



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y VALIDACIÓN DE UNA
ESCALA PRONÓSTICA EN PACIENTES CON ESTADO
EPILEPTICO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA SUBESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA
DR. JOSÉ DE JESÚS VIDAL MAYO**

**TUTOR DE TESIS
DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT**

Ciudad de México
2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

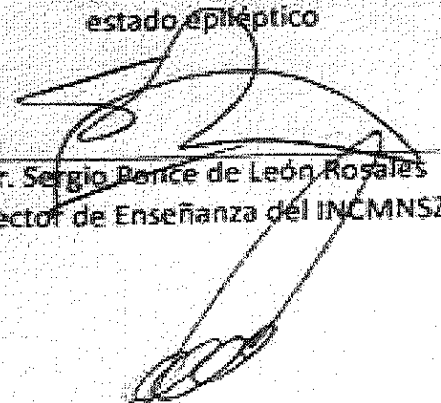
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

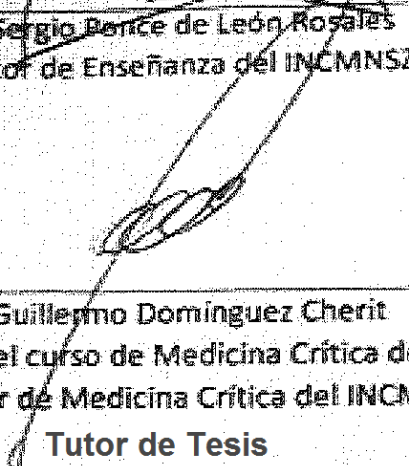
Protocolo de tesis: Características clínicas y validación de una escala pronóstica en pacientes con estado epiléptico




INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.



Dr. Sergio Benítez de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



Dr. Guillermo Domínguez Cherit
Profesor titular del curso de Medicina Crítica del INCMNSZ
Subdirector de Medicina Crítica del INCMNSZ
Tutor de Tesis



Dr. Eduardo Rivero Sigarrosa
Profesor adjunto del curso de Medicina Crítica del INCMNSZ
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del INCMNSZ



Dr. José de Jesús Vidal Mayo
Residente de segundo año de Medicina Crítica

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico	5
3. Justificación	7
4. Objetivos	7
5. Material y métodos.....	7
6. Resultados	10
7. Discusión	14
8. Conclusiones	15
9. Referencias bibliográficas	16

RESUMEN

Título. Características clínicas y validación de una escala pronóstica en pacientes con estado epiléptico.

Introducción. El estado epiléptico es una emergencia médica caracterizada por actividad epiléptica continua o recurrente con una alta mortalidad y de la que existe información epidemiológica limitada en nuestro país.

Objetivo. Describir las características clínicas de los pacientes con estado epiléptico y determinar los factores asociados a mortalidad hospitalaria, así como la capacidad discriminativa de la escala STESS (Status Epilepticus Severity Score).

Material y métodos. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de estado epiléptico durante el periodo de estudio 2010-2018. Se realizaron análisis de regresión logística univariado y multivariado (hacia adelante) para determinar las variables asociadas a mortalidad hospitalaria, realizándose el cálculo de la discriminación y calibración del modelo final. Se calculó el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) para determinar la capacidad de discriminación para mortalidad hospitalaria de la escala STESS. También se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y el índice de Youden de cada uno de los puntajes de la escala STESS para conocer el punto de corte óptimo en nuestra población.

Resultados. Fueron incluidos 53 pacientes con estado epiléptico con una edad promedio de 47.2 años. La presentación clínica predominante fue la de estado epiléptico generalizado en 60.4% y las etiologías más frecuentes fueron sintomáticas agudas con el 47.2%. El 58.5% de los casos correspondieron a episodios de estado epiléptico refractario y 24.5% a súper-refractarios. La mortalidad hospitalaria de la población de estudio fue 32%. Las variables asociadas a mortalidad hospitalaria en el modelo final fueron la duración del estado epiléptico (OR 1.26, IC 95% 1.01-1.57, $p=0,040$) y el puntaje total STESS (OR 3.42, IC 95% 1.53-7.66, $p=0.003$). El área bajo la curva ROC de la escala STESS fue 0.78 con un punto de corte óptimo ≥ 3 puntos para discriminación de mortalidad hospitalaria.

Conclusiones. En nuestra población de pacientes con estado epiléptico la presentación predominante fueron las formas refractarias de esta entidad con una mortalidad del 32% y donde la alrededor del 70% de los pacientes no contaban con el diagnóstico previo de epilepsia. Las variables asociadas a mortalidad hospitalaria fueron la duración la duración del estado epiléptico y el puntaje total de la escala STESS. El punto de corte de la escala STESS para discriminación de mortalidad hospitalaria fue ≥ 3 puntos.

MARCO TEÓRICO

El estado epiléptico (EE) es una emergencia médica definida desde el punto de vista operacional como una condición caracterizada por actividad epiléptica clínica y/o electrográfica con duración ≥ 5 minutos, o como la presencia de actividad epiléptica recurrente sin recuperación del estado de conciencia (retorno al estado basal del paciente) entre las crisis^{1,2}.

En el 2015, la ILAE (International League Against Epilepsy) propuso una nueva definición conceptual que definió al EE como la condición resultado tanto de una falla en los mecanismos responsables de terminación de las crisis epilépticas o de los mecanismos desencadenantes de estas que conducen a una actividad epiléptica anormalmente prolongada (después del t_1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del t_2) incluyendo: muerte neuronal, daño neuronal y alteración de las redes neuronales, esto en función del tipo y duración de las crisis. Las 2 dimensiones operacionales que incorpora la definición son el t_1 (el tiempo a partir la crisis se considera anormalmente prolongada que puede conducir a actividad epiléptica continua y que por tanto, debe iniciarse el tratamiento farmacológico emergente) y el t_2 (el punto a partir del cual la actividad epiléptica puede producir consecuencias a largo plazo); que en el EE convulsivo con crisis tónico – clónica (estado epiléptico convulsivo generalizado) corresponden a 5 y 30 minutos, y, de 10-15 minutos y ≥ 60 min en el EE con crisis focales con alteración del estado de conciencia, respectivamente. Con fines clasificación semiológica, el EE puede dividirse en 2 grandes grupos: EE convulsivo y estado epiléptico no convulsivo (EENC); lo anterior en función de la presencia o ausencia de manifestaciones motoras y el grado de alteración del estado de conciencia³.

Las formas refractarias de esta condición incluyen al EE refractario (EER) y EE súper-refractario (EESR). El EE refractario corresponde a la condición en la cual continua la actividad epiléptica clínica y/o electrográfica después de recibir dosis adecuadas de una benzodiazepina y un fármaco antiepiléptico de primera línea¹. Por otra parte, la definición propuesta para el EE súper-refractario consiste en la actividad epiléptica continua o recurrente con duración de ≥ 24 horas posterior al inicio de los fármacos anestésicos generales, incluyendo los casos en los que la actividad epiléptica es controlada con estos fármacos pero recurre tras retirar el agente anestésico⁴.

La información epidemiológica del estado epiléptico es limitada, con la mayoría de estudios poblacionales realizados en Estados Unidos de América (EUA); siendo escasa la información de la población de países en vías de desarrollo⁵. Presenta una incidencia de un rango de 18-41 casos por 100,000 habitantes en EUA⁶ comparado una incidencia menor en Europa de 10-16 casos por 100,00 habitantes⁷; y una incidencia estimada estandarizada para la edad de 4.61 a 18.3 casos por 100,000 habitantes⁸.

En EUA se presentan aproximadamente 50,000-60,000 nuevos casos anualmente⁹. Así mismo, se ha descrito una incidencia mayor en las minorías étnicas americanas (57 por 100,000 habitantes) en los estudios realizados en EUA¹⁰. En la población de este país, los picos de incidencia se encuentran en los individuos menores de 10 años (14.3 por 100,000 habitantes) y en los mayores a 50 años (28.4 por 100,000 habitantes); además de que los individuos del sexo masculino presentan una mayor incidencia, edad más temprana de inicio y mayor mortalidad¹¹.

Según una evaluación reciente de las bases nacionales de EUA, existe un incremento en los pacientes diagnosticados con EE en la última década, así como un incremento en el número de pacientes hospitalizados por esta entidad, particularmente, en el grupo de pacientes adultos mayores con ventilación mecánica invasiva en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI); lo cual probablemente, se encuentra asociado a un incremento en el diagnóstico de EENC en los pacientes críticos debido al mayor uso de monitoreo con electroencefalograma (EEG) continuo¹².

Se estima que 31-43% de los episodios progresaran a EE refractario, siendo predictores para ello la presentación como EENC, crisis focales motoras al inicio y retraso en el diagnóstico-tratamiento⁶. Si bien la incidencia real

del EESR es desconocida, se estima que alrededor del 10-15% de los pacientes ingresados por EE serán clasificados de esta forma en algún punto de su estancia¹⁴.

En lo que respecta al EE no convulsivo, se ha documentado que esta condición se presenta en alrededor del 20% de los pacientes con estado epiléptico ingresados en hospitales generales y hasta en el 47% de los pacientes en unidades de terapia intensiva, llegando a representar el 8% de los pacientes críticos en estado de coma sin actividad epiléptica clínica.^{15, 16}

La información disponible de estudios en población latinoamericana, indica que existe un predominio del estado epiléptico en personas del sexo masculino y un pico de incidencia en su presentación durante el primer año de vida^{17, 18}. Adicionalmente se ha descrito que existe una incidencia mayor del estado epiléptico en países en vías de desarrollo en comparación con los países de mayor desarrollo¹⁹.

Respecto a la etiología del EE, el consenso más reciente de la ILAE propone 4 categorías de clasificación: causas sintomáticas agudas, sintomáticas remotas, sintomáticas progresivas y desconocidas.³ Históricamente, se han considerado de forma constante 3 principales etiologías: bajas concentraciones de fármacos antiepilépticos (34%), como manifestación de epilepsia (24%) y el infarto cerebral (22%)^{5, 7, 10}. Hasta en 30% el EE corresponde a la forma de presentación de epilepsia crónica y en un 40-50% de casos corresponden a una etiología sintomática aguda¹³. En los estudios de población latinoamericana, se han identificado como etiologías importantes las neuroinfecciones, el traumatismo cráneo-encefálico, epilepsia y la neurocisticercosis^{18, 20}.

Respecto al pronóstico de esta entidad, existe consenso que el principal determinante de este es la etiología del estado epiléptico y que presenta una mortalidad global del 20% la cual no se ha modificado con el transcurso del tiempo^{5, 6}. En los casos de etiología cerebrovascular, la mortalidad reportada es de hasta 40%²¹, mientras que para etiologías como neuroinfecciones, traumatismo cráneo-encefálico, alteraciones metabólicas y cardiovasculares presentan mortalidad de al menos 30%^{22, 23}; en contraparte con una mortalidad menor a 10% en los casos atribuidos a bajas concentraciones de fármacos antiepilépticos y abuso de alcohol²⁴.

El desarrollo de complicaciones sistémicas impacta de forma adversa en la evolución de estos pacientes y la presencia de algunas de ellas se ha asociado a un incremento en la mortalidad hospitalaria. Estas pueden ser consecuencia del daño multiorgánico en relación a la hiperactividad metabólica cerebral y sistémica, de lesiones tisulares y musculoesqueléticas producto de la actividad convulsiva; así como, de efectos adversos del tratamiento farmacológico empleado o del requerimiento de cuidados prolongados en unidades de terapia intensiva¹¹.

En los desenlaces a largo plazo, destaca el potencial desarrollo de epilepsia en estos pacientes, ya que se ha descrito un riesgo relativo (RR) de 3.3 a 10 años para aquellos pacientes cuya etiología del episodio correspondió a una causa no provocada (sintomática remota, progresiva o desconocida) en comparación con los casos producto de una etiología sintomática aguda²⁷. Concerniente a la funcionalidad de los pacientes a largo plazo, existe debate sobre su asociación con deterioro cognitivo; sin embargo, se han encontrado como factores asociados a discapacidad funcional la presencia de una etiología sintomática aguda y una mayor estancia hospitalaria²⁸.

Actualmente, existen 2 escalas validadas para evaluación de los pacientes con estado epiléptico. La primera, el STESS (Status Epilepticus Severity Score)²⁹ la cual es una herramienta de fácil aplicación (4 variables) y cuenta con un valor predictivo negativo (VPN) de 100%, valor predictivo positivo (VPP) de 37%, sensibilidad (Se) de 100% y especificidad (Es) de 64%; es decir, si bien, permite identificar a los pacientes con buen pronóstico con un punto de corte de ≥ 3 (≥ 4 puntos en el estudio de validación externa independiente³⁰), tiene una pobre capacidad para identificar a los pacientes con mal pronóstico (no sobrevivientes), además de que es menos flexible para su empleo y adaptación universal, por lo que se ha sugerido su validación adicional en cohortes una gama más amplia de etiologías³¹. La segunda escala, es el EMSE (Epidemiology based Mortality score in Status Epilepticus) que cuenta con 45 variables y en su estudio de validación original retrospectiva reportó que un punto de corte ≥ 64 puntos tiene un VPN de 100%, VPP de 69% y una precisión de 89%; por lo cual, se

concluyó que posee una mejor capacidad para detectar tanto a los pacientes con buen y mal pronóstico cuando fue comparada con el STESS³², además de que es más fácil su adaptación en las diferentes poblaciones de pacientes con EE; si bien, es más laboriosa y requiere validación adicional en cohortes prospectivas³¹. De forma reciente, se han descrito 2 nuevas herramientas para su uso como escalas pronósticas: la escala STESS modificada (STESSm) y el END-IT score; sin embargo, ambas requieren validación adicional ya que solo se han descrito en sus estudios originales respectivos^{33, 34}.

Finalmente, cabe mencionar, que comparado con otras emergencias médicas (infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca o hemorragia intracerebral), el costo económico de la atención a los pacientes con estado epiléptico es 60% mayor en relación a una mayor duración de la estancia hospitalaria y de las necesidades para el tratamiento de estos pacientes⁵.

JUSTIFICACIÓN

El estado epiléptico es una emergencia médica con una alta mortalidad, de la cual existe información epidemiológica limitada en nuestro país. Por lo anterior, es necesario generar evidencia para conocer las características demográficas y clínicas, así como, del pronóstico en la población mexicana con estado epiléptico.

OBJETIVOS

- Primario: describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con estado epiléptico.
- Específicos
 - o Determinar los variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con estado epiléptico.
 - o Describir la capacidad de discriminación para mortalidad hospitalaria de la escala pronóstica STESS (Status Epilepticus Severity Score).

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Diseño del estudio: Cohorte con recolección retrospectiva de datos.
 - b) Escenario: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), el cual es una institución hospitalaria académica que corresponde al tercer nivel de atención dentro del sistema nacional de salud de México.
 - c) Población: Hasta el momento se han incluido los registros de 53 pacientes con el diagnóstico de estado epiléptico en el periodo de tiempo comprendido entre los años de 2010-2018.
- *Criterios de inclusión*
 - o Pacientes con diagnóstico de estado epiléptico durante el periodo de estudio
 - Diagnóstico de ingreso o secundario durante la estancia hospitalaria
 - Pacientes del área de hospitalización, urgencias, semicríticos o unidad de terapia intensiva
 - Todos los subtipos de la clasificación clínica y etiológica de estado de epiléptico.
 - *Criterios de exclusión*
 - o Pacientes cuyo expediente clínico no se encontró en existencia o disponible para su revisión en el acervo del archivo clínico del instituto.

- Pacientes cuyo expediente clínico se encontraba incompleto para su revisión e integración de variables de estudio del presente protocolo.
 - Pacientes con diagnóstico estado epiléptico por encefalopatía hipóxico - isquémica posterior al retorno a la circulación espontánea tras un paro cardiorrespiratorio.
- d) Método: Se realizó una revisión directa mediante el investigador de los expedientes clínicos existentes en el archivo clínico del instituto que correspondieron a los pacientes con diagnóstico de estado epiléptico (CIE-9 y CIE-10 con los códigos: 3452 G.410, G-411 y G-412; 3457 G-418 y 3453 G-419). La definición operativa empleada de estado epiléptico correspondió a la condición caracterizada por la presencia de actividad epiléptica clínica y/o electrográfica con duración ≥ 5 minutos o como la presencia de actividad epiléptica recurrente sin recuperación del estado de conciencia (retorno al estado basal del paciente) entre las crisis¹. Para el caso del estado epiléptico no convulsivo fue definido como la condición caracterizada por actividad clínica no convulsiva y/o electrográfica que resulto en manifestaciones clínicas no convulsivas^{1, 3}. Se incluyeron los subtipos de estado epiléptico de estos 2 grupos generales vigentes en la clasificación de la ILAE en este rubro³. La definición de EER consistió en el estado epiléptico que no respondió a la administración de una benzodiacepina más un fármaco antiepiléptico de primera línea¹.

Así mismo, se aplicó los pacientes incluidos en la cohorte la escala pronostica STESS con el objetivo de evaluar la capacidad de discriminación de la escala entre los pacientes con mal pronóstico (no sobrevivientes) y aquellos con buen pronóstico (sobrevivientes), tal como ha sido replicado en otros estudios^{29, 30, 35}. A continuación se expone la escala en cuestión.

Variable	Puntuación
Estado de conciencia	
Alerta o somnoliento/confundido	0
Estupor o coma	1
Tipo de crisis predominante	
Parcial simple, parcial compleja, ausencia, mioclónico	0
Convulsivo generalizado	1
No convulsivo en estado de coma	2
Edad	
≤ 65 años	0
Mayor a 65 años	2
Antecedente de epilepsia	
Si	0
No o desconocido	1
Total	0-6 puntos

- e) Variables de estudio: Las variables de interés que se obtendrán de los pacientes para el protocolo serán el sexo, la edad, la etiología, la forma de presentación clínica (tipo y subtipo de estado epiléptico acorde al sistema de clasificación de la ILAE), el tipo de tratamiento farmacológico empleado, las existencia o ausencia de registro electroencefalográfico, la duración de la condición de estado epiléptico, las complicaciones reportadas producidas por el estado epiléptico, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria.

La clasificación etiológica se realizó en las siguientes categorías³:

- Sintomática aguda
 - Cerebrovasculares: infarto cerebral, hemorragia parenquimatosa cerebral, hemorragia subaracnoidea (aneurismática y no aneurismática) y síndromes de vasoconstricción cerebral reversible.

- Infecciosas: neuroinfecciones (encefalitis, meningitis y absceso cerebral; independientemente del agente responsable) y sepsis de foco externo al sistema nervioso central (neumonía, bacteriemia, infección de vías urinarias, endocarditis infecciosa, etc.).
 - Tóxicas: ingesta de drogas ilícitas (simpaticomiméticos, alucinógenos, otros), interacción farmacológica con fármacos reductores del umbral epiléptico (antidepresivos tricíclicos, bupropion, tramadol, fluoroquinolonas, vareniciclina) o síndrome de abstinencia de alcohol.
 - Metabólicas: hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, falla hepática aguda, asociada a síndrome urémico, coma mixedematosos o tormenta tiroidea.
 - Autoinmunes: encefalitis autoinmunes.
- Sintomáticas progresivas: aquellos episodios relacionados a una causa estructural o por efecto de masa. Entre las causas estructurales se encuentran las neoplasias primarias del SNC, tumores metastásicos, malformaciones cerebrales, malformaciones arteriovenosas cerebrales, malformación cavernosa cerebral y lesiones causadas por esclerosis múltiple.
 - Sintomáticas remotas: resultado de enfermedad cerebrovascular crónica y secuelas de trauma cráneo – encefálico.
 - Desconocida.
 - En los casos de etiología multifactorial se consideró la etiología predominante para la clasificación y categorización correspondiente.

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Sexo: masculino o femenino	Edad en años.
Etiología: sintomática aguda, remota, progresiva y desconocida.	
Clasificación del estado epiléptico: convulsivo generalizado, convulsivo focal, no convulsivo sin coma, no convulsivo en estado de coma, otro.	Duración del estado epiléptico en días.
Epilepsia previa: presente o ausente.	
Registro electroencefalográfico: presente o ausente.	Duración de la estancia hospitalaria en días.
Tipo de tratamiento empleado: benzodiazepina de primera línea, antiepiléptico IV, anestésico IV, otro.	Puntaje de la escala STESS
Complicaciones médicas: respiratorias, cardiovasculares, renales, neurológicas, infecciosas (neumonía y otras infecciones intrahospitalarias), trombóticas, músculo-esqueléticas, toxicidad farmacológica y otras.	
Mortalidad intrahospitalaria: presente o ausente.	

f) Análisis estadístico

Se empleó el sistema estadístico SPSS 20.0. Las variables continuas se reportan como medias \pm desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartiles según la distribución de los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se calculó el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) para determinar la discriminación del puntaje STESS para predecir mortalidad. También se realizó el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud, rendimiento diagnósticos y el índice de Youden para cada uno de los puntajes de la escala STESS como predictor de mortalidad.

Se realizaron análisis de regresión logística univariado y multivariado (hacia adelante) para determinar las variables asociadas a mortalidad hospitalaria, considerándose las variables con $p < 0.200$ en el análisis univariado para el modelo final, los resultados se presentan como odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se calculó la discriminación y la calibración del modelo de regresión logística mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Un valor de p a dos colas < 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes con el diagnóstico de estado epiléptico en el periodo de tiempo de interés. De estos 40 fueron pacientes mujeres (75.5%) y 13 hombres (24.5%). La edad promedio de los pacientes fue 47.26 ± 19.6 años.

La presentación clínica predominante correspondió al estado epiléptico generalizado en 60.4% de los casos, seguido de las formas de estado epiléptico no convulsivo sin estado de coma y convulsivo focal en 20.8% y finalmente las formas no convulsivas en pacientes con estado de coma con 18.9%. Así mismo, la mayor proporción de pacientes (83%) presentó formas refractarias de estado epiléptico, de los cuales 58.5% correspondieron a pacientes con estado epiléptico refractario y 24.5% a formas súper-refractarias. La mortalidad hospitalaria en la población fue de 32%. El resto de las características clínicas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de la población

Característica	Número de casos totales (n = 53)
Sexo, n(%)	
Hombre	13 (24.5%)
Mujer	40 (75.5%)
Edad (media \pm DE)	47.26 \pm 19.6
Etiología del estado epiléptico (%)	
Sintomática aguda	25 (47.2%)
Remota	9 (17%)
Progresiva	7 (13.2%)
Desconocida	12 (22.6%)
Clasificación del estado epiléptico (%)	
Convulsivo generalizado	32 (60.4%)
No convulsivo con coma	10 (18.9%)
Convulsivo focal o no convulsivo sin coma	11 (20.8%)
Refractariedad del episodio de estado epiléptico (%)	
No refractario	9 (17%)
Refractario	31 (58.5%)
Súper – refractario	13 (24.5%)
Epilepsia (%)	
Epilepsia previa	15 (28.3%)
Sin epilepsia previa	38 (71.7%)
Electroencefalograma durante el episodio (%)	
Si	44 (83%)
No	9 (17%)
Duración del episodio de estado epiléptico (mediana)	3.24 (1-19)
Mortalidad	
Sobrevivientes	36 (67.1%)
Defunciones	17 (32.1%)
Duración de la estancia hospitalaria (mediana)	13 (1-119)
Puntaje STESS al diagnóstico (mediana)	2.43 (0-6)

Concerniente a la etiología del estado epiléptico en nuestra muestra, es de destacar que el 71% de los pacientes no contaban con el antecedente de epilepsia. Las causas predominantes fueron las sintomáticas agudas (47.2%), siendo las más frecuentes en este rubro los casos por neuroinfección (11.3%), multifactoriales (11.3%) y de etiología cerebrovascular (7.5%). A estas, les siguieron por frecuencia los episodios de estado epiléptico de causa desconocida (22.6%), etiología remota (17%) y progresiva (13.2%). En la tabla 2 se presentan las etiologías por categoría y subcategoría de la población.

Tabla 2. Etiología específica de los casos de estado epiléptico

Etiología	Total de casos (n = 53)
Sintomática aguda (%)	25 (47.2)
Cerebrovascular	4(7.5)
Neuroinfección	6 (11.3)
Sepsis	2 (3.8)
Tóxica	2 (3.8)
Metabólica	2 (3.8)
Autoinmune	3 (5.7)
Multifactorial	6(11.3)
Remota	9 (17)
Cerebrovascular crónica	9(17)
Trauma craneo-encefálico	0(0)
Progresiva	7 (13.2)
Masa o tumor	4 (7.5)
Estructural	3 (5.7)
Desconocida	12 (22.6)

En lo que respecta al tratamiento médico del estado epiléptico, la mayoría de pacientes recibió al menos 1 dosis de una benzodiazepina de primera línea (92.5%) y un fármaco antiepiléptico de primera línea (98.1%), con la fenitoína intravenosa como el agente más empleado en nuestra población (81.1%). En 63.3% de los pacientes se administraron 2 fármacos antiepilépticos y 24.5% de los pacientes, se administraron ≥ 3 fármacos antiepilépticos.

Para el tratamiento del estado epiléptico refractario en 78.4% se emplearon fármacos anestésicos intravenosos, siendo el midazolam el agente más empleado en 58.5%. En 41.5% de los pacientes se administraron 2 agentes anestésicos intravenosos y en 11.3% ≥ 3 fármacos de esta categoría. En las tablas 3 y 4 se presentan las características completas del tratamiento farmacológico empleado.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico empleado

Tratamiento farmacológico	Total de casos (n = 53)
Tratamiento emergente (%)	
Benzodiazepina de 1° línea	49 (92.5)
No administrado	2 (3.8)
No especificado	2 (3.8)
Tratamiento urgente con fármacos antiepilépticos (%)	
No especificado	1 (1.9)
Antiepiléptico inicial	
Fenitoína	43 (81.1)
Levetiracetam	7 (13.2)
Ácido valproico	1 (1.9)
Lacosamida	1 (1.9)
2° fármaco antiepiléptico	
Ninguno	20 (37.7)
Levetiracetam	14 (26.4)
Ácido valproico	12 (22.6)
Lacosamida	4 (7.5)
Topiramato	1 (1.9)
Carbamazepina	1 (1.9)
Otro	1(1.9)
3° fármaco antiepiléptico	
Ninguno	40 (75.5)
Ácido valproico	4 (7.5)
Lacosamida	5 (9.4)
Topiramato	2 (3.8)
Carbamazepina	1 (1.9)
Otro	1 (1.9)
4° fármaco antiepiléptico	
Ninguno	52 (98.1)
Clobazam	1 (1.9)
Fármacos antiepilépticos empleados (mediana)	2 (0-4)

Tabla 4. Tratamiento farmacológico empleado en estado epiléptico refractario

Característica	Total de casos (n = 53)
Tratamiento refractario con anestésicos intravenosos (%)	41 (78.4%)
Anestésico intravenoso inicial	
Midazolam	31 (58.5)
Propofol	10 (18.9)
2° anestésico intravenoso	
Ninguno	31 (58.5)
Propofol	15 (28.3)
Tiopental	7 (13.2)
3° anestésico intravenoso	
Ninguno	49 (92.5)
Tiopental	4 (7.5)
4° anestésico intravenoso	
Ninguno	51 (96.2)
Ketamina	2 (3.8)
Fármacos anestésicos empleados (mediana)	1 (0 -4)

En el análisis por regresión logística univariado para identificar las variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria, se encontraron con un valor de $p < 0.200$ la edad >65 años, la duración de episodio de estado epiléptico, el antecedente de epilepsia, el estado de conciencia alterado, los casos de estado epiléptico y el puntaje total STESS. En la tabla 5 se presentan los odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y el valor p para cada una de estas variables.

Tabla 5. Análisis de regresión logística univariado para identificar predictores de mortalidad

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Sexo	0.55	0.3 – 2.36	0.427
Edad ≥ 65 años	4.58	0.94 – 22.17	0.058
Epilepsia previa	2.63	0.63 - 10.91	0.181
Duración (días)	1.15	0.97 – 1.36	0.104
Estado de conciencia (estupor/coma)	7.33	1.78 – 30.20	0.006
Clasificación del EE			
Convulsivo generalizado	Referencia		
No convulsivo con coma o focal no convulsivo/no convulsivo sin coma	1.57	0.488 -5.06	0.448
Puntaje STESS	2.76	1.39 - 5.46	0.004
Refractariedad del EE			
No refractario	Referencia		
Refractario o súper-refractario	4.77	0.52 - 39.94	0.169

Respecto al modelo final de análisis multivariado mediante regresión logística, las únicas variables en las que se encontró una asociación significativa con la mortalidad hospitalaria fueron la duración del estado epiléptico (OR 1.26, $p=0.040$) y el puntaje total de la escala STESS (OR 3.42, $p=0.003$). En la tabla 6 se presentan los resultados correspondientes de este análisis.

Tabla 6. Análisis de regresión logística multivariado para identificar predictores de muerte

Variable	OR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Duración (días)	1.26	1.01 – 1.57	0.040
Puntaje STESS	3.42	1.53 – 7.66	0.003

Prueba de Hosmer-Lemeshow, $\chi^2=7.215$, $p=0.518$, ABC=0.85 (95%IC: 0.74-0.95), $p<0.001$

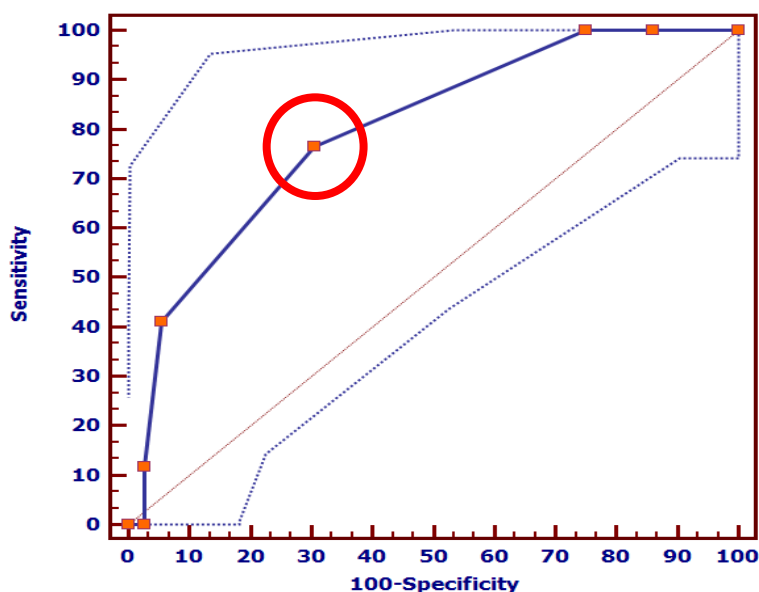
Se calcularon los índices diagnósticos para cada uno de los puntajes de la escala STESS para determinar el punto de corte óptimo para discriminación de mortalidad hospitalaria, encontrando que mediante el índice de Youden, en nuestra población dicho valor fue de 3 puntos en la escala STESS (Índice de Youden 0.41, sensibilidad 72.2%, especificidad 68.6%, valor predictivo positivo 54.2%, valor predictivo negativo 82.76%, razón de verosimilitud positiva 2.3, razón de verosimilitud negativa 0.41 y rendimiento diagnóstico 69.81). En la tabla 7 se presentan los índices diagnósticos para cada uno de los puntajes de la escala STESS.

Tabla 7. Índices diagnósticos para los puntajes de la escala STESS

Punto de corte	Se	Es	VPP	VPN	LR+	LR-	RD	IY
1	100	14.3	37.5	100	1.17	0.00	43.40	0.14
2	100	25.7	40.9	100	1.35	0.00	50.94	0.26
3	72.2	68.6	54.2	82.76	2.30	0.41	69.81	0.41
4	44.4	94.3	80.0	76.74	7.78	0.59	77.36	0.39
5	16.7	07.1	75.0	69.39	5.83	0.86	69.81	0.14
6	0.0	97.1	0.0	65.38	0.0	1.03	64.15	-0.03

Se=sensibilidad, Es=especificidad, VPP=valor predictivo positivo, VPN=valor predictivo negativo, LR+=razón de verosimilitud positiva, LR-=razón de verosimilitud negativa, RD=rendimiento diagnóstico, IY=índice de Youden.

En la figura 1 se presenta la curva ROC para los puntajes de la escala STESS, resaltándose el punto de corte óptimo (3 puntos) encontrado en nuestra población. El área bajo la curva para la capacidad de discriminación de la escala STESS en nuestra población fue de 0.78 con un IC 95% de 0.663 – 0.907.



- STESS 3 puntos
- AUC: 0.78
- IC 95%: 0.663 - 0.907
- $p<0.001$
- Buena discriminación

Finalmente, dentro de las complicaciones intrahospitalarias de nuestra población se documentaron en 61.4% de los pacientes. La complicación más frecuente fue la insuficiencia respiratoria que ameritó intubación orotraqueal en 24.5% de los casos, seguida de neumonía (15.1%). En la tabla 8 se reportan las complicaciones durante la estancia hospitalaria que se encontraron en los pacientes de nuestra población.

Tabla 8. Complicaciones intrahospitalarias

Característica	Total de casos (n = 53)
Complicaciones médicas intrahospitalarias (%)	
Ninguna	21 (39.6)
Respiratorias	13 (24.5)
Cardiovasculares	1 (1.9)
Renales	3 (5.7)
Neumonías	8 (15.1)
Infecciosas	1 (1.9)
Músculo – esqueléticas	0 (0)
Neurológicas	1 (1.9)
Metabólicas	3 (5.7)
Toxicidad farmacológica	2 (3.8)
≥ 2 complicaciones médicas intrahospitalarias	
Neumonía	5 (9.4%)

DISCUSIÓN

Respecto a las características generales de nuestra población, se encontró que las características demográficas (sexo y edad) difieren a lo reportado en estudios epidemiológicos internacionales; ya que, en nuestros pacientes la mayoría fueron mujeres y con un promedio de edad menor a las cohortes de estudios epidemiológicos realizados en otras poblaciones¹³. Sin embargo; las características clínicas de los pacientes son similares a la cohorte del primer estudio de descripción y validación de la escala STESS, particularmente en la proporción de pacientes menores a 65 años, la presentación clínica predominante y el antecedente del diagnóstico de epilepsia²⁹.

Entre las características clínicas a destacar, la mortalidad de los pacientes con estado epiléptico encontrada en nuestra población fue 32%, la cual es superior a la reportada a nivel internacional del 20% en promedio y, de la misma forma, con la tasa de mortalidad reportada en estudios de cohortes hospitalarias más recientes que se encuentra entre 10-17%³⁶⁻³⁸.

La presentación predominante en nuestra población fueron las formas refractarias con un 83% de los casos, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura internacional donde la frecuencia reportada es de alrededor del 20% de los casos^{1,39,40}, lo cual podría contribuir a la mayor mortalidad descrita en nuestra población debido a que la mortalidad hospitalaria reportada en pacientes con EER es de entre 23 a 61% y a 3 meses del 39%^{1,26}.

En nuestra cohorte, la mayor proporción de casos se atribuyeron a una etiología sintomática aguda, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura internacional donde alrededor del 40-50% de los casos de estado epiléptico corresponden a esta categoría¹³.

En la población de estudio, encontramos como factores independientes asociados a mortalidad hospitalaria a la duración del estado epiléptico y al puntaje de la escala STESS, ambas variables relacionadas a una mayor gravedad en la presentación clínica, lo cual es consistente con los factores encontrados en otros estudios epidemiológicos en este rubro, donde se han identificado como variables asociadas a mortalidad hospitalaria la edad de los pacientes (mortalidad de hasta un 50% en las personas mayores a 80 años), la duración y el subtipo del estado epiléptico (hasta 65% a 30 días en pacientes con EENC vs 19-27% en los pacientes con EE convulsivo), una etiología sintomática aguda como responsable de los episodios y una duración prolongada de la actividad epiléptica^{1, 5, 23, 25}.

En lo concerniente a la capacidad de discriminación escala pronóstica STESS, en el presente trabajo se encontró que esta herramienta presenta una buena capacidad de discriminación para mortalidad hospitalaria, identificando el punto de corte de ≥ 3 puntos en el valor de esta escala con el mejor rendimiento para este propósito en la población de estudio. Lo anterior es compatible con lo que reportado en el estudio de su descripción original, en donde Rosetti y cols. encontraron en el mismo punto de corte de ≥ 3 puntos en la escala para una mejor discriminación de mortalidad hospitalaria²⁹. En la primera validación independiente de esta escala, el grupo de Sutter y cols. encontró como el punto de corte óptimo de discriminación de mortalidad de un valor mayor o igual a 4 puntos en la escala STESS (IY 0.42, Se 67%, Es 0.75, VPN 91% y VPP 36%)³⁰. Los resultados obtenidos en el presente trabajo refuerzan los hallazgos de los estudios de descripción y validación de esta escala, ya que debido a su alto valor predictivo negativo esta herramienta permite identificar mejor a los sobrevivientes de aquellos pacientes que fallecerán durante su estancia hospitalaria^{41,42}.

Las complicaciones hospitalarias más frecuentes que presentaron los pacientes de nuestra serie son similares a lo reportado en otras poblaciones de pacientes con esta entidad. En una de las principales cohortes de EUA, la complicación que se presentó con mayor frecuencia fue la insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de intubación orotraqueal (21-97%), destacando también las complicaciones infecciosas con una menor frecuencia (3.93%) pero con una alta mortalidad (38.3%)⁴³; sin embargo, en otras poblaciones se han reportado que los eventos infecciosos complican hasta el 50% de los pacientes con estado epiléptico.⁴⁴

El presente trabajo cuenta con diversas limitaciones, señalando como primer punto que presenta una población reducida de pacientes de un solo centro hospitalario de tercer nivel de atención lo cual limita la generalización de los hallazgos encontrados a otros centros nacionales que proporcionan atención médica a pacientes con estado epiléptico. Así mismo, la naturaleza retrospectiva del estudio impide determinar con precisión la duración de los episodios de estado epiléptico y limita la caracterización precisa de algunos casos donde la clasificación etiológica inicial fue desconocida y/o multifactorial, lo anterior debido a que estos pudieron reclasificarse durante el seguimiento prospectivo longitudinal de los pacientes. Adicionalmente, los fármacos antiepilépticos empleados en nuestra población correspondieron en su mayoría a agentes “tradicionales”, cuya prescripción ha sido sustituida por agentes más nuevos en centros hospitalarios de países desarrollados; sin embargo, existe debate sobre si el empleo de estos últimos se asocia a una mayor riesgo de refractariedad de los episodios de estado epiléptico y a peores desenlaces funcionales al egreso hospitalario⁴⁵.

En contraparte, este trabajo aporta información sobre las características clínicas de pacientes mexicanos con estado epiléptico de lo cual, según nuestro conocimiento, no existen publicaciones científicas al respecto y representa la primera validación externa de la escala STESS en pacientes mexicanos con esta emergencia médica.

CONCLUSIONES

En la población de estudio, la mortalidad intrahospitalaria fue del 32% y la presentación clínica predominante fueron las formas refractarias de esta entidad, destacando también que alrededor del 70% de los pacientes no tenían el antecedente de epilepsia.

Los factores independientes asociados a mortalidad que encontramos en los pacientes con estado epiléptico de nuestra institución fueron la duración del estado epiléptico y el puntaje de la escala STESS al diagnóstico.

El punto de corte de la escala STESS con mejor desempeño para discriminar la mortalidad hospitalaria en nuestra población fue ≥ 3 puntos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1): 3-23.
2. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40: 120-122.
3. Trinka E, Cock H, Hedorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56: 1515-1523.
4. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus – an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:452.
5. Sánchez S, Rincon F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *J Clin Med*. 2016;71(5). Doi:10.3390/jcm5080071.
6. Hocker SE. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(5): 1362-1383.
7. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14: 615-624.
8. Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol*. 2016;29: 189-198.
9. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50: 735-741.
10. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 2006;46: 1029-1035.
11. Hocker SE. Systemic complications of status epilepticus: An update. *Epilepsy & Behavior*. 2015;49: 83-87.
12. Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in status epilepticus related hospitalizations and mortality: redefined in US practice over time. *JAMA Neurol*. 2015; 72(6): 650-655.
13. Hantus S. Epilepsy Emergencies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1): 173-190.
14. Ruiz Cuero M, Varelas PN. Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:74.
15. Dunne JW, Summers QA, Stewart Wynne EG. Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in adult general hospital. *Q.J. Med*. 1987; 117-126.
16. Sutter R, Semmlack S, Kaplan W. Nonconvulsive status epilepticus in adults – insights into the invisible. *Nature Reviews Neurology*. 2016;45.
17. Garzón E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure*. 2003; 12: 337-345.
18. Maldonado A, Ramos W, Pérez J, Huamán LA, Gutierréz EL. Convulsive status epilepticus: Clinic-epidemiologic characteristics and risk factors in Peru. *Neurología*. 2010;25: 478-484.
19. Chin R, Neville B, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 800-810.
20. Skinner HJ, Dubon-Murcia, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, Holden KR. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure*. 2010;19: 363-367.
21. Waterhouse EJ, Vaughan JF, Bernes TY, Boggs JG, Towne AR, Kopec-Garnett L, DeLorenzo RJ. Synergistic effect of status epilepticus and brain ischemic injury on mortality. *Epilepsy Res*. 1998;29: 175-183.
22. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in the elderly patients: Epidemiology and treatment options. *Drugs Aging*. 2001;18: 133-142.
23. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61: 1066-1073.

24. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: A systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67: 931-940.
25. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamadani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 792-798.
26. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemos S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011;14: 4-10.
27. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risks of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus. *Ann Neurol*. 1998; 44: 908-912.
28. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons B-FM, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictor of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*. 2002;58: 139-142.
29. Rossetti AO, Logroscino G, Bomfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006; 1736-1738.
30. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Independent external validation of the Status Epilepticus Severity Score. *Crit Care Med*. 2013;41(12): 475-479.
31. Lettinger M, Kalss G, Rohrer A, Pilz G, Novak H, Höfler J, Deak I, Kuchukhidze G, Dobesberger J, Wakonig A, Trinka E. Predicting outcome of status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015; 49: 126-130.
32. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology based-mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015;22(2): 273-282.
33. Gao Q, Qu-Yang TP, Sun XL, Yang F, Wu C, Kang T, Kang XG, Jiang W. Prediction of functional outcome in patients with convulsive status epilepticus: the END-IT score. *Crit Care*. 2016;25: 20-46.
34. Gonzalez-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana, Sala J, Sueiras M, Guzman I, Salas-Puig J. New clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*. 2016;23: 1534-1540.
35. Kang BS, Kim DW, Kim KK, Moon HJ, Kim YS, Kim HK, Lee SY, Koo YS, Shin JW, Moon J, Sunwoo JS, Byun Ji, Cho YW, Jung KY, Lee SK. Prediction of mortality and functional outcome from status epilepticus and independent external validation of STESS and EMSE scores. *Crit Care*. 2016;27: 20-25.
36. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, et al. Status epilepticus: Impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*. 2015;43: 1003-1009.
37. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016;87: 1650-1659.
38. Hawkes MA, English SW, Mandrekar JN, Rabbinstein AA, Hocker S. Causes of death in status epilepticus. *Crit Care Med*. 2019. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003869.(Epub ahead of print).
39. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2): 205.
40. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51(2): 251-256.
41. Yuan F, Gao Q, Jiang W. Prognostic scores in status epilepticus – a critical appraisal. *Epilepsia*. 2018;59(2): 170-175.
42. Nelson SE, Varelas PN. Status epilepticus, refractory status epilepticus and super-refractory status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6): 1683-1707.
43. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20(3): 476-483.

44. Hawkes MA, Hocker SE. Systemic complications following status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(2): 7.
45. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs in status epilepticus: prescription trends and outcomes in comparison with traditional agents. *CNS drugs.* 2017; 31(4): 327-334.