

# Estado epiléptico convulsivo en adultos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú 2011-2013.

Convulsive status epilepticus in adults attending the Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas in Lima, Peru 2011-2013.

Walter F. De la Cruz<sup>1</sup>, Willy R. Zapata<sup>1</sup>, José C. Delgado<sup>1</sup>, Lizardo Mija<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** describir las características clínicas y la evolución del estado epiléptico convulsivo (EEC) en pacientes adultos admitidos en el Servicio de Emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú entre los años 2011 y 2013. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de serie de casos. **Resultados:** Se incluyeron 28 pacientes mayores de 17 años, la mediana de edad fue 31 años. El 57% fueron hombres y el 89% tenían antecedentes de epilepsia. La principal causa del EEC fue el incumplimiento de la medicación antiepiléptica (54%). El diazepam seguido de la fenitoína fue el tratamiento antiepiléptico más empleado (75%) y la frecuencia de EEC refractario fue del 4%. **Conclusiones:** los pacientes fueron mayoritariamente varones, adultos jóvenes, con antecedentes de epilepsia que presentaron un EEC debido el incumplimiento de la medicación antiepiléptica y respondieron favorablemente al tratamiento con diazepam seguido de fenitoína.

**PALABRAS CLAVE:** Emergencia, Epilepsia, Estado epiléptico convulsivo, Fármaco antiepiléptico.

## ABSTRACT

**Aim:** to describe the characteristics features and outcome of convulsive status epilepticus (CSE) in adult patients admitted to the Emergency Department at the Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas in Lima, Peru between 2011 and 2013. **Methods:** a prospective study was conducted. **Results:** twenty-eight patients older than 17 years were included, the median age was 31 years old. 57% were male and 89% had a history of epilepsy. Main cause of CSE was antiepileptic medication noncompliance (54%). Diazepam followed by phenytoin was the most used therapeutic regimen (75%) and the frequency of refractory CSE was 4%. **Conclusion:** patients were mostly male, young adults with a history of epilepsy who presented a CSE caused by the antiepileptic medication noncompliance and the response to treatment based on diazepam followed by phenytoin was positive.

**KEY WORDS:** Emergency, Epilepsy, Convulsive status epilepticus, Antiepileptic drug.

## INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) es una emergencia médica y neurológica que debido a su elevada morbilidad y mortalidad requieren un tratamiento inmediato y eficaz <sup>(1)</sup>. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia

(ILAE, International League Against Epilepsy) el EE es definido como una crisis epiléptica continua o como crisis epilépticas intermitentes sin recuperación del estado basal entre los eventos ictales en un periodo >30 minutos <sup>(2)</sup>. Un episodio de EE se clasifica clínicamente como un EE convulsivo (EEC) cuando

<sup>1</sup> Medico-Neurólogo, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

las crisis son predominantemente tónicas, clónicas o tónico-clónicas<sup>(2,3)</sup>.

Estudios epidemiológicos de base poblacional, realizados en países desarrollados, reportan tasas de incidencia anual de EE muy variables que se encuentran en el rango de 9,9 a 41/100 000 personas<sup>(4, 5)</sup>. Una investigación restringida al estudio del EEC, halló una tasa de incidencia anual de 6,2/100 000 personas<sup>(6)</sup>. Cabe destacar que en los estudios de EE que incluyeron tanto a los EEC como a los no convulsivos, más del 94% de los casos presentaron un EEC<sup>(4)</sup>. Estas incidencias se caracterizan por tener una distribución bimodal con picos en los niños menores de cinco años y en los ancianos<sup>(4,6)</sup>. La mayoría de los casos de EE se deben a causas sintomáticas agudas y menos del 50% de los pacientes que presentan un EE tienen antecedentes de epilepsia<sup>(4)</sup>. Las tasas de mortalidad a corto plazo se encuentran en el rango de 7,6 a 39%; siendo los factores de riesgo reconocidos: la edad, etiología y duración de las crisis<sup>(5)</sup>.

En los países en desarrollo, incluyendo al Perú, se sabe muy poco sobre la epidemiología, etiología, resultados del tratamiento y mortalidad del EEC. En nuestro instituto, a pesar de ser un centro de referencia nacional para enfermedades neurológicas, no se conoce la evolución clínica de los pacientes con EEC y los pocos datos sobre el EE de países en desarrollo son en su mayoría hallazgos de estudios retrospectivos en base a poblaciones de un hospital que no pueden ser extrapolados a nuestra realidad. El presente estudio describe las características clínicas y la evolución del EEC en pacientes adultos admitidos en el Servicio de Emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) de Lima, Perú.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y prospectivo en el que participaron pacientes adultos, mayores de 17 años de edad, admitidos por EEC en el Servicio de Emergencia del INCN entre setiembre del 2011 y agosto del 2013. Solo se incluyeron a las personas que accedieron a participar del estudio luego de firmar el consentimiento informado, el cual fue firmado por los familiares a cargo del paciente.

Para la recolección de datos, consecutivamente, se examinó la historia clínica de emergencia, se entrevistó al familiar o testigo de las crisis epilépticas, se realizó un examen físico y neurológico del paciente y se evaluaron los exámenes de laboratorio y las

imágenes de tomografía y/o de resonancia magnética cerebral. Luego del cese del EEC, cada uno de los pacientes fue seguido por un período de 30 días. Las evaluaciones de seguimiento se realizaron todos los días durante el periodo de internamiento. Después del alta hospitalaria, las evaluaciones se realizaron en los días en que el paciente fue citado por su médico tratante.

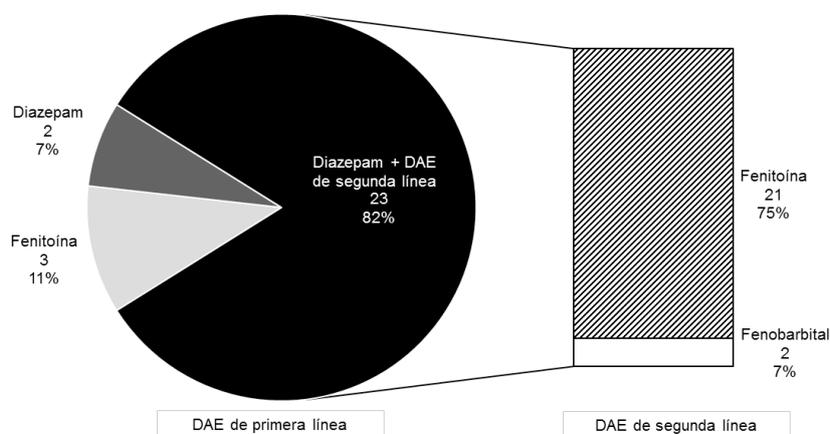
Los datos de la investigación fueron registrados en una ficha de registro validada previamente. Además de los datos socio-demográficos, los antecedentes y nivel funcional del paciente antes del EEC; se registraron las características clínicas del EEC incluyendo su etiología, forma de presentación, duración antes del inicio del tratamiento efectivo y hasta el cese de la crisis epiléptica, severidad, complicaciones médicas, tratamiento antiepiléptico, recurrencia y nivel funcional a los 30 días. También se registraron los datos de la hospitalización como tiempo de internamiento e ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El nivel funcional se evaluó según la Escala Pronostica de Glasgow (GOS, Glasgow Outcome Scale) y se catalogó como pobre recuperación funcional cuando el puntaje en la GOS a los 30 días fue menor al existente antes del EEC. Para evaluar la severidad del EEC se utilizó el Score de Severidad de Estado Epiléptico (STESS, Status Epilepticus Severity Score)<sup>(7)</sup>.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del INCN. El análisis estadístico se realizó calculando medianas y rangos para las variables cuantitativas y frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Para todos los cálculos se utilizó el programa STATA versión 11.

## RESULTADOS

Veintiocho pacientes reunieron los criterios de EEC de la ILAE y fueron incluidos durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue 31 años (Rango: 18 – 68 años) y 16 casos (57%) fueron de sexo masculino. Dieciséis pacientes (57%) se encontraban sin discapacidad antes del EEC y 25 (89%) tenían antecedente de epilepsia, de los cuales 24 eran usuarios de drogas antiepilépticas y 10 tenían antecedentes de al menos un episodio anterior de EE. Con respecto a la etiología del EEC, en 15 casos (54%) el EEC se debió al incumplimiento de la medicación antiepiléptica, en seis (21%) a causas sintomáticas agudas, en cinco (18%) a sintomáticas remotas y en dos a criptogénicas. Cinco de los seis casos con EEC sintomático agudo fueron por infecciones del SNC. Veinticinco casos

**Figura 1.** Drogas antiepilépticas (DAE) de primera y segunda línea utilizados como tratamiento del estado epiléptico convulsivo (EEC) en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima 2011-2013 (n=28)



**Tabla 1.** Características de los pacientes adultos con estado epiléptico convulsivo (EEC) en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima 2011 - 2013 (n = 28).

Características	N (%) o Mediana (Rango)
Edad (años)	31 (18 - 68)
Sexo masculino	16 (57)
Bajo nivel educativo <sup>a</sup>	10 (36)
Desempleado	14 (50)
Puntuación en la GOS antes del EEC = 5 <sup>b</sup>	16 (57)
Antecedente de epilepsia	25 (89)
Usuario de droga antiepiléptica al momento del EEC	24 (86)
Antecedente de EE	10 (36)
Etiología	
Incumplimiento de medicación antiepiléptica	15 (54)
Sintomático agudo	6 (21)
Sintomático remoto	5 (18)
Criptogénico	2 (7)
EEC con crisis epilépticas intermitentes	25 (89)
Duración del EEC hasta el inicio del tratamiento efectivo (horas)	4,8 (0,6 - 27)
Duración del EEC hasta el cese de la crisis epiléptica (horas)	5,3 (0,8 - 27,3)
Puntuación en el STESS $\leq 2$ <sup>c</sup>	26 (93)
EEC refractario	1 (4)
Complicaciones médicas <sup>d</sup>	10 (36)
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	1 (4)
Tiempo de internamiento (días)	11 (3 - 53)
Recurrencia del EEC antes de los 30 días <sup>e</sup>	1 (5)
Pobre recuperación a los 30 días <sup>e,f</sup>	1 (5)

<sup>a</sup> Sin instrucción o con instrucción primaria. <sup>b</sup> Sin discapacidad según la Escala Pronostica de Glasgow (GOS, Glasgow Outcome Scale). <sup>c</sup> Una puntuación de 0-2 en el Score de Severidad de Estado Epiléptico (STESS, Status Epilepticus Severity Score) es definido como favorable, indicando bajo riesgo de muerte. <sup>d</sup> Las complicaciones fueron: neumonía, infección urinaria, hiperpirexia y trastorno hidroelectrolítico <sup>e</sup> El porcentaje fue calculado solo para 20 pacientes quienes completaron el seguimiento. <sup>f</sup> Puntaje en la GOS a los 30 días menor al existente antes del EEC.

(89%) presentaron un EEC con crisis epilépticas intermitentes, la mediana del tiempo de duración del EEC hasta el inicio del tratamiento efectivo fue de 4,8 h (Rango: 0,6 – 27 h) y la mediana del tiempo de duración del EEC hasta el cese de la crisis epiléptica fue de 5,3 h (Rango: 0,8 – 27,3 h) [Tabla 1]. En 25 casos (89%) se utilizó diazepam como droga antiepiléptica de primera línea, de estos, 23 requirieron una segunda droga: fenitoína en 21 casos (75%) y fenobarbital en dos (7%). En tres casos (11%) se utilizó fenitoína como droga de primera línea y estos no requirieron una segunda droga [Figura 1]. Veintiséis pacientes (93%) presentaron una puntuación menor o igual a dos en el STESS, un solo caso (4%) presentó EEC refractario y 10 (36%) presentaron algún tipo de complicación médica. Veinte pacientes completaron un seguimiento de 30 días, de ellos dos (10%) presentaron un nuevo EEC y uno (5%) tuvo una pobre recuperación a los 30 días. La mediana del tiempo de internamiento fue 11 días (Rango: 3 – 53 días) y solo un caso de los 28 con EEC (4%) ingreso a unidad de cuidados intensivos [Tabla 1].

## DISCUSIÓN

En países desarrollados, los estudios epidemiológicos sugieren una mayor incidencia del EEC en niños, ancianos y varones <sup>(6)</sup>. En países en desarrollo, la mayoría de los estudios sobre EEC son retrospectivos y en el Perú hasta el momento no se han realizado estudios prospectivos de este problema de salud. En este estudio, al igual que en series prospectivas <sup>(8-12)</sup> y retrospectivas <sup>(13-15)</sup> de pacientes adultos admitidos en un hospital, la mayor proporción de pacientes con EEC fueron varones adultos jóvenes. A diferencia de estudios poblacionales <sup>(4-6)</sup> donde menos de la mitad de los pacientes con EE tienen antecedentes de epilepsia y la etiología sintomática aguda es más frecuente, en este y otros estudios prospectivos hospitalarios <sup>(11, 12)</sup> más del 60% de los pacientes tenían antecedentes de epilepsia y eran usuarios de drogas antiepilépticas y en más de la mitad de los casos la causa más frecuente del EEC fue el incumplimiento de la medicación antiepiléptica. Estos hallazgos se deberían al hecho de que siendo el INCN un centro de referencia de tercer nivel de atención, el Servicio de Emergencia atiende preferentemente a los pacientes continuadores y los casos nuevos son generalmente referidos de centros de menor nivel.

Por otra parte, mientras en países desarrollados, el accidente cerebrovascular es la causa sintomática aguda predominante <sup>(6,10,11)</sup>, en países en desarrollo las

infecciones del SNC representan el espectro etiológico agudo más frecuente <sup>(8,12)</sup>, En nuestra serie un 21% de los casos tuvieron una etiología sintomática aguda, siendo las infecciones del SNC las más frecuentes. Cabe destacar que cuatro pacientes con EEC por etiología sintomática aguda tenían antecedentes de epilepsia, en todos ellos la causa del EEC fue una infección del SNC (uno por encefalitis viral y tres por neurocisticercosis).

La pobre infraestructura de salud y de conectividad y el bajo nivel socioeconómico y educativo de las personas son factores que limitan el acceso a una atención especializada en países en desarrollo. Los estudios realizados en estos países han observado un período de tiempo prolongado entre el inicio del EEC y la admisión en el hospital. Murthy et al. <sup>(8)</sup> en un estudio prospectivo realizado en un hospital de tercer nivel del sur de la India observaron que la duración media del EEC antes de la admisión fue de 18,02 h; en cambio, Treiman et al. <sup>(16)</sup>, en un estudio clínico controlado realizado en Estados Unidos hallaron que la mediana del tiempo entre el inicio del EEC y el enrolamiento fue 2,8 h. En el presente estudio, si bien no se pudo determinar la hora de admisión de los pacientes a la sala de emergencia; sí se determinó la duración del EEC hasta el inicio del tratamiento efectivo y el cese de la crisis. Estos periodos fueron ligeramente mayores a los reportados en países desarrollados donde la mediana de duración del EEC antes del inicio del tratamiento fue de 1,5 a 2 h y la mediana de duración del EEC fue de 3 a 5 h <sup>(9,11)</sup>. El bajo nivel socioeconómico y educativo de la población sumado a la ubicación del instituto podrían haber sido los factores que propiciaron el tiempo prolongado entre el inicio del EEC y el inicio de tratamiento efectivo. Nosotros no pudimos determinar el tiempo entre la llegada a la sala de emergencia y el inicio de tratamiento; pero en un estudio prospectivo realizado por Skinner et al. <sup>(12)</sup> en el departamento de emergencias de un hospital de tercer nivel de Honduras, la media de dicho tiempo fue de 26,7 minutos.

Siguiendo los algoritmos de tratamiento bien conocido y utilizado en los Estados Unidos y Europa, una benzodiacepina fue administrada más comúnmente como droga antiepiléptica de primera línea seguido de la fenitoína que fue la droga antiepiléptica de segunda línea más utilizada. Debido a la falta de disponibilidad en el Perú del lorazepam por vía intravenosa, el diazepam fue la benzodiacepina más utilizada. A diferencia de los hallazgos de Mayer et al. <sup>(17)</sup> que observaron que el 69% de episodios de EE respondieron a una

benzodiacepina y/o un medicamento antiepiléptico de segunda línea (generalmente fenitoína) y de Treiman et al. <sup>(16)</sup> que hallaron una tasa de respuesta clínica al diazepam seguido de fenitoína de 56%, en este estudio todos los pacientes tratados con diazepam seguido de fenitoína respondieron favorablemente.

Los hallazgos de este estudio, que muestra buena respuesta a las drogas antiepilépticas de primera y segunda línea de tratamiento y una baja frecuencia de estado epiléptico refractario (EER), complicaciones médicas, pobre recuperación a corto plazo e ingreso a unidad de cuidados intensivos así como la ausencia de casos fatales; a pesar de una extensa duración del EEC antes de iniciar el tratamiento adecuado son contrarias a las observaciones reportadas en otros estudios <sup>(9-15)</sup>. Esto está probablemente relacionado con naturaleza benigna de la mayoría de las etiologías subyacentes en nuestro estudio que son etiologías típicamente asociados con una menor mortalidad y buena respuesta al tratamiento farmacológico como el incumplimiento del tratamiento antiepiléptico, las causas sintomática remotas y criptogénicas que en conjunto representaron el 79% de las causas. Así por ejemplo, entre los factores de riesgo que predisponen a EER se incluyen la demora en recibir tratamiento, etiología sintomática aguda (infecciones del SNC, encefalopatía metabólica, hipoxia), crisis epilépticas motoras focales en el inicio y EE no convulsivo <sup>(17)</sup>. Por otra parte, en nuestra serie, la mayoría de pacientes tuvieron una puntuación igual o menor a dos en el STESS el cual es definido como favorable e indica un bajo riesgo de muerte <sup>(7)</sup>.

La estancia hospitalaria es un indicador de eficiencia hospitalaria. La mediana del tiempo de internamiento hallado en este estudio fue dos veces mayor al reportado en estudios de países desarrollados <sup>(10,11)</sup> y puede calificarse como prolongada para un centro de tercer nivel como el INCN. Esto se podría explicar por una falta de recursos del paciente, así como por ciertas deficiencias en la organización hospitalaria. Es importante destacar que la estancia prolongada se contradice con la baja frecuencia de complicaciones médicas, ingreso a unidad de cuidados intensivos y recurrencia de EEC hallado en el estudio. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes fue sometido a Electroencefalografía (EEG) estándar o monitoreo de EEG antes del iniciación del tratamiento, ya que estos equipos no están disponible en el Servicio de Emergencia. Es muy posible que algunos de los pacientes podrían haber tenido crisis electrográficas o EE no convulsivo. Treiman et al. <sup>(16)</sup> encontraron que 20% de los pacientes con EEC que

se creía habían recibido un tratamiento adecuado continuaban teniendo crisis electrográficas o EE no convulsivo. Por este motivo es de extrema necesidad la implementación del monitoreo electroencefalográfico en sala de emergencia.

En conclusión, en este estudio los pacientes fueron mayoritariamente varones, adultos jóvenes, con antecedentes de epilepsia que presentaron un EEC debido el incumplimiento de la medicación antiepiléptica y respondieron favorablemente al tratamiento con diazepam seguido de fenitoína sin presentar complicaciones médicas y con buena recuperación a corto plazo.

## DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO Y DE CONFLICTOS DE INTERESES

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Correspondencia:

Walter F. De la Cruz

Jr. Ancash 1271, Cercado de Lima.

Correo electrónico: wafedera@yahoo.com

Teléfono: 411-7742

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 1):S37-53.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592-6.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
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. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl. 8):82-4.
6. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized

- convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002; 58:1070-6.
7. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008; 255:1561-6.
  8. Murthy JMK, Jayalaxmi SS, Kanikannan MA. Convulsive status epilepticus: Clinical profile in a developing country. *Epilepsia* 2007; 48:2217-23.
  9. Chen L, Zhou B, Li JM, Zhu Y, Wang JH, Sander JW, Stefand H, Zhou D. Clinical features of convulsive status epilepticus: a study of 220 cases in western China. *European Journal of Neurology* 2009; 16:444-9.
  10. Koubeissi M, Alshklee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology* 2007; 69:886-93.
  11. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia* 2010; 51:2159-67.
  12. Skinner HJ, Dubon-Murcia SA, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure* 2010; 19:363-7.
  13. Muayqil T, Rowe BH, Ahmed SN. Treatment adherence and outcomes in the management of convulsive status epilepticus in the emergency room. *Epileptic Disord* 2007; 9:43-50.
  14. Rathakrishnan R, Sidik NP, Huak CY, Wilder-Smith EP. Generalised convulsive status epilepticus in Singapore: Clinical outcomes and potential prognostic markers. *Seizure* 2009; 18:202-5.
  15. Maldonado A, Ramos W, Pérez J, Huamán LA, Gutiérrez EL. Estado epiléptico convulsivo: características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo en Perú. *Neurología* 2010; 25:478-84.
  16. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339:792-8.
  17. 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; 59:205-10.

Recibido: 31/07/2014 Aceptado: 22/09/2014
--