargo. Llama la atención que dos pacientes con crisis epilépticas diarias no recibieron tratamiento antiepiléptico ante un descontrol de crisis. Un paciente retornó a la frecuencia basal al día siguiente, mientras que el otro persistió con crisis incrementadas. No hay evidencia de que los pacientes en los que no se indicó tratamiento tuvieran características clínicas distintas que pudiesen ser tomadas como “buen pronóstico”.

No encontramos una etiología de descontrol que tenga un pronóstico distinto. Tampoco la severidad basal de la epilepsia predice su comportamiento posterior.

Nuestros hallazgos sugieren, en cambio, que son las características clínicas del descontrol las que predicen su remisión. Puesto que existe correlación negativa entre la remisión del descontrol y el tiempo de evolución medido de forma binaria, pero no continua, consideramos que se trata de un factor que confunde el análisis al impactar a la otra variable con significancia estadística: el número de crisis convulsivas (totales y en 24 horas). Es decir, un paciente con descontrol prolongado tiene menos probabilidades de remitir no porque su duración sino porque hay más tiempo de presentar más crisis convulsivas.

Existe una gran diferencia (20%) en el tiempo para la siguiente crisis en el seguimiento mensual entre pacientes impregnados de forma adecuada en comparación a los impregnados inadecuadamente o no impregnados. La diferencia se observa una vez transcurridos los primeros días post-descontrol, y se vuelve evidente a las dos semanas. Una explicación posible sería que, pasado el tiempo en la que existe una frecuencia incrementada de actividad epileptogénica (*clustering*), o bien, resuelto el desencadenante agudo (infección, estrés, falta de medicamento), la impregnación con medicamento incrementa los niveles séricos del fármaco que, aunado a un ajuste de tratamiento, ocasionan un incremento en el nivel sérico basal y un mayor efecto antiepiléptico.

Conclusión

El número de crisis (totales y en 24 horas) es el mayor predictor de no remisión del descontrol de crisis. La supervivencia libre de crisis a los 30 días es mayor en aquellos pacientes que recibieron impregnación con medicamento. No existen diferencias entre el tipo de epilepsia, su estado de control previo al evento y la causa del descontrol en el pronóstico.

Los resultados actuales no tienen como intención dictar la conducta terapéutica más adecuada de forma definitiva para los pacientes con descontrol de epilepsia, pues no tienen un diseño para ese propósito. Lo que buscamos es guiar al clínico en la toma de decisiones, particularmente respecto a incrementar el tiempo de vigilancia intrahospitalaria de los pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Así mismo, sentamos la base teórica para futuros estudios que pudieran analizar el impacto farmacológico tanto de impregnación o benzodiacepinas, o bien, determinar si un paciente no requiere más que reiniciar o continuar su tratamiento si se trata de un paciente con características que sugieren un buen pronóstico del descontrol.

REFERENCIAS

1. Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: Precipitants and prediction. *Neurology*. 2007;69(20):1905–10.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005-12
3. Medina-H MT, Chaves-Sell F, Chinchilla-Cálix N, Gracia-G Fernando. *Las Epilepsias en Centroamérica*. 1ª ed. Tegucigalpa: Scancolor;2001
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]. México; 2010. [Citado El 04/27/2016]. Disponible de: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?e=09>
5. Fisher RS, An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types, *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt A):271-3.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
7. Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(2):372–8.
8. McKee HR, Abou-Khalil B. Outpatient Pharmacotherapy and Modes of Administration for Acute Repetitive and Prolonged Seizures. *CNS Drugs*. 2014;29(1):55–70.
9. Haut SR, Shinnar S, Moshé SL. Seizure clustering: Risks and outcomes. *Epilepsia*. 2005;46(1):146–9.
10. Valdés-Galván RE, González-Calderón G, Castro Martínez (2018). Epidemiología del descontrol de epilepsia en un servicio de emergencias neurológicas. *REV NEUROL* 2019;68:321-5.
11. D’Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS et al. Lorazepam for the Prevention of Recurrent Seizures Related to Alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915-9
12. Holsti M, Schunk J, Greenberg R, Dudley N, et al. Intranasal midazolam versus rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Ann Neurol*. 2009;66(8):S97.

13. Garber B, Glauser J. Evaluation and Management of Seizures in the Emergency Department. 2017. Emergency medicine reports. Disponible en:
<https://www.ahcmedia.com/articles/140857-evaluation-and-management-of-seizures-in-the-emergency-department>
14. Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, et al. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med.* 2008;1(2):97–105.

Nombre del paciente: _____ Registro:
_____ Edad: _____ Género: _____

1. Tipo de epilepsia por la que acude: Focal / Generalizada
Etiología: Estructural / Metabólica / Autoinmune / Infecciosa
/ Genética / Desconocida
Frecuencia de crisis usual: # _____ por día / semana / mes / año

Fecha de última crisis **antes del descontrol**:
Fecha y hora de primer **crisis del descontrol**:
Número de crisis en las últimas 24 horas: # _____
Número de crisis totales desde inicio del descontrol:

2. Tratamiento en casa

Medicamento 1:
Medicamento 2:
Medicamento 3:
Medicamento 4:

3. Factor desencadenante: Infeccioso / Desapego al tratamiento /
Desconocido / Otro: _____

4. Tratamiento en urgencias

Peso del paciente: _____ kg
Impregnación: Si / No Vía:
Impregnación 1: _____, _____ mg
Impregnación 3: _____, _____ mg
Impregnación 2: _____, _____ mg
Impregnación 4: _____, _____ mg
Benzodiacepinas: _____, _____ mg IM / IV
Otros medicamentos:
Ajuste de tratamiento: Si / No
EEG: Si / No
Resultado:
Destino final: Camillas Hospitalización Domicilio UTI
Si se va a domicilio, hora de última crisis:
Tipo de interrogatorio:

Aplicador: _____ Fecha:

He sido invitado por el Dr. José Santos y la Dra. Krhistry Arias del departamento de Urgencias Neurológicas a participar en el proyecto de investigación titulado: Variables predictivas al ingreso a urgencias de pacientes con descontrol agudo de epilepsia.

Presentación del estudio.

Los investigadores responsables me han dicho que la investigación está enfocada a determinar:

1. Por qué he llegado con crisis convulsivas a urgencias
2. Qué tratamiento recibo para mi epilepsia
3. Cómo me ha funcionado el tratamiento después de mi estancia en urgencias

Procedimientos:

Se me ha explicado que no se requieren realizar pruebas adicionales a las que ya se realizan en cualquier paciente con epilepsia en urgencias.

Éste consentimiento tiene la finalidad de:

1. Poder usar mi información para analizarla junto con la de otros pacientes
2. Expresar mi consentimiento de ser contactado por vía telefónica en un futuro para conocer cómo sigue mi enfermedad.

Se me realizarán dos llamadas; la primera en la siguiente semana y la segunda al mes luego de su vista al Departamento de Urgencias por parte del Dr. Raúl Valdés y/o la Dra. Krhistry Arias.

Por tal motivo, AUTORIZO / NO AUTORIZO que yo o alguno de mis familiares seamos contactados vía telefónica por alguno de los doctores que participan en el estudio, previa identificación como médicos del Instituto Nacional de Neurología, al teléfono: _____ - o al _____

Confidencialidad

La información obtenida vía telefónica es confidencial y nadie que no esté participando en el estudio tiene acceso a la misma. La información recaba en servicio de urgencias es parte de mi expediente clínico médico.

Beneficios

Con mi participación en este estudio no obtendré beneficios económicos, pero contribuiré al conocimiento médico sobre mi enfermedad.

Abandono del estudio

Mi participación es libre y voluntaria. Si decido no participar, esto no afectará en nada mi atención en el INNN.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Si en el transcurso del estudio (entre el primer contacto con el investigador y una semana después de finalizado) me surgen dudas, comentarios o se presenta algún evento o contratiempo relacionado con el protocolo estaré siempre en contacto con uno de los investigadores al teléfono del Instituto 56063822 en el departamento de urgencias (Dra. Krhistry Arias).

Nombre, firma del paciente o del familiar responsable

Nombre, firma testigo 1

Nombre, firma testigo 2

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento informado

Anexo 3: Descripción gráfica del comportamiento o de los pacientes con descontrol agudo en urgencias.

El eje de las x
representa el
tiempo en
referencia a la
visita a
urgencias,
mientras que el
eje de las y
representa a
cada paciente
individual.

En rojo a la
izquierda se
representa el
tiempo de
descontrol (hasta
2 semanas
previas)

A la derecha se
representa la
clasificación del
paciente en
persistencia de
descontrol (rojo),
sin persistencia
de descontrol
pero con crisis
antes de lo
estimado
(amarillo), y sin
persistencia de
descontrol con
crisis después o
en el tiempo
estimado, o bien,
sin crisis
convulsiva en el
seguimiento al
mes.

E = Día estimado
de crisis
X = Crisis
epiléptica

