

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DE STATUS CONVULSIVO REFRACTARIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Autores

Estudiantes Medicina Critica y Cuidados Intensivos

María Isabel Silva H

Javier Alejandro Granada V

Tutor Temático

Daniel Vega Montañez

Medico Neurólogo-Medicina Critica y Cuidado Intensivo

Tutor Metodológico

Carlos Eduardo Giraldo Ospina

Médico-Epidemiólogo

Asesor temático externo

Luis Hernán Suarez

Médico especialista en medicina Critica y Cuidado Intensivo

Universidad del Rosario

Asesor metodológico Externo

Dr. Juan Carlos Díaz

Médico especialista en anestesiología. Universidad del Bosque

Médico Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad del Rosario

Instructor Curso Sorba

Maestría en Epidemiología de la universidad del Rosario

Universidad del Rosario

Trabajo de Grado

Posgrado en Medicina Critica y Cuidados Intensivos

Agosto del 2018

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DE STATUS CONVULSIVO REFRACTARIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

TABLA DE CONTENIDO	
HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DE STATUS CONVULSIVO REFRACTARIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....	
	1
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.1 PREGUNTA PROBLEMA	11
2. JUSTIFICACIÓN.....	12
2.1 VIABILIDAD.....	13
2.2 FACTIBILIDAD.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3.3 HIPÓTESIS ALTERNA.....	15
3.4 LENGUAJE HIPÓTESIS ALTERNA.....	16
4. MARCO TEÓRICO	17
4.1 MARCO DE ANTECEDENTES	17
4.2 MARCO DE REFERENCIA.....	21
4.3 MARCO GEOGRÁFICO	31
4.4 MARCO JURÍDICO	34
4.5 MARCO CONCEPTUAL.....	35
4.6 PALABRAS CLAVE	36
4.7 TESAUROS	37
5. METODOLOGÍA.....	39
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	39
5.2 UNIVERSO	39
5.3 POBLACIÓN.....	39
5.4 MUESTRA.....	39
5.5 CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	39
5.6 UNIDAD DE ANÁLISIS	40
5.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	40

5.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	40
5.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	40
5.10 VARIABLES.....	41
5.11 PLAN DE ANÁLISIS.....	47
5.12 POBLACIÓN BENEFICIADA.....	49
5.13 COMPROMISO BIOÉTICO.....	49
5.14 COMPROMISO MEDIAMBIENTAL.....	49
5.15 COMPROMISO SOCIAL.....	49
5.16 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	50
5.17 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	50
6. RESULTADOS	52
6.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	53
6.2 ANÁLISIS DE SESGOS.....	57
6.3 RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	59
6.4 ANÁLISIS DE HETEROGENEIDAD:.....	66
6.5 CUADRO DE INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	66
7. DISCUSIÓN	71
8. RECOMENDACIONES	75
9. CONCLUSIONES	79
10. REFERENTES BIBLIOGRÁFICOS	80
11. ANEXOS	86
11.1. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN.....	86

CUADRO DE GRÁFICAS

Tabla 1: Esquema pregunta PICO.....	11
Tabla 2: Planteamiento Hipótesis Alterna	16
Tabla 3: Lenguaje símbolos Hipótesis	16
Tabla 4: Comportamiento mundial publicaciones status epiléptico.....	18
Tabla 5: Recuento histórico publicaciones status epiléptico	19
Tabla 6: Histórico status epiléptico e Hipotermia terapéutica	21
Tabla 7: Comportamiento mundial publicaciones Status epiléptico	32
Tabla 8: Comportamiento mundial status epiléptico e Hipotermia terapéutica	34
Tabla 9: Marco Jurídico	35
Tabla 10: Palabras clave.....	37
Tabla 11: Tesoros	38
Tabla 12: Cuadro de operacionalización de variables.....	42
Tabla 13: Caracterización de variables.....	44
Tabla 14: Exploración variables cuantitativas.....	45
Tabla 15: Árbol de variables	46
Tabla 16: Cuadros de Jerarquización de variables.....	47
Tabla 17: Cronograma.....	50
Tabla 18: Presupuesto.....	51
Tabla 19: Diagrama de Flujo	52
Tabla 20: Distribución de publicaciones según su tipo.....	53
Tabla 21: Integración análisis de consistencia interna	53
Tabla 22: Análisis por escala NOS	55
Tabla 23: Puntos críticos escala STROBE.....	55
Tabla 24: Puntos crítico escala CONSORT	57
Tabla 25: Cuadro integración Sesgos.....	59
Tabla 26: Factores desencadenantes.....	60
Tabla 27: Cuadro de Comorbilidades reportadas	60
Tabla 28: Cuadro integración Medicamentos	62
Tabla 29: Cuadro de integración de Intervenciones	63
Tabla 30: Cuadro integración eventos adversos.....	64
Tabla 31: Desenlace supervivencia.....	64
Tabla 32: Cuadro de integración de los resultados *NPI: número de pacientes en el grupo de intervención; ** NPC: número de pacientes en el grupo control	70
Tabla 33: Cuadro de recomendaciones clínicas	78
Tabla 34: Escala CARE.....	89
Tabla 35: Escala STROBE.....	91
Tabla 36: Escala NOS estudios de cohorte	93
Tabla 37: Escala NOS estudios casos y controles	95
Tabla 38: Escala CONSORT	97
Tabla 39: Escala JADAD.....	98
Tabla 40: Escala valoración de SESGOS	99
Tabla 41: Instrumento de recolección de datos.....	100

RESUMEN

Introducción: *En la actualidad los cuadros de status convulsivo refractario y supra refractario constituyen un reto para los clínicos, múltiples estrategias terapéuticas se han propuesto como lo son la terapia electroconvulsiva, cirugía ablativa, dieta cetogénica y la hipotermia terapéutica.*
Objetivos: *Evaluar la indicación de la Hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017.*
Metodología: *Revisión sistemática de la literatura realizada según las recomendaciones de las estrategias Cochrane y PRISMA; se seleccionaron investigaciones de fuente primaria redactadas entre los años 2000-2017 en los idiomas español, francés, ruso e inglés en las bases de datos Pubmed, Embase y Bireme.*
Resultados: *se analizaron 8 publicaciones , 5 artículos correspondieron a reportes y series de caso, 2 publicaciones correspondieron a estudios de cohorte y una publicación fue un ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento; solamente una publicación conto con grupo control, el método de enfriamiento reportado en las 8 publicaciones incluyó la combinación entre líquidos fríos (4 grados centígrados) asociada a medidas de enfriamiento superficial, el evento adverso con mayor frecuencia fue infecciones, no se encontraron datos que soportaran cambios en la supervivencia a largo plazo.*
Discusión: *De acuerdo a los datos no es posible establecer recomendaciones diferentes a lo publicado en la literatura mundial, nuevas investigaciones de alto poder son requeridas, por el momento la Hipotermia terapéutica continúa como medida de segunda línea en el tratamiento de los pacientes con status convulsivo refractario y supra refractario.*

Palabras clave: **status epiléptico, Hipotermia Terapéutica, tratamiento, revisión sistemática de la literatura, Colombia.**

ABSTRACT

Introduction: *Currently, refractory and super refractory convulsive status is a challenge for clinicians. Multiple therapeutic strategies have been proposed, such as electroconvulsive therapy, ablative surgery, ketogenic diet, and therapeutic hypothermia.*
Objectives: *To evaluate the indication of therapeutic hypothermia in the management of patients with refractory convulsive status according to the publications made between 2000 and 2017.*
Methodology: *Systematic review of the literature according to the recommendations of the Cochrane and PRISMA strategies; primary source researches written between 2000-2017 in the Spanish, French, Russian and English languages were selected in Pubmed, Embase and Bireme databases.*
Results: *8 publications were analyzed, 5 articles corresponded to reports and case series, 2 publications corresponded to cohort studies and one publication was a randomized clinical trial without blinding; only one publication with a control group; The cooling method reported in the 8 publications included the combination of cold liquids (4 degrees Celsius) associated with surface cooling measures; the most frequent adverse event was infections; no data were found that would support changes in long-term survival.*
Discussion: *According to the data, it is not possible to establish recommendations different from those published in the world literature, new high-power investigations are required, and for the moment therapeutic hypothermia continues as a second-line measure in the treatment of patients with refractory and super refractory convulsive status.*

Key Words: **Status Epilepticus, Hypothermia induced, Combined Modality Therapy, Review Literature as Topic, Colombia.**

INTRODUCCIÓN

Los casos de status convulsivo refractario y supra refractario corresponden a un subgrupo de pacientes que representan un reto clínico de grandes proporciones debido a la alta carga de letalidad que representan, en la actualidad no se cuenta con evidencia clínica que soporte el uso de la totalidad de intervenciones destinadas al manejo de este grupo de pacientes, ante esta situación se han probado distintas intervenciones como la dieta cetogénica, la terapia electroconvulsiva, la cirugía ablativa y la Hipotermia terapéutica como medidas complementarias al manejo farmacológico del paciente.

En la actualidad el manejo de contención con benzodiazepinas asociado a fármacos anticonvulsivantes y en casos de fallo terapéutico a infusión de medicamentos depresores como el propofol, tiopental y barbitúricos continúa ocupando el primer lugar dentro de las intervenciones aceptadas para el manejo de pacientes con cuadro de status convulsivo.

La Hipotermia terapéutica se ha considerado una alternativa viable en los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario y supra refractario por tal motivo se considera el desarrollo de la presente revisión sistemática de la literatura la cual tiene como objetivo evaluar la indicación de la Hipotermia terapéutica en el manejo de pacientes con status convulsivo refractario y supra refractario.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las convulsiones, definidas como la descarga descontrolada de un foco de neuronas dentro del sistema nervioso central, corresponde a uno de los fenómenos neurológicos de mayor complejidad para ser definido por parte del personal en salud debido a la cantidad de manifestaciones potenciales, se considera que entre el 5 y el 10% de la población mundial ha presentado alguna vez en la vida un cuadro convulsivo. La epilepsia se define como una entidad en la cual se presentan episodios convulsivos repetitivos secundarios a un estado crónico subyacente en el paciente, considerando dicha definición se ha estimado una prevalencia de la enfermedad de 5 a 10 casos por 1.000 habitantes con una incidencia aproximada de 0.3% a 0.5% en diferentes regiones del mundo (1).

Dentro de las principales emergencias con órgano blanco sistema nervioso central se encuentra en primer lugar, el ataque cerebrovascular seguido del status convulsivo el cual se define como al menos un episodio de convulsiones con una duración superior a 5 minutos o 2 episodios convulsivos inferiores a 5 minutos con un período entre eventos donde no hay retorno completo de la conciencia, actualmente se estima una prevalencia de 10 – 41 casos por 100.000 habitantes, para esta complicación la cual cuenta con una mortalidad a 30 días estimada entre el 19% - 27% (2).

Respecto a la relación entre la mortalidad y la presencia de status convulsivo Malek y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizado entre los años 2000 a 2013 comparó la mortalidad en pacientes que presentaron status convulsivo en función de los antecedentes de epilepsia, status epiléptico postepilepsia y status convulsivo de novo, se registraron 82.331 participantes los cuales al ser analizados reportaron mortalidades aproximadas entre el 20% - 24,9% y 29.2% respectivamente, se encontró un riesgo relativo entre 1.16 -1.61 ([HR] = 1.61, 95% CI = 1.41–1.82) y PES (post-epilepsy status epilepticus) HR = 1.16, 95% IC 1.07–1.25* (1,61 95% IC (1,41-1,82) tras ajustar), al comparar los grupos de intervención frente al control (grupo de pacientes con sólo epilepsia), (3) datos que indican una mortalidad importante al comprometer entre la cuarta y la quinta parte de los pacientes que padecen dicha complicación y aumentar la mortalidad en una tercera parte respecto a la población sana (4).

Frente a la recurrencia de casos de status convulsivo Tsetsou y colaboradores a través de un estudio de cohorte descriptivo realizado entre los años 2006 – 2014 analizaron de forma prospectiva los registros de historias clínicas de pacientes adultos, comparando la aparición de recurrencia de status convulsivo en pacientes con cuadros nuevos contra casos repetitivos, dentro de los resultados reportados encontraron recurrencias del 13% en pacientes con casos nuevos y una recurrencia

acumulada del 32%, al comparar ambos grupos, se encontró un riesgo relativo del 0.5 IC95% (0.31-0.82) $p= 0.005$ para recurrencias posteriores a un cuadro agudo de status epiléptico; no encontrando asociación entre la mortalidad y la recurrencia del cuadro agudo postulando la independencia entre las recurrencias y el desenlace mortalidad (5).

Dentro de las dificultades en la valoración de la mortalidad a corto plazo en los pacientes con status convulsivo, se encuentran las diferencias en la definición, (algunos autores reportan una duración de 30 minutos en las convulsiones, otros autores argumentan 5 minutos), la dificultad en la valoración de comorbilidades y los rangos de edad (4).

El status convulsivo refractario es una complicación del status convulsivo, en el cual se presenta fallo terapéutico de dos dosis adecuadas de medicamentos anticonvulsivantes de primera línea, asociado a perpetuación de la crisis convulsiva por un periodo superior a 30 minutos, actualmente esta complicación se presenta en el 44% de los pacientes que cursan con status epiléptico aumentando el riesgo de complicaciones y modificando el pronóstico de los pacientes afectados, el tratamiento de esta complicación se basa en el manejo farmacológico combinado entre anticonvulsivantes, antiepilépticos y anestésicos, asociado al monitoreo electroencefalográfico continuo y terapias de choque: como la hipotermia terapéutica (6). Hasta el momento no se encuentran datos concluyentes que soporten el uso de este tipo de intervenciones, salvo en modelos animales (2).

La organización mundial de la salud (OMS) reporta un comportamiento de este grupo de patologías bajo la figura de epilepsia en la cual reporta a nivel mundial una carga de la enfermedad de 50 millones de personas con diagnóstico de epilepsia, de las cuales el 80% se encuentra en países en desarrollo, indica que el 75% de los pacientes que viven en países en vía de desarrollo no cuentan con acceso a todos los medicamentos de control, anualmente se diagnostican 2.4 millones de casos nuevos de epilepsia, frente a la prevalencia de casos activos, se estima un valor entre 4 -10 por 1.000 personas en países desarrollados y de 7 a 14 por 1.000 personas en países en vías de desarrollo (7).

Debido a la carga de la enfermedad de la epilepsia; considerada por la OMS como el primer desorden del sistema nervioso central la OMS ha propuesto alternativas para el manejo y control de la enfermedad en distintos niveles de la atención primaria en salud como son: prevención de cuadros de hipoxia en el momento del parto, adecuado proceso de tamizaje neonatal para errores congénitos del metabolismo, desparasitación activa al alcance de la población infantil, en la edad adulta se ha enfocado en garantizar el acceso oportuno a los medicamentos anticonvulsivantes requeridos para controlar la enfermedad, indicando que el 60% de los casos de epilepsia a nivel mundial son de origen idiopático (8).

En América latina la OPS a partir del 51 consejo directivo planteó la estrategia y plan de acción sobre la epilepsia, la cual se centró en caracterizar la situación de los pacientes con epilepsia en la región de las américas, encontrando de los 50 millones de personas afectadas con epilepsia a nivel mundial 5 millones viven en la región de las américas, lo cual corresponde al 10% de la población total afectada, frente a la carga de la enfermedad; América latina se situó en el 0.7 de la carga mundial y América latina y el Caribe en el 0.9%, ambos valores por encima de la media mundial (0.5%), la carga de morbilidades asociadas en América latina evidenció que el 25% - 50% de los pacientes con epilepsia, presentan asociados trastornos psiquiátricos con una repercusión mayor en los pacientes con alteraciones en el control de la enfermedad, configurando el tema de la epilepsia como un problema mayor en la agenda de salud pública regional (9).

En Colombia se cuenta con 2 estudios epidemiológicos importantes: el estudio EPINEURO en el cual se realizó una intervención de corte trasversal entre los años 1995 -1996 donde se caracterizó el comportamiento de las principales patologías neurológicas en la población Colombiana, encontrando como primera patología la migraña seguida por los trastornos del desarrollo neurológico y el ataque cerebrovascular, el estudio encontró una prevalencia por 1.000 habitantes para la epilepsia del 10.3 (IC: 8.5-13) (10) .

En el departamento de Antioquia, Zuluaga Soto y colaboradores reportaron en un estudio de corte trasversal la caracterización de la epilepsia, en población Antioqueña, realizado entre los años 1982 – 1983 la prevalencia de epilepsia en una muestra representativa, definida por muestreo estratificado de participantes en la ciudad de Medellín, en los resultados se encontró una prevalencia general de 21 casos por 1.000 habitantes, con razones de 16.8 a 17.5 en población adulta, los autores reportaron a su vez relaciones estadísticamente significativas entre la carga de la enfermedad y el estrato socioeconómico y la enfermedad con factores de riesgo como trauma craneoencefálico, los resultados reportados por los autores presentaron concordancia al compararlos con la literatura mundial correspondiente a la misma época (11). Para el año 2011 en el marco de la optimización de la estrategia AIEPI, se realizó en la ciudad de Bogotá D.C. la actualización sobre estrategias de diagnóstico y manejo de la epilepsia en población pediátrica (12), elemento acorde a las necesidades expresadas por la OMS y la OPS. Al momento no se cuentan con datos epidemiológicos sobre manejo de status convulsivo refractario o supra refractario.

El manejo clásico de este grupo de pacientes se ha realizado siguiendo los protocolos propuestos por las guías de manejo de la Federación Europea de ciencias neurológicas, realizada en el año 2010 (13) y las guías de la sociedad de cuidado neurocrítico publicada en 2012 (14) quienes proponen el manejo escalonado tomando como punto de partida los medicamentos anticonvulsivantes; respecto al status convulsivo refractario y supra refractario se plantean 4

intervenciones posibles: terapia electroconvulsiva, Hipotermia terapéutica, dieta cetogénica y cirugía de resección (15). Al respecto no existen comparaciones concretas entre las estrategias disponibles para el manejo de los pacientes con status convulsivo refractario hecho que motiva el desarrollo de la presente revisión sistemática de la literatura (2) (15).

Debido a las situaciones expuestas a lo largo del presente apartado se plantea la siguiente revisión sistemática de la literatura la cual busca conocer las indicaciones de la hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con status convulsivo refractario

1.1 PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuál es la indicación de la Hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario y supra refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017?

ESQUEMA PREGUNTA PICOS				
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DESENLACE	DISEÑO
Publicaciones que aborden pacientes en cuidado intensivo con diagnóstico de status convulsivo refractario y supra refractario.	Estrategias de Hipotermia terapéutica en el manejo de status convulsivo refractario y supra refractario.	Medidas convencionales en el tratamiento de status convulsivo refractario y supra refractario.	Solución del status convulsivo refractario y supra refractario. Supervivencia a 3-6-12 meses.	Investigaciones de fuente primaria. Ensayos clínicos controlados. Estudios analíticos.

Tabla 1: Esquema pregunta PICO

2. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial a partir de 1997. se crea la asociación entre la OMS y la liga internacional contra la epilepsia (ILAE), quienes crean la campaña global contra la epilepsia y acuñan el eslogan “ fuera de la sombra”, manifestando con ello la necesidad de investigar a fondo la enfermedad y difundir el conocimiento asociado para disminuir la discriminación y estigmatización de los pacientes con diagnóstico de epilepsia (16).

A 2004 se publica el “ATLAS de enfermedades neurológicas” por la OMS, donde se caracterizó el comportamiento global de las patologías neurológicas junto a la capacidad de atención y cantidad de recursos físicos y humanos, a través de un informe derivado de un estudio descriptivo multicéntrico realizado en entre 2001-2003 en 109 países, divididos en 6 regiones que abarcaron más del 90% de la población mundial; el informe reportó las enfermedades de mayor prevalencia a nivel mundial ubicando el ataque cerebrovascular (62,7%), la epilepsia (72,5%), y la cefalea (73.5%), como las tres principales entidades a nivel mundial; frente a la disponibilidad de personal el informe reportó la presencia de 1 - 5 neurólogos por 100.000 habitantes, concluyendo la necesidad de ampliar la cobertura en la formación de profesionales en salud en nivel especializado y básico, de igual forma ampliar la cobertura de unidades de atención y métodos diagnósticos para suplir la brecha de atención a nivel mundial, con énfasis en el continente Africano y la región suroriental del continente Asiático. El informe concluye la importancia de considerar las patologías neurológicas dentro de la agenda en salud pública, debido al hecho de ser responsables del 1% de la carga de mortalidad pero del 11% de la carga de morbilidad (17).

A 2005 la OMS publica el informe “ATLAS cuidado de la epilepsia”, donde describe la situación global de la epilepsia a nivel, a través de un estudio multicéntrico descriptivo con características análogas al diseño del estudio ATLAS de 2004, se encontró consistencia en la carga de la enfermedad del 1% respecto al total cuantificado de enfermedades, cerca del 89% - 90% de la población mundial, con diagnóstico de epilepsia no tiene acceso a tratamiento, la cobertura del tratamiento en la población mundial se encontró distribuida en un 33% por ingresos propios del paciente, 33% por pago de impuestos y un 31% por seguridad social, en la región de las américas el patrón de distribución fue 25% para pagos por impuesto, 25% recursos propios del paciente y 48% por seguridad social, las conclusiones del informe se encontraron en línea con lo planteado en 2004 (18).

En la región de las américas la OPS en respuesta a lo solicitado en 2011 por la estrategia y plan de acción contra la epilepsia publica se publica en 2013, el Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica y el Caribe, en el cual se reportó la presencia

de casos de violación de los derechos humanos en los pacientes con diagnóstico de epilepsia, a propósito de su condición de vulnerabilidad, el informe contó con la participación de 25 de los 33 participantes de América latina y el Caribe (76% del total) en el 68% de los países, encontró asociada la condición de epilepsia a la visita al menos ocasional a medicina tradicional por su parte el 87% de los países contó con servicios especializados para atender la enfermedad. En la región de las américas los problemas con mayor reporte fueron en diagnóstico oportuno y las demoras en la atención (67%- 63% respectivamente), se reportó el estimado de defunciones en 1,04 por 100.000 habitantes (19).

Para 2013, se reportó de forma complementaria el compilado de conferencias en Latinoamérica sobre el tema epilepsia, en dicho documento se estimó una brecha de tratamiento en América latina y el Caribe superior al 50%, al comparar la facilidad de acceso al tratamiento entre la zona urbana y rural se indicó un riesgo relativo de: 2,01; IC 95% (1,40-2,89) hecho que llevo a la OPS a considerar el tema " un problema relevante en salud pública", incluyendo la epilepsia en la agenda global de salud pública, reportando costos aproximados a la región de más de 20 billones por año tomando como punto de referencia lo publicado para el continente Europeo. En lo reportado en el informe destacan los trabajos de Colombia y Argentina en la implementación de nuevas legislaciones que apuntan hacia facilitar el acceso a tratamiento por parte de la población vulnerable (20).

En Colombia, tras la conclusión de la asamblea mundial para la salud del año 2015 se planteó la mejora de la atención de la epilepsia fortaleciendo las estrategias de cooperación internacional, el acceso equitativo a medicamentos y los sistemas de vigilancia y acceso a la información, de igual forma el gobierno Colombiano adoptó medidas acordes a lo planteado por la OMS y la OPS respecto a la disminución de la estigmatización de los pacientes con epilepsia (21). Dentro del plan decenal de salud pública, Colombia (22) contempla la no tolerancia con la mortalidad por causas prevenibles, con el desarrollo de la presente investigación se busca generar herramientas que faciliten la toma de decisiones en medicina crítica que apunten a la disminución en la letalidad y la mortalidad en los casos de status convulsivo refractario.

2.1 VIABILIDAD

Con base en lo reportado en la literatura mundial se considera que la presente investigación es viable desde el punto de vista de la salud pública, al buscar generar recomendaciones que optimicen el tratamiento de pacientes críticos al generar recomendaciones concretas, sobre el tratamiento se apunta a disminuir los costos derivados de la atención en salud.

Respecto al punto de vista clínico el desarrollo de la presente revisión sistemática de la literatura, permitiría contrastar los datos reportados de mortalidad y letalidad con las principales opciones terapéuticas propuestas en la literatura mundial, hecho que permitirá dar una visión integral en las medidas generales para el desarrollo de futuros tratamientos, mientras genera bases sólidas que servirán como puntos de partida para futuras intervenciones, al considerar que no se encuentran estudios Colombianos reportados frente al tema status convulsivo refractario e hipotermia terapéutica, el desarrollo de la presente tesis configura el punto de arranque para futuras investigaciones.

2.2 FACTIBILIDAD

La presente investigación se considera factible debido que al tratarse de una revisión sistemática, los costos en el desarrollo y la implementación son menores respecto a una investigación de fuente primaria, con el desarrollo del presente trabajo de grado se espera servir como punto de partida para desarrollar nuevas investigaciones sobre una base sólida en términos conceptuales, lo cual puede aportar herramientas para el uso moderado de los recursos destinados al sector salud, lineamientos que se encuentran dentro de lo planteado en el plan decenal de salud pública.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la indicación de la Hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Jerarquizar las principales intervenciones realizadas para obtener Hipotermia terapéutica en los pacientes con status convulsivo refractario.
2. Ponderar los efectos adversos derivados de la hipotermia terapéutica y las intervenciones convencionales.
3. Comparar los desenlaces en supervivencia a corto, mediano y largo plazo en las publicaciones evaluadas.

3.3 HIPÓTESIS ALTERNA

Objetivo General: la Hipotermia terapéutica es una intervención no inferior al compararla con la terapia convencional en el tratamiento de pacientes con status convulsivo refractario.

Objetivo específico 1: al menos una de las estrategias de enfriamiento reportadas en el grupo de intervención se encuentra en condición de superioridad frente al total de las intervenciones planteadas.

Objetivo específico 2: los efectos adversos reportados en el grupo de intervención (Hipotermia Terapéutica) son menores o iguales a los efectos adversos reportados en el grupo control (Terapia convencional).

Objetivo específico 3: los desenlaces en supervivencia a corto, mediano y largo plazo son iguales en ambos grupos.

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS ALTERNA		
POSTULADO	HIPÓTESIS ALTERNA (H ₁)	HIPÓTESIS ALTERNA (H ₀)
Objetivo General	$Ht f(Cr) \geq Tc (Cr)$	$Ht f(Cr) < Tc f(Cr)$
<i>Objetivos específicos</i>		
Objetivo específico 1	$I_{Ht_1} \geq 1/n \sum I_{Ht} / I_{Ht_1} \geq P50$	$I_{Ht_1} < 1/n \sum I_{Ht} / I_{Ht_1} < P50$
Objetivo específico 2	$(Ea Ht \leq Ea Tc) f(Cr)$	$(Ea Ht > Ea Tc) f(Cr)$
Objetivo específico 3	$[SHt f(Cr) = STc f(Cr)] 3m$	$[SHt f(Cr) \neq STc f(Cr)] 3m$
	$[SHt f(Cr) = STc f(Cr)] 6m$	$[SHt f(Cr) \neq STc f(Cr)] 6m$
	$[SHt f(Cr) = STc f(Cr)] 12m$	$[SHt f(Cr) \neq STc f(Cr)] 12m$

Tabla 2: Planteamiento Hipótesis Alterna

3.4 LENGUAJE HIPÓTESIS ALTERNA

CONVENCIONES EN EL LENGUAJE DE LAS HIPÓTESIS ALTERNAS	
SÍMBOLO	SIGNIFICADO
Ht	<i>Hipotermia terapéutica</i>
Tc	<i>Terapia convencional</i>
Cr	<i>Status convulsivo refractario</i>
I	<i>Intervenciones</i>
P50	<i>Percentil 50</i>
Ea	<i>Efectos adversos</i>
S	<i>Supervivencia</i>
m	<i>Meses</i>
f ()	<i>En función de / en el contexto de</i>

Tabla 3: Lenguaje símbolos Hipótesis

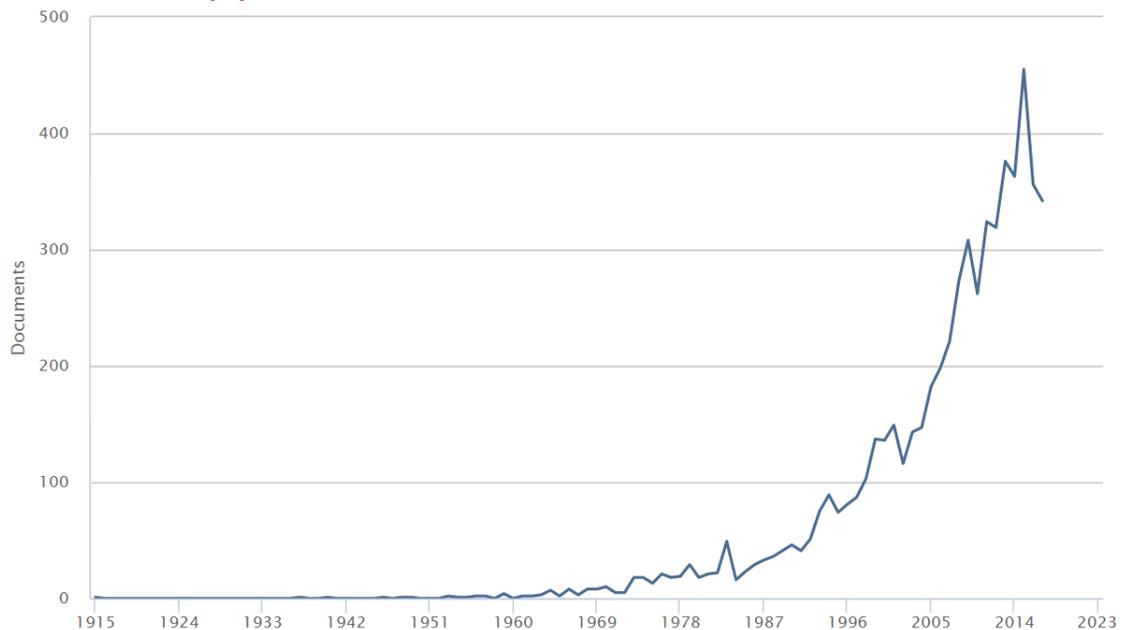
4. MARCO TEÓRICO

4.1 MARCO DE ANTECEDENTES

Entre los años 1915 a 2017 se han reportado 5.969 publicaciones indexadas en la base de datos SCOPUS (23), en lo corrido del año 2017 se han registrado 342 resultados que representan el 5.72% del total de registros, el pico de publicaciones se reportó en los años 2015 y 2016 con 455 y 356 publicaciones respectivamente, para un porcentaje de 7.6% en 2015 y 5.9% en 2016. Respecto al pico de publicaciones de 2015 el porcentaje de publicaciones del año 2017 representa el 75.16%, actualmente el frente de avance sobre el tema manejo del status epiléptico representa el 73% del total de publicaciones registradas, del 100% de publicaciones el 85.9% corresponden al tema Medicina y el 44.5% al tema neurociencia hecho que implica necesariamente solapamiento en los tipos de publicaciones entre ambas disciplinas.

COMPORTAMIENTO MUNDIAL DE PUBLICACIONES SOBRE EL TEMA MANEJO DEL STATUS EPILEPTICO

Documents by year



Tomado de: Scopus - Analyze search results [Internet]. [cited 2017 Nov 15]; referencia 23

Tabla 4: Comportamiento mundial publicaciones status epiléptico

Se encontraron reportes con facilidad de lectura desde 1937, a continuación, se esquematizan los primeros avances reportados en el manejo de la enfermedad:

PRIMEROS ARTÍCULOS REPORTADOS EN LA LITERATURA, ANÁLISIS EFECTUADO HASTA 1950			
AÑO	AUTOR	TÍTULO	IDEAS PRINCIPALES
1937	Hunter Guillies	Hypoglycaemic Therapy in the Psychoses(24)	<p>Serie de casos donde se reportan 2 pacientes con cuadros psicótico iniciales que derivaron en status epiléptico manejados con coma insulínico arrancado con 24 unidades de insulina aumentando hasta 64 unidades donde se produjo la inducción de coma; las pacientes fueron tratadas para el SE con infusión parenteral y enteral de glucosa; punción lumbar para control de la presión intracraneal y enema jabonoso a necesidad, reportan de forma adicional dosis de morfina y adrenalina subcutánea a necesidad.</p> <p>Dentro de los aspectos bibliométricos es una publicación con un índice de citación de 12 en los últimos 5 años.</p>
1940	Doltolo, J.J., Bennett,	Some observations on treatment of institutional epileptics with dilantin(25)	<p>Revisión narrativa redactada con base en la primera serie de caso publicado en 1938 en 200 pacientes, posterior a ello los reportes en Inglaterra alcanzaron los 1000 pacientes; para ese momento los pacientes se manejaban con Aluminio (luminal) o con sales de bromo; los autores reportan que para ese momento iniciaba el manejo con fenobarbital. Dentro de los efectos adversos se reportaron alucinaciones, hiperactividad, aumento de síntomas psicóticos descritos como aumento de los síntomas hipocondríacos, fueron algunos eventos adversos reportados por los pacientes.</p> <p>En un reporte realizado con 23 pacientes 16/23 presentaron disminución de los episodios convulsivos(68%), solamente el 30% de los pacientes mostró evidente mejoría mental y emocional; como evento adverso reportaron hiperplasia gingival, los autores reportaron la indicación del sulfato de anfetaminas para el manejo de complicaciones producidas por la dilantina al considerar estas sales como su antagonista; finalmente se reportó que la combinación con fenobarbital disminuye la aparición de convulsiones en un 50%</p> <p>Dentro de los aspectos bibliométricos es una publicación con un índice de citación de 0.</p>
1946	Perlstein, Andelman	Tridione. Its use in convulsive and related disorders(26)	<p>Artículo donde se reporta una serie de casos con 75 pacientes seguidos durante 16 meses; los autores postulan el uso de Tridione como fármaco potencialmente efectivo en el control de pacientes con pequeño mal y adyuvante en la terapia con anticonvulsivantes en pacientes con gran mal; indican acción inferior al fenobarbital no obstante su uso combinado se registró</p>

			superior respecto a la dilantina; no reportaron inducción de SE tras la supresión abrupta del fármaco. Dentro de los aspectos bibliométricos es una publicación con un índice de citación de 21.
1948	DAVIDOFF, E., DOOLITTLE, G.M.	Use of delvinal sodium vinobarbital in the treatment of serial seizures and status epilepticus(27)	Información no disponible. Dentro de los aspectos bibliométricos es una publicación con un índice de citación de 0.

Tabla 5: Recuento histórico publicaciones status epiléptico

Para el año 2000 se presentó un aumento en las publicaciones progresivo hasta reportar 136 publicaciones ese año, dato que representa un crecimiento porcentual respecto al total de las publicaciones del 2.27% no obstante al compararlo con el total acumulado a 1950 (4 publicaciones) implica un aumento del 340%.

En los últimos 5 años las publicaciones de mayor impacto se han enfocado en los siguientes temas: en neuropediatría Neubauer a través de una carta al editor genera una reflexión sobre la naturaleza del síndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy síndrome) el cual define como una encefalopatía epiléptica de mal pronóstico de aparición en la edad pediátrica, la cual usualmente complica a SRSE insistiendo en la necesidad de nuevas investigaciones que apunten a proporcionar nueva información sobre el tema, debido a que existen pocos datos al respecto de esta enfermedad hecho que impacta directamente en la alta mortalidad reportada (28).

En población adulta Chateaufort y colaboradores a través de una carta al editor publican el estudio descriptivo “Super-refractory status epilepticus: epidemiology, early predictors, and outcomes”, en el cual definen SRSE como la persistencia en la ocurrencia de convulsiones en un paciente manejado con fármacos de tercera línea por más de 24 horas, indican la existencia de pocos estudios epidemiológicos que caractericen la enfermedad ante lo cual, a través de un estudio descriptivo caracterizaron 253 pacientes con SE en un período de reclutamiento de 6 años, al final cumplieron los criterios de inclusión 160 pacientes admitidos en UCI: 47 pacientes con RSE (29,4%) y 19 pacientes con SRSE (11,8%), los autores reportaron una mortalidad global en UCI para SE del 18,1% y específica para RSE del 42,1% que equivale a 8 pacientes, la autora concluye su reporte indicando que la ausencia de datos suficientes puede sesgar de forma importante futuras publicaciones de tipo integrativo (29).

Engrand y Datar, aportaron a la literatura mundial nuevos análisis de la información a través de 2 revisiones narrativas, donde se abordó el tema de RSE y SRSE tanto en población pediátrica como en población adulta, reforzando los datos provistos por Chateauneuf y colaboradores, de igual forma los autores estiman una incidencia a 2017 de 6 - 41 casos por 100.000 habitantes con una mortalidad del SE entre el 14% - 20%, solamente la mitad de los pacientes retornan a su condición de base, del 20% - 43% de los pacientes con SE desarrollan RSE con una mortalidad cercana al 40%. Se reitera la importancia de la prontitud en el manejo de los pacientes debido a que previene el desarrollo de farmacoresistencia. Se proponen el levetiracetam a dosis de carga de 4.000 mg y lacosamida como nuevas opciones para manejo farmacológico en segunda línea. Los autores introducen el concepto de SE post anóxico (PASE) como todo caso que se produce secundario a eventos donde ocurre arresto cardíaco, los casos de PASE son normalmente excluidos en las investigaciones actuales por su naturaleza se consideran un cuadro de mal pronóstico (30).

En la actualidad se postula la existencia del NORSE (NEW-ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS), el cual corresponde a un grupo de casos de SRSE en pacientes previamente sanos sin historia de epilepsia, se han planteado asociaciones con síndrome paraneoplásico y con autoinmunidad, los pacientes con NORSE cursan con una mortalidad del 22%. (31) (30).

Los resultados para la búsqueda STATUS EPILÉPTICO E HIPOTERMIA TERAPÉUTICA, mostraron un patrón similar a lo evidenciado en la búsqueda general de tratamiento, A 2017 los artículos con mayor impacto fueron publicados por el equipo de trabajo de Atmaca y colaboradores, quienes desarrollaron una investigación sobre anticuerpos contra receptores de importancia en la regulación de cuadros convulsivos en pacientes con SE criptogénico, encontrando 2 pacientes positivos para anticuerpos con blanco en los receptores NMDA, 2 positivos para receptores de Glicina y 1 para receptor del GABA con un total de 5/22 casos identificados que representaron el 22.72%, los autores enfatizaron la necesidad de nuevas investigaciones respecto al tema (32) y McElroy y colaboradores quienes a través de un modelo de inducción de epilepsia con el fármaco pilocarpina en el lóbulo temporal, encontraron asociaciones potenciales entre las especies reactivas de oxígeno y la modulación de los cuadros convulsivos a nivel neuronal y de la Glía (33).

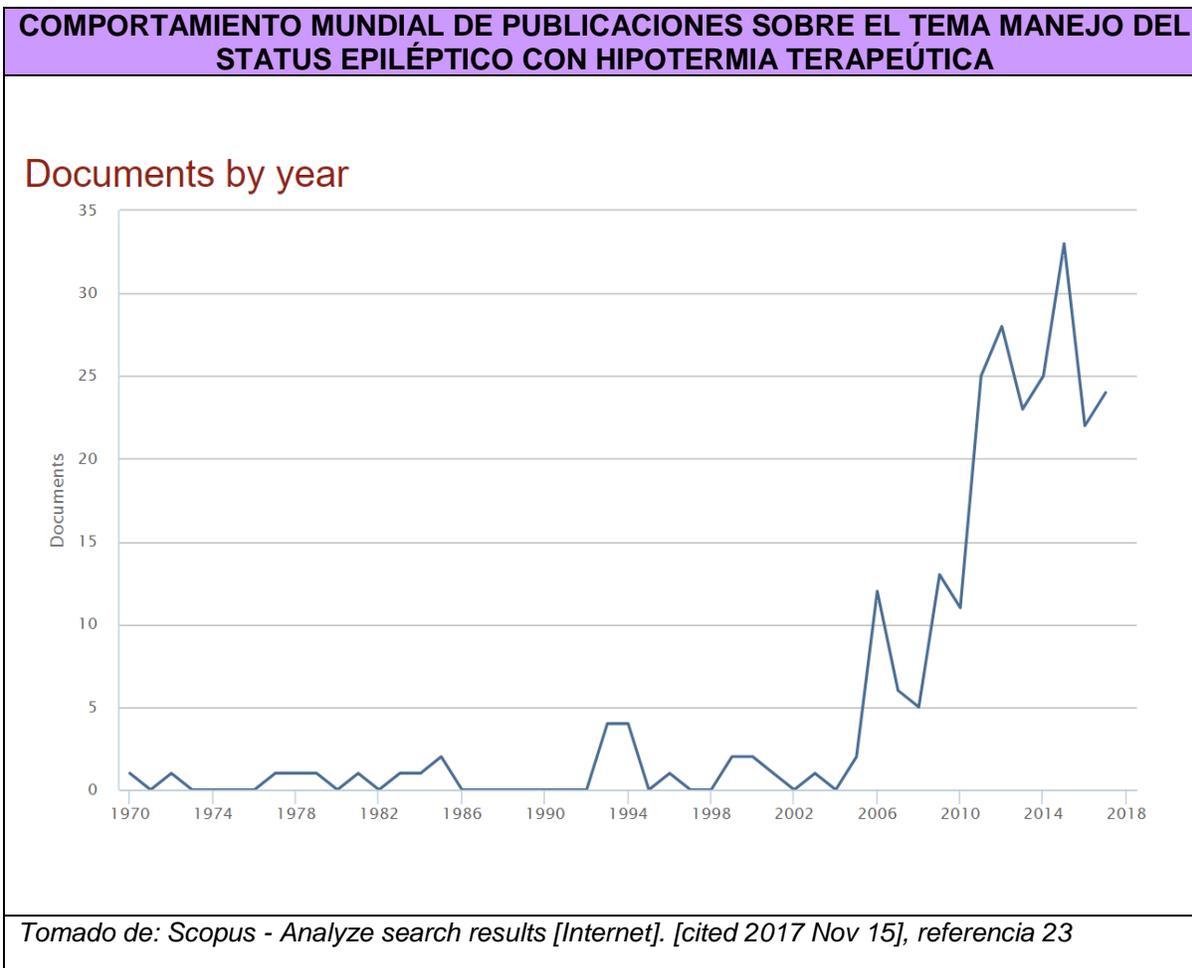


Tabla 6: Histórico status epiléptico e Hipotermia terapéutica

4.2 MARCO DE REFERENCIA

4.2.1 Definición

Se define convulsión, como el resultado observable de toda actividad neurológica descontrolada, caracterizada por la liberación de impulsos erráticos por parte de un grupo focal de neuronas. Epilepsia se define como un trastorno caracterizado por la presencia de convulsiones repetitivas en un paciente que presenta un cuadro crónico de base. A continuación, se presentan algunas definiciones importantes dentro del tema a desarrollar:

- **Status epiléptico (SE):** Convulsiones con duración superior a 5 minutos o grupo de convulsiones con un periodo entre eventos, en el cual el paciente no recupera completamente la conciencia.
- **Status convulsivo refractario (RSE):** se considera que un paciente en el cual no se logra controlar un cuadro de status convulsivo posterior al uso de medicamentos de primera y segunda línea de manejo, cursa con un cuadro de status convulsivo refractario, por otra parte, el RSE es una emergencia neurológica en la cual hay falla en el control de los episodios convulsivos con los fármacos de primera y segunda línea.
- **Status convulsivo supra refractario (SRSE):** se considera que un paciente en el cual no se logra controlar un cuadro de status convulsivo posterior al uso de medicamentos de tercera línea de manejo cursa con un cuadro de status convulsivo supra refractario.
- **Status epiléptico Convulsivo Generalizado (GCSE):** Cuadro convulsivo generalizado en el cual pueden detectarse clínicamente alteraciones motoras tónico clónicas en los pacientes.
- **Status epiléptico no convulsivo (NCSE):** Cuadro convulsivo generalizado en el cual no se detectan alteraciones motoras en el paciente, pero que en el registro electroencefalográfico presenta signos que indican convulsión, el estado de conciencia de forma clásica se encuentra alterado por un período superior a 20 minutos tras el episodio convulsivo (34).

4.2.2 Epidemiología

Actualmente se considera la epilepsia como el segundo trastorno neurológico de mayor prevalencia en la población, siendo el primero el ataque cerebrovascular, se considera que el RSE cuenta con una prevalencia cercana al 40% respecto a los pacientes con SE, SE representa el 1% de las consultas generales a urgencias y el 20% de las consultas a urgencias por causa neurológica, del 100% de pacientes con SE entre el 30% - 43% cursan con RSE y el 10% con NCSE el cual se ha asociado a sepsis, la mortalidad a 30 días por SE, se encuentra entre el 9% - 27%, se ha reportado que convulsiones con duración superior a 30 minutos tienen peor pronóstico y menor probabilidad de resolución espontánea (34).

La mortalidad general asociada a status epiléptico es del 20%, del 45% - 74% de todos los casos corresponden a GCSE (status epiléptico convulsivo generalizado), no obstante esta cifra puede ascender en los países en vías de desarrollo debido al su registro de este grupo de entidades, se estima que los pacientes con cuadro de SRSE representan el 10% - 15% de los casos de RSE. Respecto a la incidencia se registran datos de 50.000-60.000 casos nuevos en USA, en Europa entre 10-16 casos por 100.000 habitantes, se han encontrado incidencias superiores en indígenas y minorías étnicas (57 casos por 100.000 habitantes) al compararlas con la incidencia en personas de raza blanca (20 casos por 100.000 habitantes). El 54% de los casos de SE ocurren en ausencia de diagnóstico claro de epilepsia. Frente a los costos generados por la enfermedad se encuentran reportes de 83 millones de euros en Alemania a 4 billones en USA (34) (35).

4.2.3 Fisiopatología

En la actualidad no existe claridad sobre el proceso fisiopatológico que explica el desarrollo y perpetuación de los cuadros de RSE, se consideran 2 elementos claves: 1. El desbalance entre la función inhibitoria y la función excitatoria a manos de los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y NMDA (N-metil-D-aspartato) respectivamente, 2. El daño generado por la actividad excitatoria a nivel neuronal (1).

La historia natural del proceso cursa con distintas fases de desarrollo, en la primera fase el organismo reacciona aumentando las demandas y generando mecanismos de compensación sistémicos para sostener la función neurológica como la elevación de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria entre otras; las convulsiones se generan cuando se rompe el equilibrio entre las demandas y los mecanismos de compensación dando inicio a la segunda fase implica descompensación de las variables sistémicas con la consecuente caída de las presiones y las frecuencias (15) (35).

Las manifestaciones celulares del proceso se expresan en principio como un aumento de la actividad inhibitoria modulada por los receptores GABA, seguido por la saturación funcional del receptor la cual se continua por la insuficiencia en la regulación de la actividad neurológica, una vez comienza a producirse la disminución en el número de receptores GABA se genera el aumento en los receptores NMDA y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), hecho que lleva a la perpetuación del SER (estatus epiléptico refractario), se considera el papel crucial de los canales de voltaje

en los primeros milisegundos a segundos en la perpetuación de la convulsión. A nivel intracelular se han descrito mecanismos como alteraciones del RNA mensajero, metilaciones del ADN y saturación de los receptores implicados en el proceso de regulación celular (35).

4.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con Status Epiléptico se realiza tras observar y documentar la convulsión el tiempo crítico para definir RSE es de 5 minutos, se considera dividir los pacientes en 2 grandes grupos para el enfoque diagnóstico: GCSE status epiléptico generalizado convulsivo en el cual son evidentes las alteraciones motoras y el NCSE, el status epiléptico con manifestaciones no convulsivas, dentro del segundo grupo se encuentra el subgrupo de pacientes con SE electrográfico que corresponden a pacientes con alteración total del estado de conciencia (coma), en quienes se documenta a través del electroencefalograma la presencia de alteraciones convulsivas, algunos autores consideran esta entidad aparte (35) (36).

El NCSE debe considerarse en pacientes mayores en quienes se presenta con mayor prevalencia, a su vez se ha subdividido en Status epiléptico complejo parcial y status epiléptico, manifestado como crisis de ausencia este último con menor prevalencia respecto al primero, el NCSE cursa con alteraciones variables en el estado de conciencia que van desde la inatención hasta el estado de coma, generando un comportamiento similar al Delirium y las encefalopatías metabólicas, entidades que se consideran sus principales diagnósticos diferenciales (37).

En cada paciente que ingresa por sospecha de SE, se debe descartar la presencia de convulsiones psicógenas y pseudoestatus epiléptico debido a la naturaleza diferente de su tratamiento, de igual forma deben ubicarse con prontitud las causas de las convulsiones, al respecto se considera que la presencia de convulsiones acompaña diagnósticos diferenciales como hemorragia intracerebral, subaracnoidea, ACV, trauma craneoencefálico neuroinfecciones entre otras (36).

4.2.5 Tratamiento

Las medidas iniciales para el tratamiento son el ABC de la reanimación, en cada paciente con SE, se deben descartar alteraciones en los electrolitos y metabólicas, ante lo cual se recomienda el uso de soluciones con dextrosa, reposición de sodio, potasio, magnesio; reposición de vitamina B1, la

decisión respecto cuales medidas se deben tomar dependerá de la naturaleza del paciente (1).

Dentro del manejo farmacológico general se plantean 3 líneas de tratamiento, dentro de la primera línea se encuentra el manejo con benzodicepinas siendo la primera elección el lorazepam por su perfil farmacocinético, se ha reportado superioridad en el manejo con midazolam por vía oral respecto al uso de diazepam por vía intrarectal (35).

Dentro de los fármacos de segunda línea se encuentran la fenitoína/ fosfenitoína, ácido valproico, fenobarbital, lacosamida y levetiracetam, actualmente no se encuentran ensayos clínicos controlados que comparen la totalidad de este grupo de medicamentos (36).

La tercera línea de manejo corresponde a medicamentos en infusión tales como benzodicepinas (Midazolam), propofol, fenobarbital o tiopental este último utilizado con mayor frecuencia en países europeos (36), se debe tener especial cuidado con el uso de propofol debido a complicaciones como el síndrome PRIS el cual se caracteriza por acidosis, hipertrigliceridemia, falla cardíaca y falla renal debido a infusión superior a 48 horas o dosis superiores a 38 mcg/kg/min (38).

Dentro de la intervenciones no farmacológicas para el control del RSE se encuentran descritas la hipotermia terapéutica, la cirugía de resección, la modificación de la dieta y la terapia electroconvulsiva, no obstante hasta el momento ninguna de ellas cuenta con evidencia fuerte que las soporte, considerándose de uso experimental por sus riesgos (39).

4.2.6 Complicaciones

Se considera el status epiléptico una emergencia médica por tratarse de una afección generalizada del organismo, en la cual se comprometen distintos sistemas de la economía como el sistema respiratorio, circulatorio y los mecanismos de homeostasis, ante esta situación pueden derivarse distintos tipos de complicaciones propios de cada sistema como falla ventilatoria, shock cardiogénico, falla renal o hepática, de forma adicional pueden generarse cuadros malignos; como hipertermia y daño neurológico permanente (1) (3) (15).

4.2.7 Pronóstico

Respecto al pronóstico un estudio realizado por Rantsch y colaboradores, realizó un análisis retrospectivo sobre el comportamiento del tratamiento en pacientes que cursaron con diferentes subtipos de SE a través del análisis de una cohorte retrospectiva en la cual se evaluaron 118 pacientes (60 hombres) y 162 casos de SE, se reportó el fallecimiento de 13 pacientes, en 97/162 casos se detectó la etiología, en el 31,8% de los casos fueron finalizados en los 2 primeros pasos del algoritmo, el 42,5% en el tercer paso; el 39% se finalizó más allá de la tercera línea de tratamiento, los autores reportaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con SE pero sin RSE ($p= 0.03$), más del 30% de los pacientes requirió 3 AED para el control de su condición, el fármaco con mayor efectividad registrada fue el clonazepam, los autores confirmaron la premisa que los pacientes que debutan con NCSE presentan mayor tendencia a la refractariedad (40).

4.2.8 HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

Se define hipotermia terapéutica (HT) como el descenso controlado de la temperatura en un paciente que se encuentra en una condición crítica, por su parte la hipotermia espontánea es una condición adversa en la cual se genera un descenso abrupto de la temperatura, en la cual se generan complicaciones que amenazan la vida del paciente, la hipotermia espontánea se ha asociado a la denominada tríada de la muerte: hipotensión, hipotermia y alteraciones en la coagulación. Dentro del contexto de la hipotermia espontánea se encuentran riesgos a considerar, los cuales son la desviación de la curva de la hemoglobina hacia la izquierda, alteración en el adecuado desarrollo de la cascada de la coagulación, aumento del consumo de oxígeno en los estadios leves, complicaciones que pueden llevar al paciente a la muerte de no ser intervenidas con celeridad (41).

A nivel hipotalámico la regulación de la temperatura corresponde a un asa de retroalimentación negativa, en la cual la disminución de la temperatura censada genera respuestas activas por parte del hipotálamo que se traducen en aumento en la tasa de quema de sustratos para generar calor, reflejos como la piloerección, vasoconstricción periférica y desarrollo de escalofríos, blancos en los cuales se trabaja actualmente para que las respuestas al descenso de la temperatura sean controladas (41). Frente a la temperatura indicada para el manejo de los pacientes críticos se considera un rango entre los 32 - 36 grados centígrados, no obstante por debajo de los 33 grados centígrados no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto al manejo con temperaturas de 36 grados (42), Frente a la duración de la Hipotermia terapéutica un ensayo clínico controlado realizado por Kirkegaard y colaboradores, no demostró diferencias estadísticamente

significativas en mortalidad o mejoría neurológica a los 6 meses con intervenciones superiores a 48 horas, respecto al grupo control (duración de 24 horas), no obstante, los eventos adversos fueron superiores en el grupo de intervención (duración de 48 horas) (43).

La hipotermia terapéutica mejora las condiciones generales del paciente al impactar sobre múltiples blancos a nivel celular, en la actualidad la mayoría de los estudios realizados se han hecho en animales (cerdos, ratas, ovejas y hámsteres) en los cuales se han reportado 2 grandes mecanismos de protección: 1. Disminuir las vías de señalización celular que activan los procesos de apoptosis, al igual que la disminución en las respuestas celulares potencialmente deletéreas; 2. Disminución del metabolismo y la generación de especies radicales libres de oxígeno, no obstante, se han encontrado múltiples asociaciones a nivel fisiológico que favorecen el uso de la hipotermia terapéutica en el paciente crítico (44).

En la actualidad se recomienda la Hipotermia terapéutica para el manejo del paciente crítico en condición de trauma y en condición de arresto cardíaco, al igual que en estado post reanimación, en una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis Cromptom y colaboradores, analizaron 49 estudios de los cuales 28 fueron ensayos clínicos controlados, los autores encontraron resultados favorables en población adulta; los pacientes sometidos a Hipotermia terapéutica con sostenimiento de la terapia durante 72 horas manejando una temperatura objetivo de 33 grados, reportaron una disminución de la mortalidad: fue del 18% con un RR de 0.82; 95% CI, 0.70–0.96; $p = 0.01$; dentro de los desenlaces neurológicos se encontró un RR de 1.35; 95% CI, 1.18–1.54; $p < 0.00001$ a favor de mejoría en los desenlaces neurológicos, el mecanismo de calentamiento con mayor favorabilidad fue el calentamiento espontáneo, para población pediátrica no se encontraron beneficios de la hipotermia terapéutica en pacientes en trauma (45).

De acuerdo datos reportados en la estrategia Cochrane, el equipo de Holzer y colaboradores, evaluó el uso de hipotermia terapéutica en el manejo pre hospitalario contra el uso institucional a través de una revisión sistemática en la cual se analizaron 7 publicaciones entre ensayos clínicos controlados y ensayos clínicos abiertos, no se realizó metaanálisis debido a la marcada heterogeneidad de las publicaciones, dentro del análisis de sesgos no se contó con la valoración de cegamiento debido a la naturaleza de las intervenciones realizadas, respecto a la pregunta PICO no se encontró evidencia que soportara la ventaja de la aplicación de hipotermia terapéutica pre hospitalaria respecto a la intervención hospitalaria, al comparar los resultados con otras revisiones sistemáticas similares se encontraron

patrones de concordancia entre los resultados. Los diagramas de árbol no mostraron evidencia concluyente para ninguna de las 2 estrategias (46).

A su vez el equipo de Holzer y colaboradores, a través de una segunda revisión sistemática de la literatura valoraron el papel de la hipotermia terapéutica en los pacientes bajo condición de arresto cardíaco enfocados en los desenlaces neurológicos, para lo cual realizaron una búsqueda sistemática de la literatura mundial a partir de la cual seleccionaron 6 ensayos clínicos controlados con un total de 1.412 participantes, el grupo de intervención incluyó 437 pacientes en quienes se comparó métodos convencionales de enfriamiento contra no enfriamiento, se evaluó el desenlace prevención del daño neurológico encontrando un RR de 1.94, 95% (CI 1.18 - 3.21) favorable para las estrategias de hipotermia, respecto al desenlace mortalidad se encontró un descenso del 30% en el grupo de intervención respecto al grupo control RR 1.32, 95% CI (1.10 - 1.65). La calidad de la evidencia analizada fue de baja a moderada, el 50% de las publicaciones contó con un perfil de sesgos con bajo riesgo. Frente a los eventos adversos, ambos ensayos clínicos controlados reportaron el desarrollo de neumonía (RR 1.15, 95% CI 1.02 - 1.30) y de hipokalemia (RR 1.38 , 95% CI 1.03 - 1.84), dentro de las intervenciones el proceso de enfriamiento usando hemodiafiltración no evidenció resultados estadísticamente significativos (RR 0.71, 95% CI 0.32 - 1.54), los autores no encontraron diferencia entre pacientes manejados con temperaturas inferiores a 33 grados respecto a los pacientes manejados a 36 grados (47).

Los pacientes llevados a hipotermia terapéutica se dividen leve, moderada y profunda. Al respecto se han publicado 2 revisiones sistemáticas en la colaboración Cochrane, de igual forma, Zhang y colaboradores, a través de una revisión sistemática y metaanálisis en el cual incluyeron 25 publicaciones, 2 de ellas correspondieron a ensayos clínicos controlados evaluaron el papel de la hipotermia terapéutica en el manejo de pacientes post-resucitación, encontrando el uso de técnicas de enfriamiento externas e internas, la meta de temperatura osciló entre 32 - 34 grados, 19 de los 23 estudios observacionales reportaron desenlaces de supervivencia favorables pos intervención, el grupo sometido a hipotermia tuvo mejor desenlace que el grupo de pacientes bajo normotermia, bajo efecto de modelos fijos (RR = 1.63, 95% CI: 1.39–1.91, $P < 0.01$), no se encontraron diferencias significativas en el desenlace mortalidad a largo plazo en los grupos de intervención y control, las complicaciones de tipo infeccioso fueron superiores en el grupo de intervención (RR = 1.46, 95% CI: 1.26– 1.70, and $P < 0.01$) no obstante los autores reportaron un valor de la evidencia bajo a muy bajo (48).

Dentro de los aspectos críticos de la implementación de la Hipotermia se encuentra el aumento en la aparición de infecciones, desórdenes de electrolitos, alteraciones en la coagulación, trastornos de la motilidad (íleo paralítico) entre otras (41) (48).

Las estrategias actuales para llevar al paciente a límites de temperatura se dividen en mecanismos internos y externos, los más comunes dentro de los mecanismos externos son el contacto con compresas frías o hielo, de igual forma se han reportado casos para disminución de la temperatura en casos de inmersión en líquidos fríos, los reportes de las velocidades de enfriamiento para cada tipo de intervención son diferentes, para líquidos parenterales se espera una tasa de descenso de 0.39 grados/hora, por su parte los mecanismos superficiales oscila entre los 0.19 - 0.37 grados/ hora. Dentro de los mecanismos internos se encuentran reportados la infusión de líquidos fríos por vía parenteral, infusión de líquidos intraperitoneales además de líquidos infundidos por sonda nasogástrica, pese a la variedad en las estrategias no existen reportes individuales que demuestren efectividad completa de igual forma, cada estrategia no se encuentra exenta de riesgos, el uso de líquidos fríos (4 grados) en bolo ha demostrado efectividad para alcanzar la temperatura deseada, no obstante presenta dificultades en el mantenimiento, la infusión repetitiva de líquidos puede inducir cuadros de sobrecarga volumétrica, por su parte el uso de accesos centrales se ha asociado a infecciones y coagulopatías con el uso de infusión continua de líquidos a baja temperatura, el uso de compresas frías o exposición al hielo ha evidenciado el aumento de reacciones adversas como piel escaldada y aumento de escalofríos (49).

El sistema de enfriamiento esofágico funciona como un circuito cerrado por el cual circulan agua fría y agua caliente de forma independiente, presenta 2 entradas para la circulación de líquido y una tercera para drenaje gástrico, los pacientes presentaron de forma adyuvante manejo con infusión de midazolam y bloqueo neuromuscular para prevención de escalofríos (a consideración del médico tratante), igualmente se complementó el manejo con infusión de opioide como manejo analgésico. El dispositivo fue probado en 4 pacientes reportando un perfil favorable, con un promedio de descenso de la temperatura de 0,42 grados/hora, el promedio para obtener la temperatura deseada fue de 4 -7 horas, la terapia de sostenimiento mantuvo una oscilación de temperatura de 0,5 grados, el personal de enfermería reportó un manejo "fácil" del dispositivo. Dentro de las limitaciones se encuentra el riesgo de trauma del TGI (49).

Se han reportado fármacos que podrían potenciar circuitos neurológicos que generan termorregulación e hipotermia, algunos blancos farmacológicos

apuntan hacia la termorregulación y otros hacia el descenso de la temperatura, se considera que pueden tener un papel sinérgico en los pacientes candidatos a neuroprotección, los sistemas evaluados hasta el momento son: canabinoides, opioides, neurotensina, derivados de la tiroxina, derivados de la dopamina, gases hipotermizantes, adenosina y nucleótidos similares, no obstante, la titulación de las dosis y los potenciales eventos adversos de los futuros fármacos limitan el uso de dichas estrategias (50).

4.2.9 HIPOTERMIA TERAPÉUTICA Y STATUS CONVULSIVO

Dentro de los casos de status epiléptico se recomienda el uso de HT en las situaciones de RSE y SRSE, al respecto los pacientes con status convulsivo refractario se benefician del manejo con fármacos anestésicos en infusión los cuales forman parte de la primera línea de manejo de la enfermedad junto a los fármacos antiepilépticos (30), según Shorvon y colaboradores, en una revisión narrativa se reportan los desenlaces de las principales opciones terapéuticas disponibles para el manejo de RSE, los desenlaces evaluados fueron el control del SE, tiempo para evitar recaídas, control de las convulsiones y mortalidad. El documento se centró en los casos de GCSE, se excluyeron casos de NCSE, los autores recopilaron la evidencia disponible a partir del año 1981 incluyendo las siguientes opciones terapéuticas:

"thiopental, pentobarbital, midazolam, propofol, ketamine, inhalational anesthetics (isoflurane, desflurane), antiepileptic drugs (topiramate, lacosamide, pregabalin, levetiracetam), hypothermia, magnesium, pyridoxine, immunotherapy, ketogenic diet, emergency neurosurgery, electroconvulsive therapy (ECT), CSF drainage, vagal nerve stimulation and deep brain stimulation"

El equipo investigador concluye la investigación con las siguientes recomendaciones; Fármacos de primera línea: anestésicos y antiepilépticos, Segunda línea de manejo: Hipotermia, infusión de sulfato de magnesio y/o piridoxina, terapia inmunológica, dieta cetogénica, cirugía neuro resectiva de emergencia. Tercera línea: terapia electroconvulsiva, música clásica y drenaje de LCR. Respecto al uso de Hipotermia terapéutica en el manejo de pacientes con cuadros de RSE y SRSE solamente se encontró evidencia soportada en 4 reportes de series de caso que agruparon 9 casos, en la totalidad de las intervenciones reportadas hubo control inicial de las convulsiones y en el 77.8% (7/9) de los casos se obtuvo control de la complicación, dentro de las publicaciones analizadas se reporta como método de elección el enfriamiento por LEV en adultos seguidos por el

enfriamiento con mantas, usada tras 744 horas promedio del inicio del evento agudo (51).

En 2015 el equipo de trabajo del área de cuidado neurointensivo del Hospital Xuanwu en Beijing, reportó una serie de casos en la cual se analizaron 5 pacientes adultos con diagnóstico de encefalitis viral en todos los casos, los pacientes fueron manejados con HT temprana paralela al manejo anticonvulsivante que fue realizado con benzodiazepina en todos los casos, valproato en 1/5 casos y fenitoína en los 4/5 restantes, 3/5 pacientes cursaron con GCSE y hubo transformación a NCSE en los 2 casos restantes, el manejo con HT resultó favorable en la totalidad de los pacientes con 3/5 resultados exitosos, 1/5 con recidivas de los episodios convulsivos y 1/5 decesos, no se reportaron reacciones adversas serias en el grupo de pacientes analizados, debido a la limitación del diseño metodológico los autores concluyeron la necesidad de nuevos estudios tipo ensayo clínico controlado (52).

En los casos de SRSE se considera el uso de las medidas reportadas para el manejo de RSE, no obstante, pese a los avances reportados en la literatura la calidad de la evidencia en estos casos es baja a moderada (51) hecho que puede predisponer al desarrollo de sesgos en publicaciones de tipo integrativo (29).

4.3 MARCO GEOGRÁFICO

Se realizó una búsqueda general en el metabuscador Scopus bajo los términos: STATUS EPILEPTICUS AND MANAGEMENT OR TREATMENT, Reportó a nivel mundial un total de 5.969 publicaciones, al respecto los países con mayor cantidad de publicaciones fueron Estados Unidos, Inglaterra y Alemania quienes aportan en conjunto el 46.1% de las publicaciones mundiales, tras discriminar en orden descendente el total de artículos publicados fueron 1.884 (31.56%), 436(7.30%) y 431(7.23%) de forma respectiva (23).

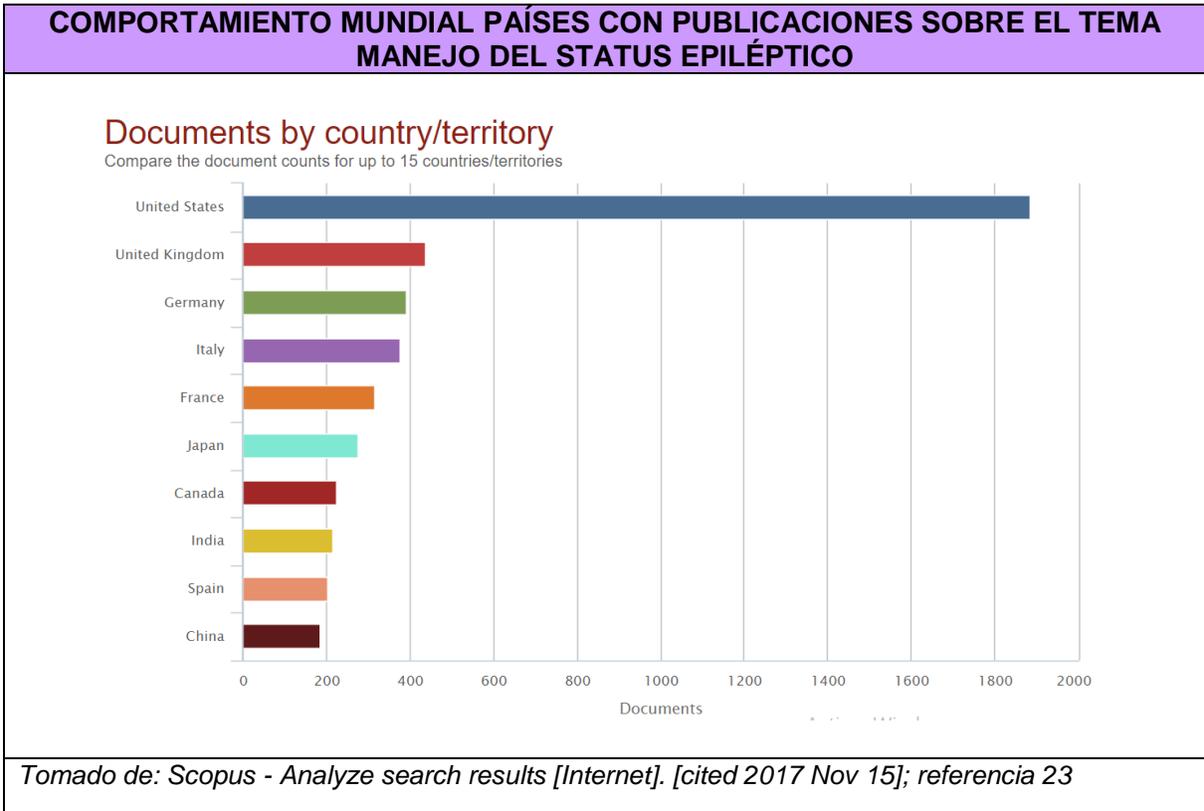


Tabla 7: Comportamiento mundial publicaciones Status epiléptico

La búsqueda realizada bajo los términos REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS AND MANAGEMENT OR TREATMENT reportó 2 publicaciones, ambas de países Latinoamericanos : México y Argentina; al respecto el estudio publicado por Janota y colaboradores, a través de una carta al editor en 2010 buscó reportar la efectividad de la terapia con levetiracetam intravenoso en pacientes adultos con RSE, para lo cual se analizaron 36 pacientes con SE refractarios a primera línea de manejo, del total de pacientes el 28% fueron hombres, la media de edad registrada fue de 70.5 años, 14 casos requirieron manejo con infusión continua (propofol (n=11), tiopental (n=5), midazolam (n=5)), los fármacos de segunda línea registrados fueron: benzodiacepinas (n=30), ácido valproico (n= 20) y fenitoína(n= 14). El 69% de los pacientes fueron respondedores. La dosis media de levetiracetam intravenoso (3.000 mg/ día (1.000-9.000 mg)), 30 pacientes recibieron un bolo de 500 - 2.000 mg en 30 a 60 minutos reportando diferencias estadísticamente significativas (P=0.002), respecto a la administración en bolo comparada con la administración continua. La latencia entre el inicio del SE y el tratamiento con levetiracetam intravenoso (LEVe-v) fue predictiva de la eficacia dentro de las 48 horas del inicio de LEVe-v finalizó en el 88%, en comparación con un 20% si el inicio fue

posterior ($p = 0,001$). Las variables predictivas de fallo terapéutico fueron la edad > 80 años ($p = 0,009$), el estatus "sutil" ($p = 0,001$), las descargas epilépticas lateralizadas en el EEG ($p = 0,016$), las lesiones agudas como accidentes cerebrovasculares, la hemorragia intracraneal, la encefalitis o el traumatismo cerebral ($p = 0,001$), pese a los resultados reportados, los autores indican cautela respecto a futuras conductas debido a potenciales factores de confusión secundarios al diseño del estudio (53).

En México López-Meza y colaboradores, a través de un reporte de caso refieren haber manejado de forma exitosa 2 casos de SE secundarios a enfermedad de Lafora las cuales debutaron bajo la forma de status epiléptico no convulsivo, los autores concluyen la necesidad de incluir el SE no convulsivo como potencial manifestación de la enfermedad dada la baja prevalencia de esta entidad (54).

Tras realizar una búsqueda análoga en el metabuscador Bireme se ubicaron 26 publicaciones de las cuales 3 de ellas eran Colombianas (11.54%), del total de publicaciones Colombianas 2 fueron realizadas en población adulta y 1 en población pediátrica (55). Palacios Sánchez y colaboradores buscaron describir la frecuencia de uso de los anticonvulsivantes empleados en el manejo del SE en dos hospitales de cuarto nivel en Colombia a través de un estudio descriptivo realizado entre 2013 y 2014 en 2 instituciones de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá, donde analizaron 84 casos de pacientes con SE, encontrando que el 64,3% ($n=54$) cursaban con antecedente de epilepsia, la principal manifestación de SE fue tónico clónica 57,1% ($n=48$), la causa principal fue epilepsia no controlada 53,6% ($n=46$). Respecto al manejo farmacológico los fármacos más utilizados fueron Benzodiacepinas, fenitoína y ácido valproico, todos los fármacos de primera línea fueron administrados por vía parenteral, el 38,1% ($n=32$) pacientes fueron manejados en UCI, se registró el desenlace mortalidad en 17 pacientes 20,2% y secuelas neurológicas en 6 pacientes 7.2%, respecto a las combinaciones de fármacos anticonvulsivantes los autores destacan la combinación de ácido valproico con levetiracetam como segunda y tercera línea fue la más exitosa, con 100% de control de SE. (56)

Hernández, Guerra y colaboradores, miembros del Instituto de ciencias neurológicas de Antioquia (INDEA) a través de un estudio narrativo en el cual se compartió la experiencia del instituto respecto al manejo de los pacientes con RSE, reportaron que en Antioquía el NCSE tiene una prevalencia del 25 - 50% de los casos de SE, se cree que en cuidado crítico esta cifra puede aumentar debido a la naturaleza crítica de los pacientes que allí manejan reportan que entre el 10-40% pueden evolucionar a un RSE, en el departamento de Antioquia las principales causas para el desarrollo de SE

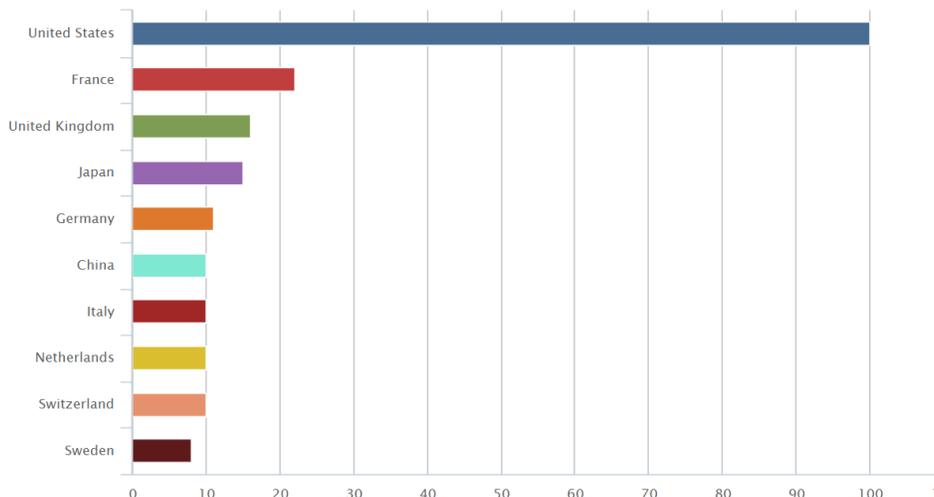
fueron: ACV(20-36%), destacan la carga de la neuroinfección (3-14%) dentro de las causas principales. Frene al uso de monitorización electroencefalográfica por video los autores comentan el uso de VEEG en el 100% de los pacientes con una monitorización para recidivas cada 48 horas (57).

Tras realizar la misma ruta de búsqueda reemplazando el término (MANAGEMENT OR TREATMENT) por HYPOTHERMIA se encontró un total de 254 publicaciones presentando un comportamiento por georreferenciación similar a lo reportado por la búsqueda general inicial; no se encontraron publicaciones latinoamericanas frente al tema, no se encontraron publicaciones colombianas registradas; al profundizar la búsqueda en la literatura gris los resultados fueron negativos para manejo por Hipotermia terapéutica.

COMPORTAMIENTO MUNDIAL DE PAISES CON PUBLICACIONES SOBRE EL TEMA MANEJO DEL STATUS EPILÉPTICO CON HIPOTERMIA TERAPEÚTICA

Documents by country/territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories



Tomado de: Scopus - Analyze search results [Internet]. [cited 2017 Nov 15], referencia 23

Tabla 8: Comportamiento mundial status epiléptico e Hipotermia terapéutica

4.4 MARCO JURÍDICO

MARCO JURÍDICO	
NORMA	DESCRIPCIÓN
CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE COLOMBIA de 1991.	Fortalecer la unidad de la nación y asegurar sus integrantes; define la salud como un derecho fundamental tras definir a vida como derecho fundamental.
LEY 23 de 1981.	Por lo cual se dictan normas en materia de la ética y se delimitan las acciones éticas en la intervención médica.
LEY 100 de 1993	Creación del sistema de seguridad social integral
DECRETO 3518 de 2006	Reglamento del sistema de vigilancia en salud pública.
LEY 1438 de 2011	Reforma del sistema general de seguridad social, (fortalecimiento para el mejoramiento de la salud)
PLAN DECENAL DE SALUD PÚBLICA de 2012	Pacto social y un mandato ciudadano entre actores y sectores públicos, privados y comunitarios para crear condiciones que garanticen el bienestar integral y la calidad de vida en Colombia.
RESOLUCIÓN 5521 de 2013	Se define aclara y actualiza integralmente el plan obligatorio de salud (POS)
RESOLUCIÓN NÚMERO 00002003 de 2014	Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud

Tabla 9: Marco Jurídico

4.5 MARCO CONCEPTUAL

Status Epiléptico (SE): condición de emergencia en la cual se registran cuadros convulsivos con una duración superior a 5 minutos en el paciente o se generan múltiples cuadros convulsivos entre los cuales el paciente no alcanza a recuperar su estado de conciencia.

Status Epiléptico Refractario (RSE): Cuadro de SE en el que no se logra la finalización de las convulsiones pese al uso adecuado de fármacos de primera y segunda línea de manejo.

Status Epiléptico supra refractario (SRSE): Cuadro de SE en el que no se logra la finalización de las convulsiones pese al uso adecuado de fármacos de primera, segunda línea y tercera línea de manejo, se considera SRSE

cuando se presenta registro de convulsiones en el electroencefalograma tras 24 horas de infusión de medicamentos de tercera línea.

Manejo Terapéutico: Medidas encaminadas a la solución de una condición crítica en un paciente.

Tratamiento Farmacológico: subconjunto del manejo de una condición patológica para la cual se apalanca en el uso de fármacos indicados para dicha condición.

Intervenciones Invasivas: subconjunto del manejo de una condición patológica que es crítica en la cual el tratamiento farmacológico ha fallado hecho que lleva a usar maniobras con un balance de riesgo mayor respecto al beneficio.

Hipotermia Terapéutica: Intervención invasiva en la cual se disminuye la temperatura de forma controlada para optimizar el control de una condición crítica que amenaza la vida del paciente.

Revisiones Narrativas: investigaciones de fuente secundaria en las cuales se aborda un tema general de interés.

Revisión Sistemática de la Literatura: investigaciones de fuente secundaria en las cual se aborda una pregunta problema específica sobre un tema general. La pregunta problema se ha estructurado bajo el acrónimo PICOS (población, intervención, comparador, desenlace, tipo de estudio)

Revisión Sistemática de la literatura y Metaanálisis: Investigación de fuente secundaria tipo revisión sistemática de la literatura en la cual se integran los resultados a través de métodos estadísticos.

4.6 PALABRAS CLAVE

Del total de las palabras indicadas en el marco conceptual se eligieron las siguientes palabras por su relevancia para la investigación:

1. STATUS EPILEPTICO
2. MANEJO TERAPÉUTICO
3. HIPOTERMIA TERAPEÚTICA
4. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA
5. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANALISIS

A continuación, se presenta el cuadro de jerarquización de las palabras clave.

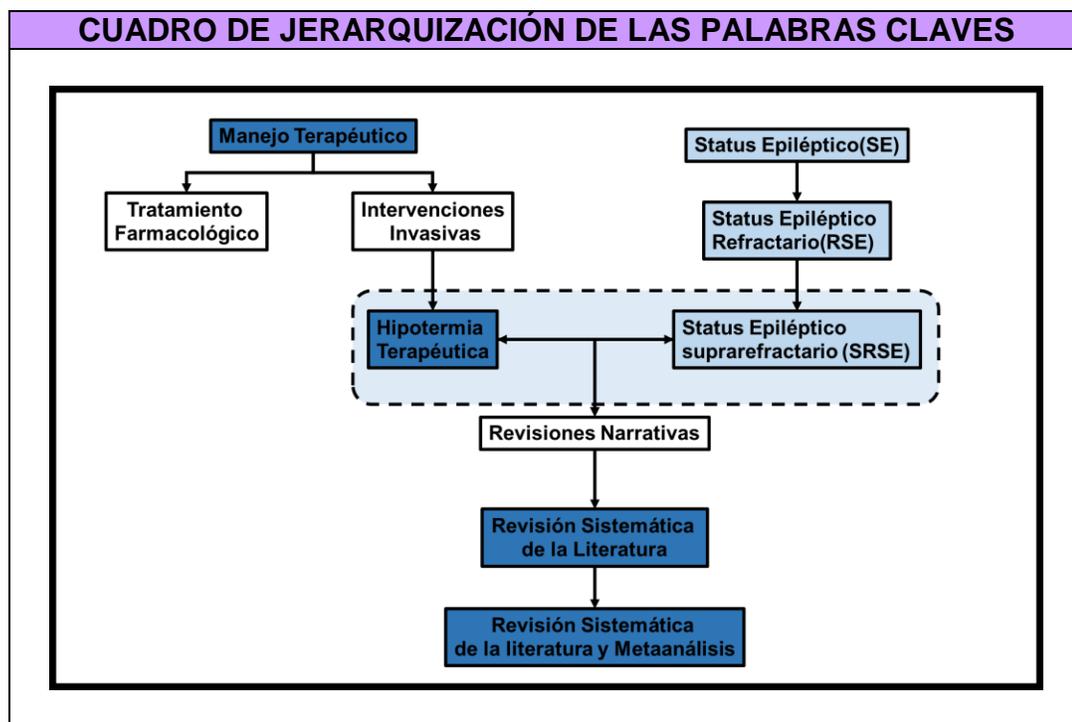


Tabla 10: Palabras clave

De forma adicional, como elemento de georreferenciación se eligió la palabra COLOMBIA como última palabra clave para el desarrollo de la investigación.

4.7 TESAUROS

TESAUROS		
PALABRA CLAVE	DESCRIPTOR DECS	TÉRMINO MESH
Status epiléptico	Estado Epiléptico Registro: 13612 Identificador único: D013226	"Status Epilepticus"[Mesh] Identificación Mesh: D013226 Código de árbol: C10.228.140.490.690
Hipotermia terapéutica	Hipotermia Inducida Registro: 7216 Identificador único: D007036 Término complementario:	"Hypothermia, Induced"[Mesh] Identificación Mesh: D007036 Código de árbol: E02.258.750 Término complementario:

	Hipotermia Gástrica Registro: 51217 Identificador único: D050786	"Gastric Hypothermia"[Mesh] Identificación Mesh: D050786 Código de árbol: E02.258.750.500
Tratamiento	Terapia Combinada Registro: 3162 Identificador único: D003131 Término complementario: Cuidados para Prolongación de la Vida Registro: 8196 Identificador único: D008020	"Combined Modality Therapy"[Mesh] Identificación Mesh: D003131 Código de árbol: E02.186 Término complementario: "Life Support Care"[Mesh] Identificación Mesh: D008020 Código de árbol: E02.760.440, N02.421.585.440
Revisión sistemática de la literatura	Revisión Registro: 29611 Identificador único: D016454	"Review Literature as Topic"[Mesh] Identificación Mesh: D012196 Código de árbol: L01.178.682.759
Metaanálisis	Metaanálisis Registro: 30967 Identificador único: D017418	"Meta-Analysis" [Publication Type] Identificador Mesh: D017418 Código de árbol: V03.600
Colombia	Colombia Registro: 3137 Identificador único: D003105	"Colombia"[Mesh] Identificador Mesh: D003105 Código de árbol: Z01.107.757.284

Tabla 11: Tesauros

5. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de la presente investigación se busca evaluar la indicación de la hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017 a través de una revisión sistemática de la literatura.

Con el objetivo de conservar una consistencia interna adecuada el desarrollo de la investigación, se realizará considerando las indicaciones de la estrategia PRISMA la cual se enfoca en la evaluación metodológica de las revisiones sistemáticas y metaanálisis.

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Investigación de fuentes secundarias de corte retrospectivo, integrativo tipo revisión sistemática de la literatura.

5.2 UNIVERSO

Todas las publicaciones que abordan el tema status convulsivo e hipotermia terapéutica.

5.3 POBLACIÓN

Todas las publicaciones que abordan el tema status convulsivo e hipotermia terapéutica ubicadas en los metabuscares Pubmed, Embase y Bireme.

5.4 MUESTRA

Todas las publicaciones que abordan el tema status convulsivo e hipotermia terapéutica ubicadas en los metabuscares Pubmed, Embase y Bireme que cumplan los criterios de inclusión.

5.5 CÁLCULO DE LA MUESTRA

El cálculo de muestra para la presente investigación fue censal.

5.6 UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada una de las publicaciones que abordan el tema status convulsivo e hipotermia terapéutica ubicadas en los metabuscadores Pubmed, Embase y Bireme que cumplan los criterios de inclusión.

5.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Publicaciones realizadas en población mayor de 18 años.
- Estudios que aborden el tema manejo de status convulsivo refractario e hipotermia terapéutica.
- Cualquier tipo de investigación que analice datos de fuente primaria.
- Investigaciones realizadas en población fémina adulta no gestante.
- Publicaciones realizadas en población hospitalizada en unidad de cuidado crítico.
- Publicaciones de cualquier nacionalidad que se encuentren publicadas en idiomas inglés, francés, ruso o español.

5.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Publicaciones que no desarrollen el tema status convulsivo refractario e hipotermia terapéutica dentro de sus objetivos generales.
- Estudios que no se desarrollen acordes a lo indicado en la declaración de Helsinski.

5.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Publicaciones realizadas en población menor de 18 años.
- Estudios que no aborden el tema manejo de status convulsivo refractario e hipotermia terapéutica.
- Cualquier tipo de investigación que analice datos de fuente secundaria, comentarios o cartas al editor.
- Investigaciones realizadas en pacientes gestantes.
- Publicaciones realizadas en población hospitalizada en cualquier contexto que no corresponda a unidades de cuidado crítico.
- Publicaciones de cualquier nacionalidad que se encuentren publicadas en idiomas diferentes a inglés, francés, ruso o español.

5.10 VARIABLES

5.10.1 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

OBJETIVOS	CONCEPTOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN
Evaluar la indicación de la hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017	Hipotermia terapéutica	Hipotermia-terapéutica (Ht)	Conjunto de técnicas utilizadas en cuidado crítico enfocadas a la disminución de la temperatura del paciente con la finalidad de favorecer medidas de tratamiento críticas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ht Si → 1 No → 0
	Status convulsivo refractario	Convulsivo-refractario (Cr)	Complicación del status convulsivo caracterizada por la falta de respuesta óptima al tratamiento de forma sostenida en el tiempo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Cr Si → 1 No → 0
Jerarquizar las principales intervenciones realizadas para obtener hipotermia terapéutica en los pacientes con status convulsivo refractario.	Intervenciones en hipotermia Terapéutica.	Intervención-Ht (IHt)	Conjunto de técnicas y procedimientos enfocados en la disminución controlada de la temperatura corporal del paciente hasta conseguir valores terapéuticos.	Cualitativa Nominal Politómica	IHt Ninguno → 0 Frazada enfriadora → 1 Ventilación laminar → 2 Fluidos fríos parenterales → 3 Circulación de líquido frío intraperitoneal → 4 Compresas frías en superficie corporal → 5 Otros**
Ponderar los efectos adversos derivados de la hipotermia	Efectos adversos en Hipotermia terapéutica.	Efectos-adversos (Ea)	Conjunto de reacciones desfavorables en el resultado de un tratamiento que	Cualitativa Nominal Politómica.	Ea Ninguna → 0 No reportado → 1 Deceso → 2 Infección/ Sepsis → 3

terapéutica y las intervenciones convencionales.			atentan contra el estado general de los pacientes que son sometidos al procedimiento.		Arritmias →4 Exacerbación del status convulsivo →5 Shock cardiogénico →6 Otras****
Comparar los desenlaces en supervivencia a corto, mediano y largo plazo en las publicaciones evaluadas.	Supervivencia en Hipotermia terapéutica.	Supervivencia (S)	Medida indirecta de éxito del tratamiento caracterizada por la resolución del cuadro convulsivo y la conservación de la vida del paciente tras realizar seguimiento en el tiempo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	S Si → 1 No → 0
	Tiempo de supervivencia	Tiempo de supervivencia (TS)		Cuantitativa Discreta	TS Número de años de seguimiento, 4 puntos de corte: 0,3, 6,12 meses.
	Éxito del tratamiento	Éxito del tratamiento (ET)		Cualitativa Nominal Dicotómica	ET Si → 1 No → 0
	Proporción de éxito del tratamiento.	Proporción de éxito (PE)		Cuantitativa Discreta	PE: Relación entre total de supervivientes del grupo de intervención y el total de supervivientes general***

Tabla 12: Cuadro de operacionalización de variables

5.10.2 CLASIFICACIÓN DE VARIABLES SEGÚN SU PAPEL EN LA INVESTIGACIÓN

CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES IMPLICADAS			
VARIABLE	PAPEL EN LA INVESTIGACIÓN	CARACTERIZACIÓN	IMPORTANCA
Ht	Grupo intervención	Evalúa los pacientes sometidos a Hipotermia Terapéutica	Centra la información correspondiente al grupo de intervención.
Tc	Grupo control	Evalúa los pacientes sometidos a terapia convencional	Centra la información correspondiente al grupo de control.
Cr	Variable independiente de ajuste	Agrupar los pacientes con el evento de interés.	Provee un contexto homogéneo al momento del análisis.
IHt	Variable independiente	Clasifica las estrategias para el desarrollo de Hipotermia terapéutica.	Permite valorar la solidez de las distintas estrategias para el desarrollo de Hipotermia terapéutica.
Ea	Variable dependiente-desenlace	Caracteriza la presencia de eventos adversos en el grupo de intervención y en el grupo control	Covariable al momento de jerarquizar las IHt y generar recomendaciones.
S	Variable Dependiente-Desenlace	Evalúa la supervivencia de los pacientes de ambos grupos a comparar.	Desenlace que permite discernir la superioridad de una estrategia frente a otra.
TS	Variable Dependiente-Desenlace	Cuantifica el tiempo de supervivencia de los pacientes en ambos grupos.	Complementa la variable S al cuantificar los datos analizados de forma cualitativa.
ET	Variable Dependiente-Desenlace	Discrimina los pacientes que cumplen criterios de resolución del status convulsivo refractario***	Primer elemento para jerarquizar la toma de decisiones respecto a las intervenciones evaluadas.
PET	Variable Dependiente-Desenlace	Proporción entre los tratamientos exitosos por estrategia frente a los tratamientos exitosos globales.	Aproximación cuantitativa que complementa la variable ET y define la toma de decisiones frente a las intervenciones valoradas.
Edad (Ed)	Covariable de ajuste	Caracteriza la edad (o los promedios de edad) de los pacientes intervenidos	Discrimina análisis por subgrupos, facilita análisis complementarios, limita factores de confusión.
Sexo (Sx)	Covariable de ajuste	Divide el grupo de intervención y control por sexo.	Limita confusores al generar proporciones entre géneros y los grupos de intervención y control.
Número de pacientes intervenidos (NPI)	Variable de ajuste	Cuantifica la cantidad de pacientes intervenidos.	Apoya en la ponderación de decisiones basadas en el total de pacientes intervenidos.
Número de pacientes control (NPC)	Variable de ajuste	Cuantifica la cantidad de pacientes en el grupo control.	Estabiliza en la ponderación de decisiones basadas en la evidencia al aportar elementos de comparación entre grupos de tratamiento, limita confusores e interactores.
Comorbilidades (Cb)	Covariables de ajuste	Caracteriza el perfil de morbilidad entre ambos grupos valorados.	Genera contexto clínico para el desarrollo de recomendaciones, limita factores de interacción.

Tipo de publicación analizada (TPA)	Variable de ajuste	Discrimina el tipo de investigaciones de fuente primaria a analizar.	Genera un panorama epidemiológico sobre el tipo de investigaciones analizadas; permite ubicar el peso inicial de la evidencia analizada.
Año de publicación (A)	Variable de ajuste	Puntualiza el año en el que se realizó la publicación.	Genera contexto al momento de analizar la publicación respecto al paradigma de la medicina del momento.
País de publicación (Pp)	Variable de ajuste	Georeferencia y ancla a un país la publicación analizada.	Permite el desarrollo de análisis bibliométricos, aproxima polos de desarrollo; limita sesgos.
Consistencia interna (CI)	Variable Independiente De ajuste	Evalúa la calidad metodológica de la investigación.	Genera un peso específico metodológico de cada publicación, factor decisivo al momento de generar recomendaciones basadas en la evidencia.
Sesgos (Sg)	Variable Independiente De ajuste	Evalúa la presencia de sesgos en las publicaciones seleccionadas.	Complementa el peso específico de cada publicación; elemento clave al momento de generar recomendaciones basadas en la evidencia.

Tabla 13: Caracterización de variables

5.10.3 EXPLORACIÓN DE VARIABLES CUANTITATIVAS

EXPLORACIÓN DE VARIABLES CUANTITATIVAS		
VARIABLE	DEFINICIÓN	EXPRESIÓN MATEMÁTICA
TS	Tiempo de supervivencia desde el final de la intervención.	Puntos de corte: 0 meses (salida) 3 meses 6 meses 12 meses
rTS	Rangos de supervivencia: diferencias entre defunciones y sobrevivientes.	[0-3 meses) → 1 [3-6 meses) → 2 [6 -12 meses] → 3
PE(IHt)	Proporción de eventos éxitos por cada tipo de intervención respecto al total de eventos exitosos.	$PE(IHt) = (\text{éxitos por tipo de intervención} / \text{total de éxitos en el grupo de intervención}) \times 100$
PE(Ht)	Proporción de eventos exitosos respecto al total de casos	$PE(Ht) = (\text{éxitos en el grupo de intervención} / \text{total de éxitos}) \times 100$
PE(Cr)	Razón entre los eventos exitosos y el total de defunciones	$PE(IHt) = (\text{éxitos en el grupo de intervención} / \text{total de defunciones}) \times 100$
Ed	Número de años cumplidos o promedio de años en los que se generó la intervención. Si es promedio se acompaña de los rangos de medición, si es edad se codifica como tal.	$Ed = \sum \text{total de años} / \text{total de mediciones}$
rEd	Rangos discriminados por momento de la vida, permiten valoración cuantitativa y cualitativa.	[18 -45) adulto joven → 1 [45 – 60) adulto mayor → 2 [60 – α) gerente → 3
NPI	Número de pacientes en el grupo de intervención	Razones entre grupos de intervención y control
NPC	Número de pacientes en el grupo control	Razones entre grupos de intervención y control
CI	Puntaje de las escalas de valoración de la consistencia interna.	$CI = (\sum \text{ítems de valoración} / \text{total de ítems de valoración}) \times 100$
XCI	Promedio consolidado de consistencia interna por uso de escalas de valoración.	$XCI = (\sum CI / \text{total CI}) \times 100$
Sg	Puntaje de las escalas de valoración de sesgos.	$Sg = (\sum \text{ítems de valoración} / \text{total de ítems de valoración}) \times 100$

Tabla 14: Exploración variables cuantitativas

5.10.4 ÁRBOL DE VARIABLES

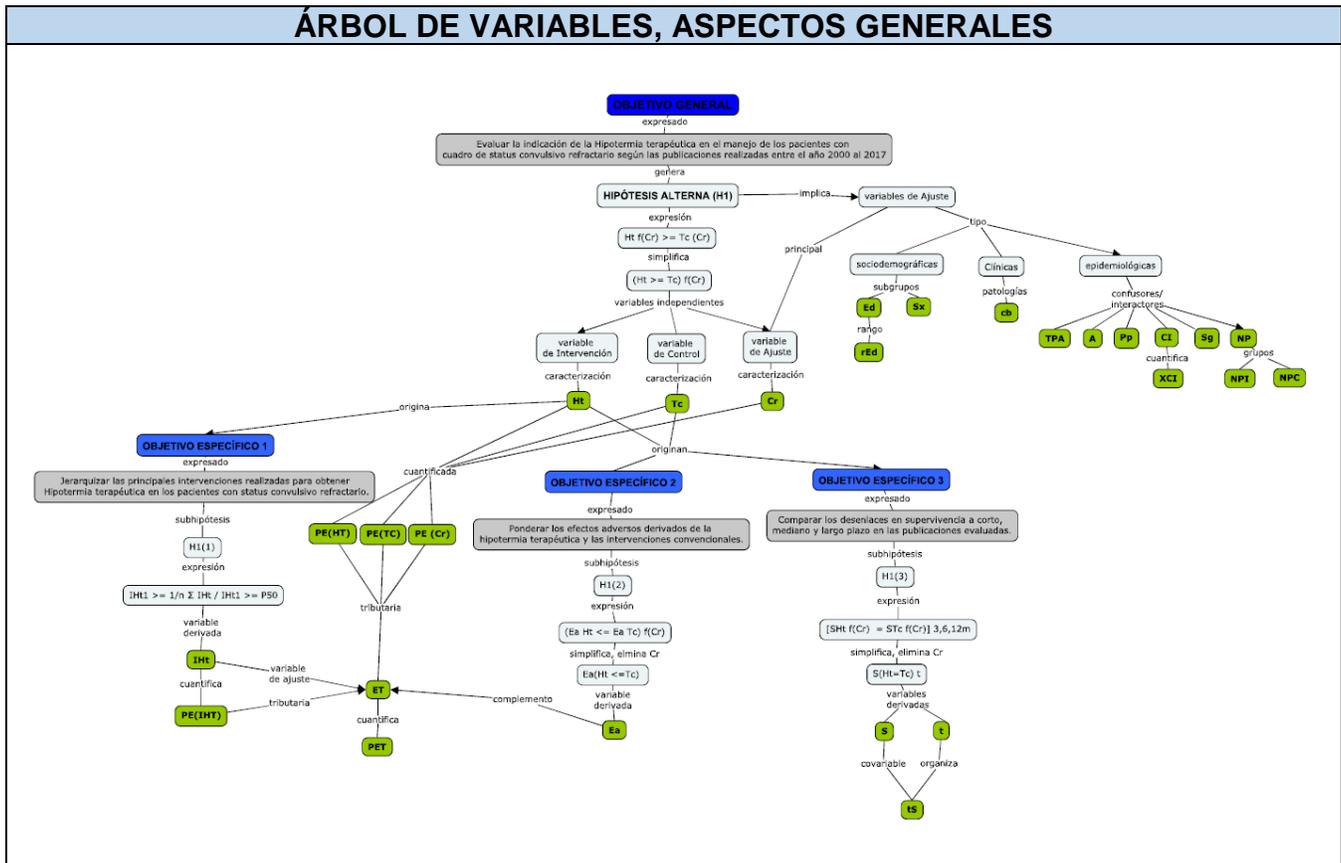


Tabla 15: Árbol de variables

5.10.5 JERARQUIZACIÓN DE LAS VARIABLES A ANALIZAR

Se plantea la siguiente distribución de pesos estimados a partir de la ecuación general:

$$DESENLAJE = VARIABLES INDEPENDIENTES + VARIABLES DE AJUSTE$$

$$D = VI + VA$$

$$100\% = 60\% + 40\%$$

A continuación, se discriminan los porcentajes específicos por cada tipo de variable:

VARIABLES INDEPENDIENTES			
VARIABLE	PESO ESTIMADO	SUBVARIABLE	PESO ESTIMADO
Ht	50%	IHt	40% (20%)
		PE(HT)	30% (15%)
		PE(IHT)	30% (15%)
TC	50%	PE(TC)	50% (25%)
		PE(Cr)	50% (25%)
TOTAL	100%	SUBTOTAL	100%

VARIABLES DEPENDIENTES			
VARIABLE	PESO ESTIMADO	SUBVARIABLE	PESO ESTIMADO
ET	40%	PET	100(40%)
S	30%	TS	100(30%)
EA	30%		
TOTAL	100%	SUBTOTAL	

VARIABLES DE AJUSTE			
VARIABLE	PESO ESTIMADO	SUBVARIABLE	PESO ESTIMADO
Cr	30%		
Ed	4%	rEd	100(4%)
Sx	5%		
Cb	10%		
TPA	5%		
A	3%		
Pp	3%		
CI	15%	XCI	100%(15%)
Sg	15%		
NP	10%	NPI	50% (5%)
		NPC	50% (5%)
TOTAL	100%	SUBTOTAL	

Tabla 16: Cuadros de Jerarquización de variables

5.11 PLAN DE ANÁLISIS

5.11.1 Recolección de los datos

Los datos serán recolectados por 2 evaluadores los cuales analizarán la información de forma independiente, la información será guardada y clasificada a través de un

cuadro de recolección de datos, las directrices para la recolección de datos se realizarán con base en la siguiente estrategia de búsqueda:

La ruta de búsqueda de la información se basará en los tesauros: STATUS CONVULSIVO REFRACTARIO E HIPOTERMIA TERAPÉUTICA, para lo cual se ampliarán los términos con el operador Booleano OR, se centrará la búsqueda con el operador Booleano AND y se delimitará la búsqueda con el operador Booleano NOT.

La matriz general de búsqueda será la siguiente:

(STATUS CONVULSIVO REFRACTARIO) AND (HIPOTERMIA TERAPEÚTICA)

Las búsquedas independientes en cada base de datos se encuentran especificadas en el Anexo (*) debido a la poca cantidad de información disponible se complementó la ruta de búsqueda en cada metabuscador con la estrategia de bola de nieve buscando obtener la mayor cantidad de información disponible, los resultados de la búsqueda de la información se presentarán en el árbol de decisiones ubicado en el apartado resultados.

5.11.2 Instrumento de valoración

En cada publicación seleccionada se tomarán los datos generales expresados en el anexo: INSTRUMENTO DE VALORACIÓN, el cual resume el título de la publicación, los autores, el año de publicación, el país de publicación, las intervenciones y los controles propuestos y los desenlaces reportados, además se evaluará la consistencia interna haciendo uso de alguna de las siguientes escalas: CARE (reportes y series de caso), STROBE (estudios de corte trasversal, cohortes y casos y controles), NOS(cohortes y casos y controles), CONSORT (ensayos clínicos controlados) y JADAD(ensayos clínicos controlados). Para la evaluación de sesgos se utilizará la escala propuesta por la colaboración Cochrane, cada uno de los instrumentos de recolección de datos se encuentran referenciados en los anexos.

5.11.3 Tabulación de los datos

La tabulación de los datos se realizará a través de una base de datos codificada en el programa Microsoft EXCEL siguiendo las directrices indicadas en los cuadros de variables, cada instrumento de recolección se incluirá de forma sistemática en la base de datos, de manera complementaria el resumen de las intervenciones será expuesto en el cuadro de resumen de intervenciones ubicado en los resultados.

5.11.4 Análisis de la información

El análisis estadístico de la información se realizará haciendo uso de estadística descriptiva e inferencial, para las variables cualitativas se utilizará medición de frecuencias absolutas y relativas, para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión. Las publicaciones se evaluarán para determinar el nivel de Heterogeneidad, de encontrarse Homogeneidad en las publicaciones, se procederá a metaanalizar la información bajo el modelo de efectos fijos y aleatorios. La información será analizada con el programa STATA versión 13, los diagramas de árbol se realizarán con el programa OPEN META.

5.12 POBLACIÓN BENEFICIADA

Con la presente investigación se busca favorecer a todos los pacientes críticos con cuadro de status convulsivo refractario; se busca favorecer a toda la población académica y personal laboral de la institución **Fundación Cardioinfantil**.

5.13 COMPROMISO BIOÉTICO

La presente investigación corresponde a una intervención de riesgo mínimo, el desarrollo de la actual revisión sistemática se realizará tomando en consideración todos los lineamientos planteados por la declaración de Helsinki.

5.14 COMPROMISO MEDIAMBIENTAL

Con el fin de preservar el ecosistema y favorecer el uso óptimo de recursos el equipo investigador se compromete a realizar todas las entregas no oficiales en medio magnético, de ser requerida documentación en físico a lo largo del proceso el equipo investigador realizará las impresiones en papel reciclable.

5.15 COMPROMISO SOCIAL

Con la presente investigación se buscará generar la base conceptual para futuras intervenciones primarias que apunten hacia el desarrollo y fortalecimiento de las conductas de manejo en los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario en unidades de cuidado crítico.

5.16 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El equipo investigador se compromete a exponer los resultados del presente trabajo de grado ante la comunidad académica de igual forma el artículo científico derivado de la investigación será publicado en una revista científica indexada.

5.17 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

5.17.1 Cronograma de Actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
Actividad	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Planteamiento del problema								
Objetivos Marco teórico								
Desarrollo Metodología								
Desarrollo del instrumento								
Entrega Anteproyecto								
Búsqueda de la información								
Recolección de la información								
Análisis Base de Datos								
Análisis de los resultados								
Redacción Resultados								
Redacción Discusión - Conclusiones								
Entrega final Proyecto								

Tabla 17: Cronograma

5.17.2 Presupuesto

PRESUPUESTO				
ítem	cantidad	Valor Unitario	Valor Conjunto	Total
Recurso Físico	Computador	\$1'000.000	\$1'000.000	\$1'000.000
	Resma papel	\$0	\$0	\$0
Recurso Humano	Asesor metodológico	\$250.000	\$250.000	\$250.000
	Asesor Temático	\$250.000	\$250.000	\$250.000
	Horas trabajo Equipo investigador	\$50.000	\$500.000	\$500.000
Logístico	Software estadístico	\$350.000	\$350.000	\$350.000
	Conexión a Internet	\$75.000	\$150.000	\$150.000
Otros	Imprevistos	\$300.000	\$300.000	\$300.000
TOTAL		\$2'275.000	\$2'800.000	\$2'800.000

Tabla 18: Presupuesto

6. RESULTADOS

Tras realizar las búsquedas bibliográficas se encontraron un total de 8 publicaciones candidatas que corresponden al 1.1% del total de publicaciones arrojadas al principio de la búsqueda general, el total de las publicaciones analizadas se encontraban redactadas en idioma inglés, no se encontraron publicaciones escritas en idiomas español, francés o ruso. El porcentaje de publicaciones aportado por cada base de datos fue de 80% para el metabuscador Pubmed, 20% para la base de datos de Embase y 0% dentro de los artículos reportados en Bireme. El porcentaje de publicaciones duplicadas fue del 58.3% respecto a los artículos seleccionados, el 50% de las publicaciones duplicadas se ubicó en los datos encontrados en el Bireme.

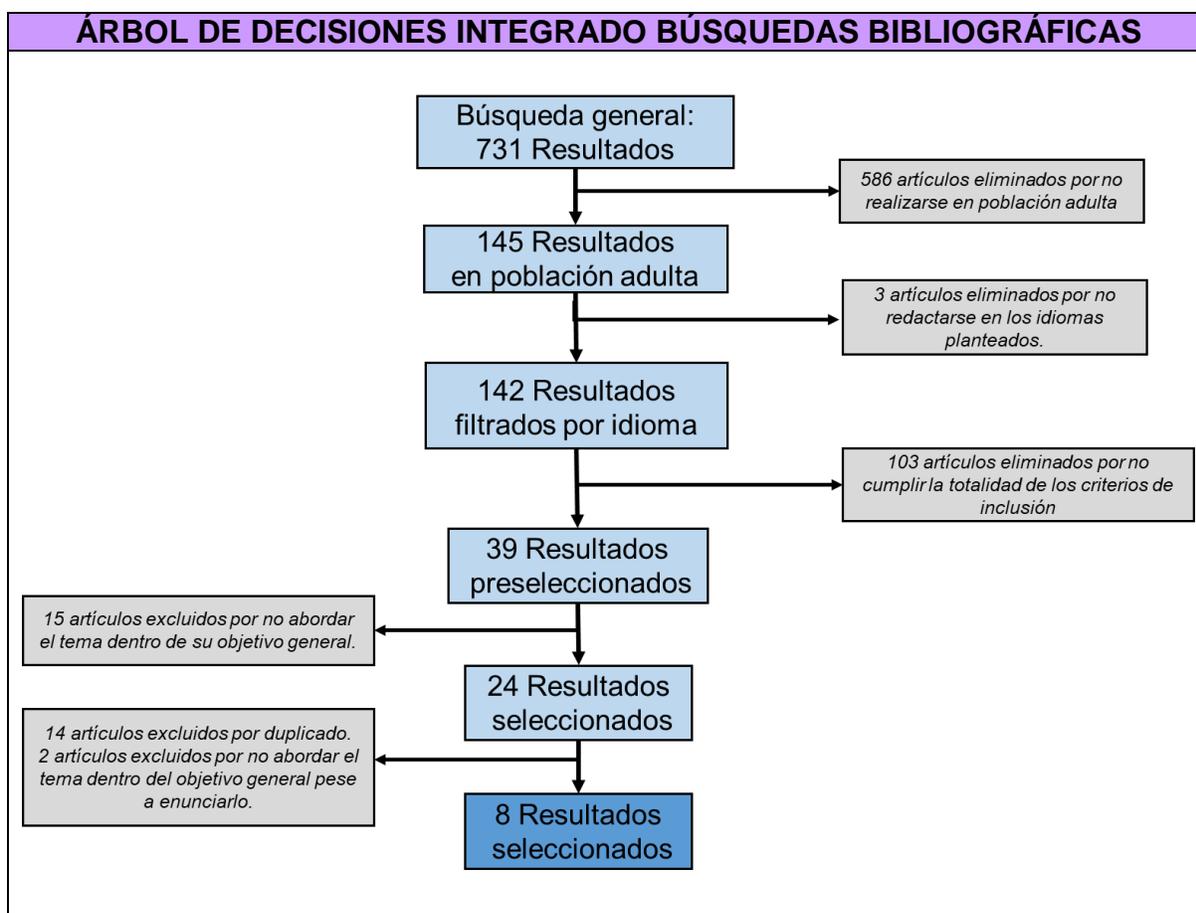


Tabla 19: Diagrama de Flujo

Del 100% de publicaciones analizadas se encontró un patrón de georreferenciación predominó en el país de Estados Unidos con 5/8 de publicaciones que corresponden al 62.5%, 2/8 publicaciones en países bajos (25%) y 1/8 publicación en Francia (12.5%). No se analizaron publicaciones Colombianas. A nivel continental la distribución fue de 5:3 entre Norte América y Europa de forma respectiva.

El tipo de publicaciones analizadas presentó la siguiente caracterización:

DISTRIBUCIÓN DE PUBLICACIONES SEGÚN EL TIPO DE ESTUDIO		
DISEÑO METODOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Reportes y series de caso	5/8	62.5%
Estudio de Cohorte	2/8	25%
Ensayos clínicos	1/8	12.5%
TOTAL	8/8	100%

Tabla 20: Distribución de publicaciones según su tipo

6.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

A continuación se esquematiza el comportamiento general de la consistencia en las publicaciones analizadas. Dentro de los resultados no se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego para tomar como referencia, la publicación con diseño metodológico de mayor complejidad fue la realizada por Legriel y colaboradores, la cual correspondió a un ensayo clínico controlado aleatorizado, no obstante, no contó con patrón de cegamiento.

INTEGRACIÓN ANÁLISIS DE CONSISTENCIA INTERNA			
AÑO	AUTOR	TIPO PUBLICACIÓN	CONSISTENCIA INTERNA
2008	Jesse y cols.	Reporte de caso	90%
2009	Rossetti y cols.	Reporte de caso	83.33%
2011	De Pont y cols.	Reporte de caso	76.67%
2014	Bennetta y cols.	Reporte de caso	73.33%
2015	Guo-Ping Ren y cols.	Reporte de caso	86.67%
2011	Rittenberg y cols.	Estudio de cohorte	65.68%
2012	Ram Mania y cols.	Estudio de cohorte	67.15%
2017	Legriel y cols.	Ensayo clínico	73.16%
TOTAL			77.00%

Tabla 21: Integración análisis de consistencia interna

6.1.1 SUBGRUPO REPORTES Y SERIES DE CASO

Dentro de las 5 publicaciones analizadas que contaron con el diseño de reporte/serie de caso, se encontró un promedio de 24/27 puntos en la valoración CARE, el cual corresponde a un cumplimiento del 82% de las indicaciones sugeridas por dicha iniciativa. Los puntos de mayor criticidad fueron la pregunta 1: “la palabra informe de caso debe aparecer”, la cual hace referencia a la identificación del estudio como reporte/serie de casos. Al

respecto el 40% (2/5) de las publicaciones cumplió con dicho requerimiento, llama la atención la presencia de reportes de caso asociados a revisión de la literatura en donde dicha combinación generó el desplazamiento de esta característica, empero, la naturaleza de los 5 artículos fue consistente en su diseño metodológico real respecto al aparente.

Como segundo elemento crítico se encuentra la comunicación del paciente respecto a su experiencia, dentro de este ítem el 100% de los estudios no contó con la opinión de los pacientes respecto a la intervención realizada, no obstante debido a la condición crítica de los pacientes dicho elemento no es posible evaluarlo en las publicaciones seleccionadas.

Finalmente, el ítem referente al consentimiento informado solamente se encontró de forma explícita en el 20% de las publicaciones (1/5), debido a la condición crítica de los pacientes reportados es probable que no pudieran firmar el consentimiento informado, sin embargo corresponde a un elemento crítico a considerar en las publicaciones analizadas.

Fundamentado en los elementos expuestos se puede considerar un puntaje corregido de 26.2/27 que representa cumplimiento del 87.33% de los elementos sugeridos por la colaboración CARE, no obstante, la ausencia de reporte consentimiento informado por parte del paciente o los familiares corresponde a una forma de violación al principio de Autonomía en población vulnerable.

6.1.2 SUBGRUPO ESTUDIOS DE COHORTE

Respecto a los diseños metodológicos de las dos publicaciones seleccionadas por tratarse de cohortes descriptivas no se encontraron patrones de comparación contra grupos de cohorte de control hecho que limita la posibilidad de generalizar los resultados, de igual forma los resultados evidenciaron ausencia en la selección de cohorte de no expuestos situación que podría sobreestimar los resultados encontrados por los autores.

Respecto a lo reportado por Ram Mani y colaboradores, es importante considerar la naturaleza retrospectiva del análisis el cual puede incluir limitantes metodológicas a considerar debido a la variabilidad en el registro de los datos por la fuente primaria, hecho que a su vez implica sesgos dentro de la publicación. Los elementos expresados anteriormente se esquematizan a través del gráfico propuesto por la escala de Newcastle-Ottawa.

CUADRO RESUMEN RESULTADOS ESCALA NOS (NEWCASTLE- OTTAWA)										
Artículo/ Característica	Tipo de estudio Observacional	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD		DESENLACE		
		1	2	3	4	5a	5b	6	7	8
Rittenberg y cols	Cohorte prospectiva	★		★	★			★	★	★
Ram Mania y cols.	Cohorte retrospectiva	★		★	★			★	★	★

Tabla 22: Análisis por escala NOS

Respecto a los resultados de la escala STROBE se encontró un puntaje ponderado para las 2 publicaciones de 22/34 puntos que corresponde al 66.17% de seguimiento en las indicaciones. Dentro del análisis individual Rittenberg y colaboradores contaron con una puntuación de 64.7% y Ram Mani de 67.64%, ambas publicaciones contaron con un patrón de concordancia similar al momento de ser evaluadas, los aspectos de mayor criticidad se esquematizan a continuación:

ELEMENTOS CRÍTICOS EN LA VALORACIÓN POR ESCALA STROBE	
ITEM	DESCRIPCIÓN
ELEMENTOS AUSENTES EN AMBOS ESTUDIOS	
6.B	<i>en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición</i>
12.B	<i>Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones</i>
12.C	<i>Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)</i>
12.D	<i>si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento</i>
12.E	<i>Describa los análisis de sensibilidad</i>
13.B	<i>Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase</i>
13.C	<i>Considere el uso de un diagrama de flujo</i>
14.B	<i>Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés</i>
16.C	<i>Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante</i>
ELEMENTOS AUSENTES EN AL MENOS UNO DE LOS ESTUDIOS	
15	<i>describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo</i>
16.A	<i>Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos</i>
16.B	<i>Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos</i>

Tabla 23: Puntos críticos escala STROBE

Respecto al desarrollo de estudios apareados debido a la naturaleza original de la publicación no se generaron parejas para la valoración de los casos, la ausencia del reporte de datos ausentes al igual que las pérdidas junto al análisis de factores de interacción y confusión son elementos críticos al momento de evaluar la consistencia interna de ambos estudios de cohorte.

Respecto a los elementos presentes en al menos una de las publicaciones analizadas se debe considerar la orientación en la recolección de los datos puesto que las recolecciones retrospectivas presentan mayor facilidad al momento de caracterizar los datos, la ausencia de estimaciones crudas y los ajustes por factores de confusión genera limitaciones al momento de generalizar los resultados.

6.1.3 SUBGRUPO ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

Dentro del subgrupo de ensayos clínicos controlados solamente se encontró un estudio publicado por Legriel y colaboradores en el marco del grupo HYBERNATUS, en el cual se buscó comparar el manejo de los pacientes en status convulsivo refractario con la intervención hipotermia terapéutica asociada a manejo estándar contra manejo estándar sin inducción de hipotermia terapéutica. Dentro de la publicación se evaluaron 268 pacientes, 138 pacientes en el grupo de intervención y 130 pacientes dentro del grupo control; en los resultados encontrados por los investigadores no se encontró superioridad entre el uso de hipotermia terapéutica asociada al cuidado estándar al compararlo contra cuidado estándar solo, no obstante los eventos adversos fueron superiores en el grupo intervención. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los desenlaces mortalidad y funcionalidad a 90 días pos intervención.

En relación a los aspectos de tipo metodológico, el ensayo clínico realizado por Legriel y colaboradores obtuvo una puntuación en la escala CONSORT de 89.189% que corresponde a 33/37 elementos presentes dentro de la publicación, los puntos críticos encontrados al evaluar la publicación fueron:

ELEMENTOS AUSENTES EN LA VALORACIÓN POR ESCALA CONSORT	
ITEM	DESCRIPCIÓN
1.a	<i>Identificado como ensayo clínico aleatorizado</i>
3.b	<i>Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación</i>
6.b	<i>Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)</i>

11.a	<i>Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo.</i>
------	--

Tabla 24: Puntos crítico escala CONSORT

Frente al primer elemento, el estudio es descrito por los autores como ensayo clínico abierto de grupos paralelos aleatorizado indicando un diseño metodológico diferente respecto al diseño general de la escala (ensayos clínicos controlados aleatorizados), no obstante de acuerdo a la intervención realizada, aleatorizar por completo ambos grupos no es posible, por tal motivo al ajustar el numeral 1.a se encontró que cumple con la condición de aleatorización.

Los numerales 3.b y 6.b presentan una interpretación inversa por tal motivo su ausencia representa cumplimiento de lo indicado, de igual forma permiten evaluar consistencia del diseño metodológico original hecho que permite aproximar una adecuada consistencia interna. Finalmente, el numeral 11.a valora la condición de cegamiento en las intervenciones realizadas, situación que por el tipo de intervención realizada no es posible por tal motivo lo que puntúa como ausente. Tras analizar en detalle los elementos ausentes se puede estimar un puntaje ajustado de 36/37 ítems que corresponde al 97.29%.

De acuerdo a la escala JADAD la publicación del grupo HYEBERNATUS presentó un puntaje de 57.14% con 4/7 condiciones satisfechas, los numerales ausentes correspondieron a la evaluación del cegamiento, hecho que no es posible de realizar debido a la naturaleza de la intervención realizada; respecto a los resultados de la escala JADAD al ajustarlos en función del cegamiento se obtiene un puntaje de 100%.

6.2 ANÁLISIS DE SESGOS

El total de las publicaciones presentó alto riesgo de sesgo en las preguntas que valoraron el ocultamiento de la intervención al igual que el cegamiento de participantes y evaluadores, el 12,5% de las publicaciones contó con información que orientara hacia el proceso de aleatorización (Legriel y colaboradores), el 37,5% de las publicaciones contó con bajo riesgo en la presentación de resultados incompletos y el 50% en la notificación de resultados incompletos, no obstante dichos resultados pueden encontrarse subestimados debido a la naturaleza compleja de la intervención evaluada en la cual se pueden pasar por alto comorbilidades de importancia, al respecto destaca la intervención de Guo Ping Ren y colaboradores en la cual los 6 pacientes reportados contaron con una caracterización completa generando un subgrupo de pacientes con características clínicas diferentes (encefalitis infecciosas) respecto al grupo general de pacientes valorados.

En cuanto a los estudios de cohortes es necesario considerar como primer aspecto importante la diferencia respecto a los tiempos de recolección de los datos, la publicación realizada por Ram Mani y colaboradores al tratarse de una cohorte retrospectiva cuenta con un alto riesgo de sesgo al momento de la recolección de la información debido a que se desconoce la forma como los datos fueron recolectados, hecho que desvía el reporte de los resultados hacia la valoración de riesgo poco claro.

En el subgrupo que corresponde a ensayos clínicos la publicación realizada por Legriel y colaboradores presentó un perfil de sesgos favorable respecto a las demás publicaciones, hecho que se vio favorecido por la explicación sistemática de los métodos utilizados para el grupo de intervención como para el grupo control, los elementos de cegamiento y ocultamiento de la intervención cursan con alto riesgo debido a la imposibilidad de cegar y ocultar el grupo de intervención respecto al grupo control.

ANÁLISIS DE SESGOS PUBLICACIONES SELECCIONADAS							
Publicación/ Ítem	1	2	3	4	5	6	7
Reportes y series de caso							
<i>Jesse y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Rossetti y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>De Pont y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Bennetta y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Guo-Ping Ren y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
Estudios de Cohorte							
<i>Rittenberg y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Ram Mania y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●
Ensayos Clínicos							
<i>Legriel y cols.</i>	●	●	●	●	●	●	●

Leyenda: 1. Generación de la secuencia 2. Ocultamiento de la asignación 3. Cegamiento de los participantes y del personal 4. Cegamiento de los evaluadores del resultado 5. Datos de resultados Incompletos 6. Notificación selectiva de los resultados 7. Otras fuentes de sesgo

Tabla 25: Cuadro integración Sesgos

6.3 RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES

De las ocho publicaciones seleccionadas para analizar, se encontraron patrones de heterogeneidad en las intervenciones realizadas, no obstante hubo concordancia en el método de inducción de hipotermia terapéutica a través de enfriamiento con líquidos parenterales fríos a 4 grados centígrados con una temperatura objetivo entre 32-34 grados, 7/8 publicaciones (87.5%) no contaron con un grupo control para establecer comparaciones. 6/8 publicaciones (75%), se enfocaron en el manejo de pacientes con status convulsivo refractario e hipotermia terapéutica. En el 25% de las publicaciones analizadas los pacientes se enmarcaron en el contexto de RSE secundario a arresto cardíaco, hecho que los ubica como un subgrupo diferente dentro de los desenlaces clínicos.

Respecto a las características sociodemográficas de la población analizada, se contó con un total de 324 pacientes analizados de los cuales 260 fueron hombres (80.24%) y 294 (90.74%) correspondieron al grupo de intervención, los 130 pacientes reportados como grupo control correspondieron a la investigación realizada por Legriel y colaboradores, la edad promedio de la población analizada fue de 46.5 años con un rango de edad predominante entre 45-60 años.

Frente a las características clínicas de los pacientes analizados, se encontró el siguiente patrón de elementos desencadenantes y comorbilidades, llama la atención que el 92.99% de los pacientes reportados presentaron como elemento desencadenante episodios de tipo cardiovascular caracterizados como arresto cardíaco. Dentro del subgrupo de infección se reportaron 6 pacientes con diagnóstico de encefalitis de presunto origen viral, dentro de la categoría de medicamentos correspondió a fallo en la toma de los fármacos antiepilépticos.

FRECUENCIAS DE LOS DESENCADENANTES REPORTADOS EN LOS ESTUDIOS ANALIZADOS			
INTERVENCIÓN	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
<i>No reportado</i>	5	5/157	3.1%
<i>Cardiovascular</i>	146	146/157	92.99%

<i>Alteración electrolitos</i>	3	3/157	1.9%
<i>Infeción</i>	2	2/157	1.2%
<i>Medicamentos</i>	1	1/157	0.6%
TOTAL	157	157/157	100%

Tabla 26: Factores desencadenantes

Dentro de las comorbilidades reportadas no se encontraron factores de riesgo cardiovascular en la población analizada, la comorbilidad con mayor frecuencia correspondió a los trastornos epilépticos de base, respecto al reporte de neuroinfección, Bennet y colaboradores reportaron un paciente con diagnóstico de base de epilepsia parcial compleja secundaria a encefalitis y encefalomalacia como agente causal en la infancia del paciente. En el subgrupo de comorbilidades caracterizadas como otras, correspondieron a 2 casos de encefalopatía hepática secundarias a consumo excesivo de alcohol y cirrosis, de igual forma 2 casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por abuso de tabaco, uno de ellos sobrepuesto a la enfermedad hepática, 6 pacientes reportados por Rossetti correspondieron a casos de arresto cardíaco, 3 de ellos reportados dentro del brazo retrospectivo de la publicación.

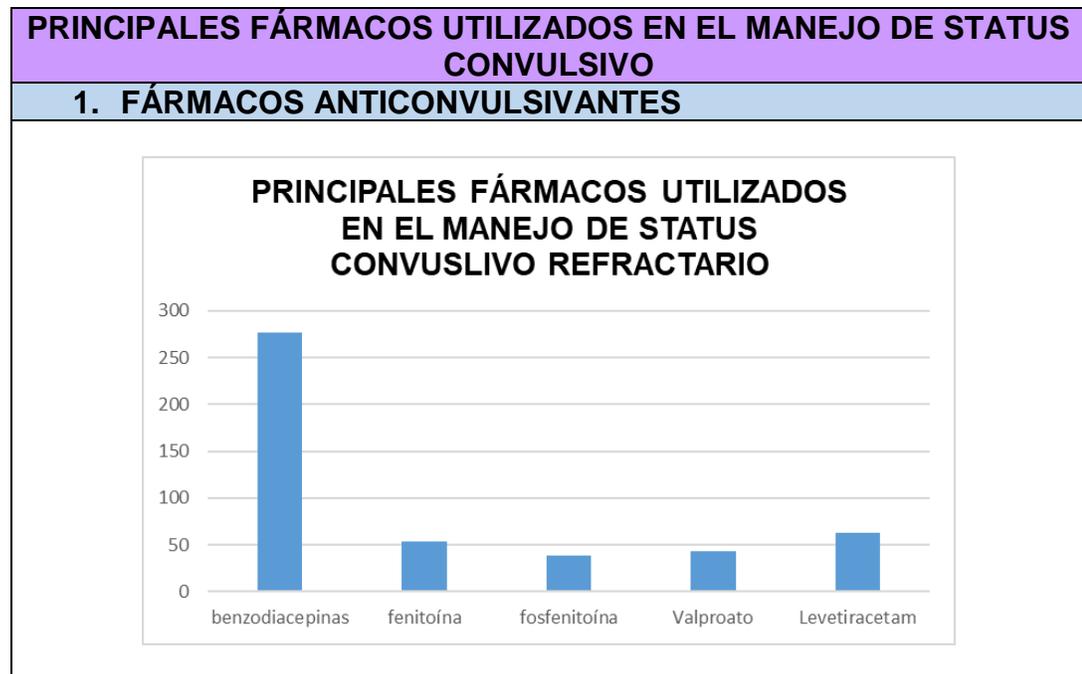
FRECUENCIAS DE COMORBILIDADES REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS ANALIZADOS			
INTERVENCIÓN	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
<i>Ninguno</i>	107	107/249	42.97%
<i>Epilepsia</i>	131	131/249	52.61%
<i>Neuroinfección</i>	1	1/249	0.4%
<i>Otras no discriminadas</i>	10	10/249	4%
TOTAL	249	249/249	100%

Tabla 27: Cuadro de Comorbilidades reportadas

Los fármacos anticonvulsivantes empleados con mayor frecuencia se encuentran reportados en el cuadro 27, dentro de las publicaciones que correspondieron al diseño de cohortes se encontraron formulaciones adicionales asociadas al manejo de pacientes con diagnóstico de arresto cardíaco, Ram Mani y colaboradores dentro de su publicación incluyeron el protocolo de sedación para los pacientes analizados, los autores registraron manejo sedativo con propofol asociado a fentanil, lorazepam o midazolam junto a bloqueo neuromuscular y fármacos de sostenimiento que fueron administrados a consideración del médico tratante. Por su parte Rittemberg a través de un estudio de cohorte prospectivo caracterizó la prevalencia de NCSE en una cohorte de pacientes que padecieron arresto cardíaco, dentro

de este subgrupo los medicamentos utilizados con mayor frecuencia fueron propofol y midazolam dentro del protocolo de sedación asociado a bloqueo neuromuscular en fase de inducción, los autores no reportan fármacos diferentes dentro de la metodología de la publicación.

Legriel y colaboradores a través del estudio HYBERNATUS reportaron como protocolo de sedación para grupo de intervención y control, manejo con base en propofol en infusión a dosis de 1-2 mg/ kg a razón de 2-5 mg/kg/hora asociado a bloqueo neuromuscular realizado con cisatracurio a dosis de 0.15 mg/kg asociado a paso de bolos de propofol (2 mg/kg de carga, seguidos por infusión de 1mg/kg hasta 5mg/kg como tope) ante la persistencia de actividad convulsiva en el monitoreo electroencefalográfico asociado a monitorización cada 8 horas para valorar desarrollo de síndrome PRIS (síndrome por infusión propofol), se hizo uso de otros fármacos anticonvulsivantes de acuerdo a juicio del médico tratante.



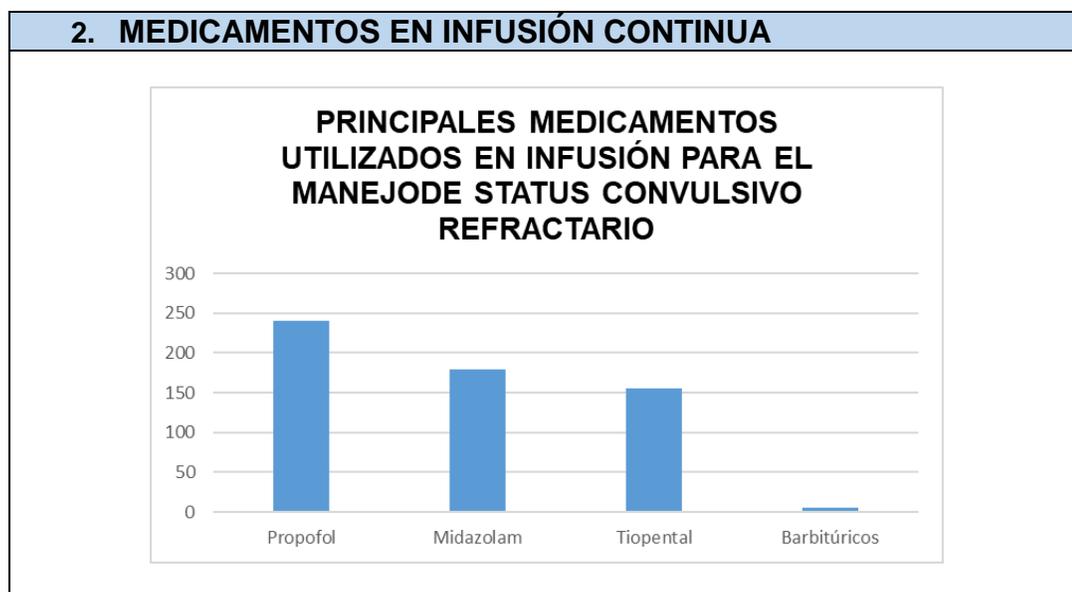


Tabla 28: Cuadro integración Medicamentos

6.3.1 INTEGRACIÓN DE INTERVENCIONES

Pese a la heterogeneidad en los diseños metodológicos valorados, los estudios analizados coincidieron en los aspectos generales para la inducción de hipotermia en los pacientes con cuadro de RSE, los datos reportados por Legriél y colaboradores al igual que Rittemberg y colaboradores, esquematizaron con claridad la intervención realizada. Dentro del estudio Hybernatus el grupo de pacientes de intervención se indujo hipotermia con infusión de líquidos fríos parenterales (4 grados), se sostuvo en una temperatura objetivo entre 32-34 grados con bolsas de hielo en ingle y cuello asociado a ventilación laminar fría, la temperatura objetivo se monitorizó a nivel esofágico, dicho protocolo fue similar a lo evidenciado en los reportes de caso, salvo por la ubicación de compresas frías (no descrita en los reportes y series de caso). Por su parte Rittemberg y colaboradores estandarizaron el proceso de enfriamiento haciendo uso de infusión de líquidos fríos (4 grados) a razón de 30 cc/kg asociado a enfriamiento superficial.

FRECUENCIAS DE LAS INTERVENCIONES REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS ANALIZADOS			
INTERVENCIÓN	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
Líquidos parenterales fríos	282	282/885	31.86%
Frazada enfriadora	281	281/885	31.75%
Compresas frías	177	177/885	20%
Ventilación laminar	138	138/885	15.59%

Líquidos fríos en cámara gástrica	0	0/885	0%
Líquidos fríos intraperitoneales	0	0/885	0%
Otras intervenciones	7	7/885	0.79%
TOTAL	885	885/885	100%

Tabla 29: Cuadro de integración de Intervenciones

En el 100% de las publicaciones analizadas, las intervenciones realizadas para garantizar el enfriamiento de los pacientes fueron manejo combinado, no se encontraron publicaciones que utilizaran la modalidad de líquidos fríos en cámara gástrica o a nivel intraperitoneal.

6.3.2 INTEGRACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

De las 8 publicaciones analizadas, en 7 se encontró reporte de eventos adversos, dentro de los resultados publicados por Guo Ping Ren y su equipo de trabajo destacó la presencia de hipotensión como evento adverso con mayor frecuencia (5 casos), seguido de la aparición de infecciones (3 casos). Al respecto los autores reportaron que las complicaciones no fueron serias y que fueron manejadas de forma satisfactoria.

Legriell y colaboradores concluyeron que al comparar la intervención hipotermia terapéutica asociada a cuidado estándar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.43$), no obstante en el grupo de intervención se reportaron mayor cantidad de eventos adversos, 85% comparado respecto al grupo control en el que se reportó el 77% de los pacientes. La complicación reportada con mayor frecuencia fue la Neumonía (55% en el grupo de intervención, 45% en el grupo control), los autores no reportaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes a 90 días.

Dentro de los eventos adversos integrados el de mayor carga fue la infección, al respecto los pacientes tratados, todos contaron con ventilación mecánica como medidas de soporte asociadas.

FRECUENCIAS DE LOS EVENTOS ADVERSOS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS ANALIZADOS			
EVENTO ADVERSO GRUPO INTERVENCIÓN	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
<i>Ninguno</i>	1	1/231	0.4%
<i>Deceso</i>	2	2/231	0.8%
<i>Infección</i>	75	75/231	32.46%

<i>Arritmias</i>	2	2/231	0.8%
<i>Hipotensión</i>	5	5/231	2.1%
<i>Coagulopatía</i>	1	1/231	0.4%
<i>Otras</i>	6	6/231	2.5%
<i>No reportado</i>	139	139/231	60.17%
TOTAL	231	231/231	100%

Tabla 30: Cuadro integración eventos adversos

Debido a la heterogeneidad en las publicaciones analizadas, no se encontró un patrón de reporte de eventos adversos uniforme por parte de todos los autores, los efectos adversos con mayor carga de la enfermedad fueron las derivadas por las infecciones, el 60.17% de las publicaciones analizadas no reportaron eventos adversos. Dentro del grupo control la reacción adversa reportada fueron infecciones con una frecuencia de 55 eventos derivados del artículo publicado por Legriel y colaboradores.

6.3.3 ANÁLISIS DE DESENLACES

La mayoría de los datos agrupados en el desenlace clínico supervivencia se encontraron a los cero (0) meses del evento, no se reportaron datos sobre supervivencia a 12 meses del evento de interés. Los datos reportados no son suficientes para establecer una tendencia estadísticamente significativa.

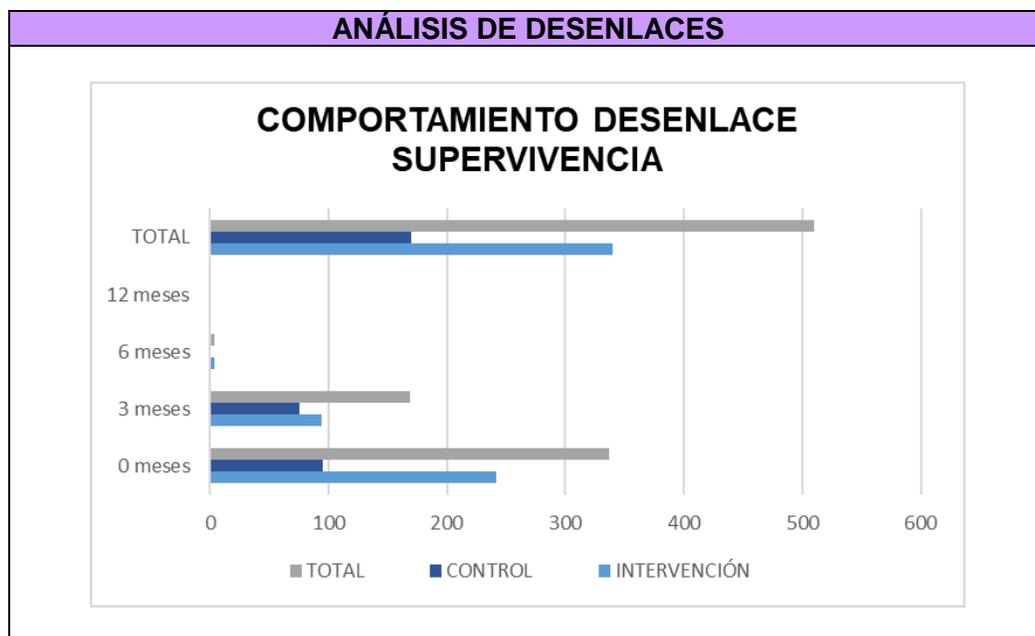


Tabla 31: Desenlace supervivencia

Dentro de los reportes de supervivencia, el 50% de las publicaciones reportaron algún grado de seguimiento a los pacientes, destacan las publicaciones de Legriel y colaboradores y Rossetti y colaboradores quienes evaluaron los eventos mejoría en la calidad de vida a los 90 días y supervivencia como desenlaces primarios. Legriel y colaboradores valoraron igualmente supervivencia como evento secundario, ambas publicaciones contaron con un proceso de seguimiento claro respecto al tiempo.

Rossetti y colaboradores realizaron una serie de casos con seguimiento a 6 pacientes en la cual reportaron mejoría de la condición general al momento del egreso y una supervivencia de 5/6 de los pacientes (83.3%) a los 6 meses, no obstante, por la naturaleza del estudio realizado no reportaron significancia estadística en las observaciones realizadas.

Legriel y colaboradores dentro del reporte de resultados indicaron mortalidad en UCI de 13 pacientes dentro del grupo intervención y 15 pacientes dentro del grupo control (9% comparado contra 12%) con un OR que favorece la intervención con un valor de 0.83 IC 95% (0.38-1.82) con un valor de $P=0.64$. Respecto a la mortalidad Hospitalaria se conservó un patrón similar al reportado en la mortalidad en UCI: intervención 17 decesos (12%) comparado con 20 (15%) en el grupo control para un OR de 0.81 (0.40-1.64) $P=0.55$; dentro de la valoración en la mortalidad a 90 días se reportó un total de fallecimientos en el grupo de intervención de 18 (13%) pacientes contrastado con 20 (15%) en el grupo control OR 0.86 (0.43-1.72) $P=0.67$, datos que apuntan a favorecer la intervención hipotermia terapéutica asociada a manejo convencional sin embargo con ausencia de significancia estadística.

Frente al orden y sistematización en la valoración de desenlaces las publicaciones que contaron con los mecanismos de medición más precisos fueron Rossetti y colaboradores y Legriel y colaboradores. Dentro de lo reportado por el grupo de Rossetti se utilizó la escala CPC (Glasgow-Pittsburgh Cerebral performance categories), a través de la cual cuantificaron la mejoría de 4/6 (66.67%) de los pacientes reportados. Legriel y colaboradores sistematizaron los desenlaces a través de la escala de Glasgow para desenlaces a través del cual cuantificaron un comportamiento satisfactorio (5 puntos) en 67/138 pacientes (49%), en el grupo de intervención y 56/130 pacientes (43%) en el grupo control, con un OR ajustado de 1.22; IC 95% (0.75 - 1.99) no obstante el valor de $P(0.43)$ no reportó significancia estadística.

Dentro del subgrupo de estudios de cohortes Rittenberg y colaboradores cuantificaron los desenlaces a través de la escala CPC (cerebral performance category) junto a la escala MRS (Modified Ranking Scale) encontrando 12/101 pacientes (11.88%) con la patología objetivo (NCSE), sin embargo, los datos no fueron suficientes para caracterizar este subgrupo a través de las escalas propuestas respecto al total de población con el evento objetivo (RSE). Se presentó un puntaje CPC < 2 en el 2% de los pacientes observados, a través de la escala MRS (rango de 1-3 puntos) se encontraron desenlaces favorables en el 6% de los pacientes analizados.

Ram Mani y colaboradores coincidieron en el uso de la escala CPC como elemento cuantificador de los desenlaces observados en su estudio de cohorte retrospectiva a través del cual encontraron 12/41 pacientes (32%) con puntaje CPC menor a 2, indicativo de un resultado favorable.

A pesar de los patrones de sistematización en los desenlaces realizados por los autores, la heterogeneidad en los diseños metodológicos evaluados no permite establecer un proceso de integración adecuado respecto al riesgo de factores de interacción y sesgos que entrañan los métodos de integración convencionales.

6.4 ANÁLISIS DE HETEROGENEIDAD:

Debido a la heterogeneidad en los diseños metodológicos y a la ausencia de grupos control en 7/8 publicaciones (87.5%) no es posible el desarrollar métodos estadísticos integrativos cuantitativos tomando la totalidad de las publicaciones.

Respecto al subgrupo de estudios de cohorte debido a la presencia de la escala CPC como mecanismo de unificación, es posible unificar los desenlaces de ambos estudios, no obstante, el riesgo de sobreestimar los efectos derivados de la ausencia de grupo control y la heterogeneidad en la recolección de la muestra (retrospectiva y prospectiva) limitan la viabilidad de los mecanismos de integración por diagrama de árbol, situación que impide el desarrollo de metaanálisis clásico o metaanálisis en red.

6.5 CUADRO DE INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS

CUADRO DE INTEGRACIÓN PUBLICACIONES ANALIZADAS									
AÑO	AUTOR	TITULO	REVISTA	NPI*	INTERVENCIÓN	NPC**	CONTROL	DESENLACES	CONSISTENCIA INTERNA
ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS									
2017	Legriel y colaboradores (Grupo HYBERNATUS)	Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus	New England journal of medicine	138	<p>Hipotermia terapéutica asociada a cuidado standard en pacientes con RSE vs cuidado standard en pacientes con RSE.</p> <p>Se indujo hipotermia con infusión de líquidos fríos parenterales (4 grados) se sostuvo en una temperatura objetivo entre 32-34 grados con bolsas de hielo en ingle y cuello asociado a ventilación laminar fría, se monitorizó la temperatura a nivel esofágico.</p> <p>El protocolo de sedación se realizó con propofol asociado a bloqueante neuromuscular.</p>	130	<p>Manejo estándar con fármacos antiepilépticos e infusión de anestésicos.</p> <p>El protocolo de sedación fue igual en ambos grupos.</p>	<p>Al comparar la Hipotermia terapéutica asociada al cuidado standard no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, no obstante, en el grupo de HT se reportaron mayor cantidad de eventos adversos, no hubo diferencias en la supervivencia. Grupo de intervención: 67/138pacientes (GCS 5) 49% Grupo control : 56/130 pacientes 43% [odds ratio, 1.22; 95% [CI], 0.75 to 1.99; P = 0.43] No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en las mortalidades.</p>	Adecuado diseño metodológico.
ESTUDIOS DE COHORTE									
2011	Rittenberger y colaboradores	Frequency and Timing of Non convulsive Status Epilepticus in Comatose Post-Cardiac Arrest Subjects Treated with Hypothermia	Neurocritical care society	101	Caracterización de los eventos no convulsivos en los pacientes con arresto cardíaco manejados con Hipotermia terapéutica.	0	No se reporta grupo control	29/30(97%) de los pacientes sobrevivió la intervención, la temperatura objetivo fue de 33.9 grados; 12 pacientes (12%) cursó con NCSE de	Estudio en una sola institución; la metodología es adecuada desde el punto de vista del seguimiento y la estandarización.

								los cuales 3/12(25%) se registró el evento en el principio del monitoreo EEG, en 4/12 pacientes el monitoreo reportó NCSE pasadas 8 horas y 1 de los 12 pacientes sobrevivió en estado vegetativo. La presencia de NCSE es un marcador de mal pronóstico en pacientes con cuadro de arresto cardíaco.	
2012	Ram Mani y colaboradores	The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia	Resuscitation	38	Seguimiento pacientes con arresto cardíaco tratados con HT y en monitoreo electroencefalográfico continuo; descripción de mortalidad	0	No hubo pacientes de control	9/38 (23%) de los pacientes evaluados presentó actividad convulsiva; 5/9(56%) presentó convulsiones previas al proceso de recalentamiento, 7/9(78%) presentó SE. 17/38 (45%) presentaron actividad convulsiva 24 horas después del arresto cardíaco. 16/17 (94%) de los pacientes que presentaron actividad convulsiva presentó un pronóstico desfavorable en el desenlace de mortalidad (Cerebral Performance Category scale 3–5; p = 0.002) al igual que 9/9 (100%) de los	Limitaciones propias del diseño metodológico, el registro de datos retrospectivo puede estar viciado, hubo subestimación de los eventos por exclusión "arbitraria" de 3 pacientes que no pudieron ser caracterizados.

								pacientes que debutaron presentando actividad convulsiva (p = 0.034)	
SERIES Y REPORTE DE CASO									
2008	Jesse J. Corry.	Hypothermia for Refractory Status Epilepticus	Neurocritical care society	4	Hipotermia terapéutica	0	No hubo pacientes de control	Control de las convulsiones 4/4 Supervivencia ¾; el paciente que fallece lo hace por complicaciones de la gastrostomía (infección secundaria a un absceso de pared abdominal) no por causas neurológicas	Alto riesgo de sesgos, consistencia interna superior a 90%. ¾ de los pacientes presentaron como comorbilidades asociadas la presencia de patología hepática secundaria al consumo excesivo de alcohol, uno de ellos cursó con encefalopatía hepática; 1 de los pacientes curso con el cuadro de RSE en el contexto de una insuficiencia renal aguda 2 pacientes desarrollaron encefalitis
2009	Rossetti	Predictors of awakening from post anoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia	Neurology	6	Identificar predictores favorables en pacientes con cuadro de RSE post anóxico. Todos los pacientes fueron manejados con Hipotermia terapéutica siguiendo protocolos institucionales con una temperatura objetivo de 33 grados sostenida durante 24 horas; se manejó el protocolo con midazolam, fentanil y vecuronio para evitar los escalofríos. Se evaluó la respuesta con la escala CPC: 1.minimo 2. Moderado	0	No hubo grupo control	1/6 de los pacientes fallecieron 4/5 pacientes sobrevivieron a los 6 meses 4/6 pacientes tuvo un puntaje CPC favorable (< 2) Preservación de los reflejos cerebrales en los 6 pacientes.	El total de pacientes analizados no es suficiente para establecer recomendaciones globales para el tratamiento, tampoco se puede considerar que los pacientes con NCSE tengan mejor pronóstico respecto a los pacientes con MSE pese a un valor de p estadísticamente significativo pues dicho resultado se puede sobreestimar (esta distorsionado)

					3.compromiso severo 4.estado vegetativo/coma 5. muerte				
2011	de Pont	Recovery from near drowning and post anoxic status epilepticus with controlled hypothermia	The Netherlands journal of medicine	1	Hipotermia terapéutica	0	No hubo pacientes de control	El paciente recupero funcionalidad posterior al cese de las convulsiones.	Caso registrado en un buzo adulto el cual se encuentra en estado de paro. Alto riesgo de sesgo, no hubo monitorización por electroencefalograma
2014	Bennett	Therapeutic hypothermia for status epilepticus: A report, historical perspective, and review	Clinical Neurology and Neurosurgery	1	Hipotermia terapéutica	0	No hubo pacientes de control	Favorece el uso de hipotermia terapéutica asociada a terapia anticonvulsivante-	Alto riesgo de sesgos por el diseño metodológico. Ausencia de datos sociodemográficos como sexo, edad, talla peso. Paciente con antecedentes de FA, epilepsia post encefalitis por sarampión y encefalomalacia.
2015	Guo-Ping Ren	Early Hypothermia for Refractory Status Epilepticus	Chinese Medical Journal	5	Hipotermia terapéutica temprana asociado a manejo con anticonvulsivantes en infusión (anestésicos) en el contexto de pacientes con encefalitis	0	No hubo pacientes de control	Favorece el uso de hipotermia terapéutica temprana, supervivencia al final de la intervención del (5/5)100%; a los 3 meses 4/5(80%) 2/5 pacientes resolvieron el evento agudo con HT; los 3/5restantes presentaron una disminución considerable del evento crítico	Alto riesgo de sesgos por el diseño metodológico. Reportaron de forma satisfactoria los elementos bioéticos de la publicación Serie de casos realizada de forma semisistemática.

Tabla 32: Cuadro de integración de los resultados *NPI: número de pacientes en el grupo de intervención; ** NPC: número de pacientes en el grupo control

7. DISCUSIÓN

Con la presente investigación se buscó evaluar la indicación de la hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017, no obstante pese al desarrollo completo del protocolo de investigación, no se contó con información suficiente para generar un análisis completo sobre la indicación de hipotermia terapéutica en los casos de status convulsivo refractario y supra refractario. Al respecto Zeiler y colaboradores a través de una revisión sistemática de la literatura, integraron el papel de la hipotermia terapéutica en el manejo de pacientes con status convulsivo refractario, dentro de los resultados analizados la totalidad de los estudios fueron reportes de caso ante lo cual los autores elaboraron una recomendación de hipotermia terapéutica OXFORD 4 GRADE D, no obstante dentro de la publicación se encontraron importantes elementos limitantes al momento de metaanalizar la información como la marcada heterogeneidad de las publicaciones, al igual que la presencia de ensayos pequeños en los reportes. Dentro de los estudios integrados no se reportó la totalidad de elementos utilizados en el proceso de enfriamiento. La revisión no presentó análisis de sesgos sin embargo figura como el único referente publicado por el momento (58).

Respecto al objetivo específico que apuntó a jerarquizar las principales intervenciones realizadas para obtener hipotermia terapéutica en los pacientes con status convulsivo refractario, los resultados encontrados fueron concordantes con lo reportado en la literatura mundial de acuerdo a lo reportado por Zeiler y colaboradores(58), de igual forma a nivel mundial Holzer y colaboradores a través de una revisión sistemática de la literatura realizada con el grupo Cochrane buscó establecer la indicación de hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección en el manejo pre hospitalario de pacientes con arresto cardíaco, encontrando 7 publicaciones entre ensayos clínicos controlados y ensayos clínicos abiertos. No se realizó metaanálisis debido a la marcada heterogeneidad de las publicaciones. Dentro del análisis de sesgos, no se contó con la valoración de cegamiento debido a la naturaleza de las intervenciones realizadas. Respecto a la pregunta PICO, no se encontró evidencia que soportara la ventaja de la aplicación de hipotermia terapéutica pre hospitalario respecto a la intervención hospitalaria, al comparar los resultados con otras revisiones sistemáticas similares se encontraron patrones de concordancia entre los resultados. Los diagramas de árbol no mostraron evidencia concluyente para ninguna de las 2 estrategias, dentro de los resultados existe una leve tendencia favorece la hipotermia pre hospitalaria (4 estudios a favor para 2 en contra), no obstante la población de los estudios que favorecen la intervención no es lo bastante grande como para considerarse significativa (46).

De igual forma Holzer y colaboradores a través de un segunda revisión sistemática evaluaron el papel de la hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección en pacientes en estado de pos resucitación para lo cual seleccionaron 6 ensayo clínicos controlados (ECC) con un total de 1412 participantes, el grupo de intervención incluyó 437 pacientes en quienes se comparó métodos convencionales de enfriamiento contra no enfriamiento, se evaluó el desenlace prevención del daño neurológico encontrando un RR de 1.94, IC 95% (1.18 - 3.21), favorable para las estrategias de hipotermia. Respecto al desenlace mortalidad, se encontró un descenso del 30% en el grupo de intervención respecto al grupo control RR 1.32, 95% IC (1.10 - 1.65). La calidad de la evidencia analizada fue de baja a moderada, el 50% de las publicaciones contó con un perfil de sesgos con bajo riesgo. Frente a los eventos adversos se reportó el desarrollo de neumonía RR 1.15, 95% IC (1.02 - 1.30) y de hipokalemia RR 1.38, 95% IC (1.03 - 1.84); respecto al proceso de enfriamiento usando hemodiafiltración, no evidenció resultados estadísticamente significativos RR 0.71, 95% IC (0.32 - 1.54). No obstante, pese al adecuado desarrollo metodológico las publicaciones de base presentan heterogeneidad en sus desarrollos en parte, según indican los autores debido a la ausencia de un protocolo claro de manejo para los pacientes sometidos a hipotermia terapéutica. Llama la atención que el desenlace que evalúa técnica de enfriamiento contra manejo estándar es significativo, no obstante los análisis por subgrupo no corresponden a este resultado (47).

La información disponible sobre el manejo de hipotermia con líquidos fríos intragástricos se encontró agrupada entre los años 1964-1965, encontrando la mayoría de artículos no disponibles o desarrollados en modelos animales. Al respecto, una publicación realizada por Melnyk y colaboradores sometió a hipotermia vía intragástrica a 65 canes encontrando como principales complicaciones la dificultad para obtener la temperatura objetivo (temperaturas subcero) sistémica no peligrosa, el aumento en el riesgo de úlceras gástricas y fístulas, al igual que dificultades posteriores en la producción de jugo gástrico, los autores concluyen una gran variabilidad en la obtención de resultados favorables (59).

Respecto al proceso de hipotermia con líquidos fríos intraperitoneales, Feng Xiao y colaboradores a través de una publicación experimental aplicaron hipotermia vía intraperitoneal en 24 perros con cuadro de arresto cardíaco inducido encontrando una velocidad de enfriamiento superior tras el enfriamiento de la cavidad peritoneal respecto al mecanismo convencional (0.3 grados/minuto comparado contra 0.1 grados/minuto), los autores no reportaron alteraciones en la funcionalidad de los animales en valoraciones posteriores a la intervención, la investigación concluyó la necesidad de realizar futuras investigaciones en seres humanos(60).

Al Ponderar los efectos adversos derivados de la hipotermia terapéutica y las intervenciones convencionales, se encontró una frecuencia relativa aumentada de

eventos de tipo infeccioso al igual que hipotensivos, no obstante el reporte heterogéneo en las publicaciones no permitió establecer una tendencia clara frente a dichos eventos como para poder resumirla en una recomendación clínica concreta. Debido a la naturaleza crítica de los pacientes manejados en las 8 publicaciones, no se pueden descartar factores de interacción asociados al desarrollo de infección como la ventilación mecánica invasiva (61)(62) al igual que los accesos centrales presentes en esta población (63). No obstante, hasta el momento el principal referente para considerar eventos adversos por su calidad metodológica corresponde a lo reportado por Legriel y colaboradores.

De acuerdo a los datos reportados por las 8 publicaciones no fue posible comparar los desenlaces en supervivencia a corto, mediano y largo plazo, debido a la ausencia de un patrón uniforme en el reporte del desenlace supervivencia, al respecto se encontraron distintas iniciativas por parte de los autores para el reporte de supervivencia al igual que la sistematización de desenlaces con la escala CPC, no obstante Rittenberg y colaboradores a través de un estudio retrospectivo caracterizaron la concordancia entre la escala CPC y la escala MRS encontrando una alta concordancia (Kappa 0.89 $p= 0.001$) para valorar pacientes en situación de arresto cardíaco (64), desenlace que se encuentra en condiciones distintas a los pacientes con RSE y SRSE, motivo por el cual nuevas investigaciones son requeridas para la valoración de los desenlaces de supervivencia y calidad de vida en los pacientes con status convulsivo.

La presente investigación contó con fortalezas: la búsqueda sistemática de publicaciones bajo criterios de inclusión precisos, la búsqueda en más de 2 lenguas mitigó el sesgo de cortesía en función del idioma, la selección de las bases de datos se orientó a enfocar los referentes geográficos de mayor impacto para la región, el análisis detallado de la calidad metodológica y de sesgos permitió ponderar de forma adecuada la consistencia interna de cada publicación y finalmente el análisis por subgrupos delimitó con claridad los patrones de integración que permitieron las publicaciones seleccionadas.

Pese a las fortalezas reportadas en el desarrollo de la revisión sistemática, existen limitaciones que deben ser reportadas. Respecto al diseño metodológico por tratarse de un modelo de integración, la presente revisión sistemática cuenta con los sesgos propios de un estudio observacional al manipular información de fuentes secundarias, no es posible controlar los sesgos intrínsecos a cada publicación, situación que limita la posibilidad de generalizar los presentes resultados. Debido a la escasez de publicaciones de alto nivel respecto al tema, no fue posible el desarrollo de métodos integrativos cuantitativos de información hecho que no permite establecer recomendaciones generales para los pacientes en cuidado crítico.

Respecto al análisis metodológico de las publicaciones, se encontró una publicación realizada por Barbour y colaboradores integrantes de la colaboración Consort en la

cual proponen un análisis detallado utilizando una extensión de la declaración consort diseñada para ensayos clínicos no farmacológicos, en la cual se identificaron las principales limitaciones de la escala Consort general. Con el uso de dicha extensión resulta posible el análisis de ensayos clínicos en los cuales la posibilidad de cegamiento es baja, los puntos esquematizados por los autores en su análisis son concordantes con los análisis reportados en la presente investigación (65).

Frente a la valoración de sesgos realizada se siguieron las recomendaciones indicadas por la estrategia Cochrane en su guía para el desarrollo de revisiones sistemáticas (66), no obstante dicho referente no plantea una solución clara para el manejo de estudios observacionales, al respecto el equipo investigador considera la necesidad de nuevas investigaciones de corte metodológico que apunten hacia una valoración global de sesgos en estudios diferentes a los ensayos clínicos aleatorizados. Dentro de la literatura nacional una publicación realizada por Calvache y colaboradores, evaluó el riesgo de sesgos en los ensayos clínicos controlados publicados en la revista Colombiana de anestesiología a través de un estudio descriptivo de corte trasversal en el cual se analizaron 77 publicaciones que cumplieron los criterios de inclusión, se encontró un patrón ascendente en el número de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) desarrollados desde la década del 80 a 2009, en promedio la mayoría de las publicaciones logro cumplir con 3 - 4 elementos de los 6 numerales de valoración de la estrategia Cochrane para valoración de sesgos en la clasificación de riesgo bajo, no obstante el 29% de los ECAs presentó dificultades en el cumplimiento del dominio 2 (cegamiento de la secuencia de aleatorización). Las ciudades con mayor producción de ensayos clínicos fueron Bogotá y Medellín, los autores comentaron la necesidad de invertir mayor cantidad de recursos económicos para garantizar el desarrollo óptimo de este tipo de investigaciones (67).

Finalmente, debido a la escasez de publicaciones de alta calidad, nuevas investigaciones enfocadas en el manejo seguro de los pacientes sometidos a hipotermia terapéutica son requeridas, por el momento el objetivo general de la presente revisión sistemática no pudo ser alcanzado, nuevas iniciativas son requeridas para generar recomendaciones clínicas de alta calidad.

8. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, el equipo investigador considera realizar las siguientes recomendaciones a la comunidad académica con el fin de generar nuevos conocimientos respecto al manejo de pacientes bajo la condición de status convulsivo refractario y supra refractario:

- *Caracterizar la población atendida en la institución con diagnóstico de status convulsivo refractario y supra refractario.*
- *Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con status convulsivo refractario y supra refractario manejados en la institución.*
- *Elaborar un protocolo de manejo para manejo general de pacientes con RSE y SRSE propio.*
- *Generar asociaciones con otras instituciones en la ciudad de Bogotá DC interesadas en el manejo de la población con factores de riesgo para RSE.*
- *Debido a la alta carga de pacientes con desencadenantes cardiovasculares es preciso el inicio de investigaciones en pacientes con RSE en el contexto de arresto cardíaco como subgrupo de interés en la población colombiana, asociado a un análisis completo de comorbilidades.*

Respecto a las recomendaciones clínicas específicas para el desarrollo de hipotermia terapéutica, el equipo investigador considera continuar con las recomendaciones publicadas en la literatura mundial, para el caso particular de la institución se recomienda:

VALORACIÓN GRADE DE LAS RECOMENDACIONES GENERADAS							
RECOMENDACIONES	Participantes	NIVEL DE CALIDAD				Efecto relativo (OR)	Efecto absoluto
		A	M	B	MB		
TRATAMIENTO							
Recomendaciones Individuales							
<i>Hipotermia terapéutica como primera línea de manejo en pacientes con RSE</i>							
De acuerdo a la información evaluada no existe evidencia para recomendar la Hipotermia terapéutica como primera línea de manejo en pacientes con RSE	324 pacientes				x	No valorable	
<i>Hipotermia terapéutica asociada a manejo convencional en pacientes con RSE y SRSE</i>							
Se considera el uso de Hipotermia terapéutica asociado a cuidado standard solamente en pacientes que no han presentado mejoría, entendida como control o cese de los episodios convulsivos, con el manejo convencional reportado en la literatura mundial.	294			x		No valorable	
Se considera el uso temprano de Hipotermia terapéutica en casos de pacientes con RSE cuya etiología sea infecciosa/ inflamatoria (encefalitis) o se sospeche.	6				x	No valorable	
Se considera el uso asociado de Hipotermia Terapéutica a cuidado standard en pacientes con arresto cardíaco asociado.	139		x			No valorable	
<i>Técnica de enfriamiento para alcanzar temperatura objetivo en Hipotermia terapéutica</i>							
Se recomienda el uso combinado de técnicas de enfriamiento para alcanzar una temperatura objetivo entre 32-36 grados centígrados.	294		x			No valorable	
Se recomienda la asociación de fluidos fríos (4 grados centígrados) a sistemas de enfriamiento por frazada, ventilación laminar o compresas para alcanzar la temperatura objetivo.	219		x			No valorable	
De acuerdo a lo publicado hasta el momento no es posible evaluar la superioridad individual de alguna de las técnicas de enfriamiento superficial (ventilación laminar, frazada o compresas) respecto al total.	219		x			No valorable	

Debido a la ausencia de evidencia en seres humanos no se pueden establecer recomendaciones para el desarrollo de Hipotermia terapéutica con líquidos intragástricos o intraperitoneales.	0				x	No valorable	
<i>Monitorización de los pacientes sometidos a Hipotermia terapéutica</i>							
Se recomienda la monitorización continua de soporte en todos los pacientes sometidos a Hipotermia terapéutica.	294		x			No valorable	
Se recomienda el monitoreo electroencefalográfico continuo en los pacientes con cuadro de RSE manejado con Hipotermia terapéutica.	293		x			No valorable	
Se recomienda la monitorización periódica de la temperatura central a nivel timpánico, vesical o rectal en los pacientes sometidos a Hipotermia Terapéutica.	294		x			No valorable	
<i>Duración de la terapia con Hipotermia Terapéutica</i>							
Se recomienda el manejo con Hipotermia terapéutica por un tiempo de 24 horas no superior a 48 horas.	294		x			No valorable	
<i>Valoración de desenlaces en pacientes con Hipotermia Terapéutica</i>							
Se recomienda evaluar la funcionalidad de los pacientes en manejo con hipotermia terapéutica con la escala de desenlaces de Glasgow de acuerdo a lo ejecutado por Legriel y colaboradores.	168		x			1.22 IC 95% [0.75-1.99] P=0.48	67/138
En pacientes con RSE secundario a arresto cardíaco se encuentra indicado el uso de las escalas CPC y MRS.	211		x			Kappa (0.89) P=0.001	44/211
Se recomienda complementar la valoración de desenlaces con los puntajes generales para el manejo del paciente en cuidado crítico.	0				x	No valorable	
<i>Condiciones especiales para el uso de Hipotermia Terapéutica</i>							
Se indica el uso de Hipotermia terapéutica en pacientes con RSE/SRSE asociado a situación de arresto cardíaco.	139		x			No valorable	
<i>Seguridad de la intervención con Hipotermia Terapéutica</i>							
Se desaconseja el uso de Hipotermia terapéutica para el manejo de pacientes con	169		x			No referenciado	217/169

RSE/SRSE con altos factores de riesgo para desarrollo de infecciones.						
Se sugiere la monitorización continua y vigilancia contra infecciones en pacientes sometidos a Hipotermia terapéutica.	294			x		No valorable
Por su alta carga de aparición (32.46%) se recomienda la vigilancia continua y control de factores de riesgo para desarrollo de infecciones como principal evento adverso de la intervención.	294		x			No valorable 75/231

Tabla 33: Cuadro de recomendaciones clínicas

9. CONCLUSIONES

Con la presente investigación se buscó evaluar la indicación de la hipotermia terapéutica en el manejo de los pacientes con cuadro de status convulsivo refractario según las publicaciones realizadas entre el año 2000 al 2017. Al respecto la premisa sobre la hipotermia terapéutica como una intervención no inferior al compararla con la terapia convencional en el tratamiento de pacientes con status convulsivo refractario no pudo ser demostrada, hecho que obliga a continuar considerando la hipotermia terapéutica como una intervención de segunda línea en el manejo de pacientes con cuadro de status convulsivo refractario o supra refractario.

Debido a la escasez de publicaciones de alta potencia respecto al tema nuevas investigaciones son requeridas.

10. REFERENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Lowenstein DH. CHAPTER 20: SEIZURES AND EPILEPSY. second edition. HAUSER SL, editor. San Francisco: McGRAW-HILL; 222-245 p.
2. Tsai L-K, Liou H-H. Current Treatment for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults. Acta Neurol Taiwan [Internet]. 2015; 24(4) (7):108–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333963>
3. Malek AM, Wilson DA, Martz GU, Wannamaker BB, Wagner JL, Smith G, et al. Mortality following status epilepticus in persons with and without epilepsy. Seizure [Internet]. 2016; 42:7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.009>
4. Stelzer FG, Bustamante G de O, Sander H, Sakamoto AC, Fernández RMF. Short-term mortality and prognostic factors related to status epilepticus. Arq Neuropsiquiatr. 2015; 73(8):670–5.
5. Tsetsou S, Novy J, Rossetti AO. Recurrence of status epilepticus: Prognostic role and outcome predictors. Epilepsia. 2015; 56(3):473–8.
6. Bennett AE, Hoesch RE, Dewitt LD, Afra P, Ansari SA. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: A report, historical perspective, and review. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2014; 126:103–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.08.032>
7. WHO | Improving access to epilepsy care. WHO [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 6]; Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/
8. OMS | Epilepsia. WHO. 2017; available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
9. Acevedo C, C M, Manuel C, Roberto C. Informe Sobre La Epilepsia En Latinoamérica. Ops. Washington DC; 2008. 31 p
10. Pradilla A. G, Vesga A. BE, León-Sarmiento FE, Roselli DA, Bautista LE, Morillo L, et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. 2003 [cited 2017 Nov 7]; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/8346>
11. Zuloaga P. L, Soto V. C, Jaramillo V. D, Mora L. O, Betancur T. C, Londoño L. R. Prevalencia de epilepsia en Medellín, Colombia, 1983. [cited 2017 Nov 7]; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/17859>
12. OPS. OPS/OMS Colombia - CONSENSOS EN EPILEPSIA [Internet]. 2011 [cited 2017 Nov 7]. p. 1. Available from: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1242:consensos-en-epilepsia-&Itemid=551
13. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol. 2010;17(3):348–55.

14. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3–23.
15. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 2013;19:767–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739110>
16. WHO | Global Campaign against Epilepsy: Out of the Shadows. WHO [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 7]; Available from: http://www.who.int/mental_health/management/global_epilepsy_campaign/en/
17. World Health Organization W federation of neurology. ATLAS: country resources for neurological disorders 2004. Tushita G. France printed in, editor. Health (San Francisco). Geneva, London; 2000. 437-445 p.
18. World Health Organization, ILAE I. ATLAS: epilepsy care in the world 2005. Geneva: ISBN 9241563036; 2005. 96 p.
19. Organización Panamericana de la Salud, Liga internacional contra la Epilepsia OI por la E. Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. 2013. 51 p.
20. OMS. ILAE. IBE OU. Epilepsia en Latinoamérica. Kestel D, Acevedo C, editors. Santiago de Chile; 2013. 110 p.
21. OMS | Concluye la Asamblea Mundial de la Salud, tras la adopción de resoluciones sobre la contaminación del aire y la epilepsia. WHO [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 7]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-26-may-2015/es/>
22. MSPS - PDSP. Plan Decenal de Salud Pública, PDSP, 2012 - 2021 [Internet]. Ministerio de salud. 2012. Available from: http://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_Publicaciones/Plan_Decenal_Documento_en_consulta_para_aprobacion.pdf
23. Scopus - Analyze search results [Internet]. [cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/term/analyzer.uri?sid=e22ebd526377eb558133fe2665591ed8&origin=resultslist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28+status+epilepticus++AND+%28management+OR+treatment%29%29&sort=plf-f&sdt=b&sot=b&sl=65&count=5959&analyzeResu>
24. Gillies H. Hypoglycaemic Therapy in the Psychoses. *BMJ* [Internet]. 1937 Jun 19 [cited 2017 Nov 15]; 1(3989):1254–5. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.1.3989.1254>
25. Doltolo JJ, Bennett CL. Some observations on treatment of institutional epileptics with dilantin. *Psychiatr Q* [Internet]. 1940 Sep [cited 2017 Nov 15]; 14(3):595–602. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01573140>
26. Perlstein, M.A. ab, Andelman M. Scopus - Document details [Internet]. *The Journal of Pediatrics*. 1946 [cited 2017 Nov 15]. p. 20–40. Available from: <https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/record/display.uri?eid=2-s2.0-2442732570&origin=resultslist&sort=plf->

[f&src=s&sid=94df6c430d46d1cde55b9cbf65ede653&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2C%221946%22%2Ct&sl=65&s=TITLE-ABS-KEY%28+status+epilepticus++A](https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84873790201&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=94df6c430d46d1cde55b9cbf65ede653&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2C%221946%22%2Ct&sl=65&s=TITLE-ABS-KEY%28+status+epilepticus++A)

27. DAVIDOFF, E., DOOLITTLE GM. Use of delvinal sodium vinobarbital in the treatment of serial seizures and status epilepticus. *Dis Nerv Syst* [Internet]. 1948 [cited 2017 Nov 15]; volume 9(issue 9):270–8. Available from: [https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/record/display.uri?eid=2-s2.0-84873790201&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=50d4b171caeed224f5bf576c02d3583a&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2C%221948%22%2Ct&sl=65&s=TITLE-ABS-KEY%28+status+epilepticus++](https://www.scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/record/display.uri?eid=2-s2.0-84873790201&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=50d4b171caeed224f5bf576c02d3583a&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2C%221948%22%2Ct&sl=65&s=TITLE-ABS-KEY%28+status+epilepticus++)
28. Neubauer B. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus in FIRES. *Neuropediatrics* [Internet]. 2016 Dec 27 [cited 2017 Nov 15]; 48(1):003–4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597615>
29. Chateaufneuf A-L, Moyer J-D, Jacq G, Cavelot S, Bedos J-P, Legriel S. Super-refractory status epilepticus: epidemiology, early predictors, and outcomes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Oct 11 [cited 2017 Nov 15]; 42(10):1000–1006. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959652617349011>
30. Datar S. New Developments in Refractory Status Epilepticus. *Neurol Clin* [Internet]. 2017 Nov [cited 2017 Nov 15]; 35(4):751–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861917300713>
31. Engrand N. États de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant. *J Eur des Urgences Réanimation* [Internet]. 2017 Oct [cited 2017 Nov 15]; 29(3):255–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211423817300834>
32. Atmaca MM, Tuzun E, Erdag E, Bebek N, Baykan B, Gurses C. Investigation of anti-neuronal antibodies in status epilepticus of unknown etiology: a prospective study. *Acta Neurol Belg*. 2017; 1–8.
33. McElroy PB, Liang LP, Day BJ, Patel M. Scavenging reactive oxygen species inhibits status epilepticus-induced neuroinflammation. *Exp Neurol* [Internet]. 2017; 298(July):13–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.009>
34. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: Status epilepticus review. *Crit Care Clin* [Internet]. 2014; 30(4):751–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2014.06.006>
35. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015; 14(6):615–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3)
36. Kinney M, Craig J. Grand Rounds: An Update on Convulsive Status Epilepticus. *Ulster Med J* [Internet]. 2015;84(2):88–93. Available from: www.ums.ac.uk
37. Woodford HJ, George J, Jackson M. Non-convulsive status epilepticus: a practical approach to diagnosis in confused older people. *Postgrad Med J*

- [Internet]. 2015; 91(1081):655–61. Available from: <http://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/postgradmedj-2015-133537>
38. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 1998; 8(6):491–9. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046-j.1460-9592.1998.00282.x/abstract%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1460-9592.1998.00282.x/asset/j.1460-9592.1998.00282.x/pdf?v=1&t=h9qupaze&s=afc531ba3695f4b9e30c3db98ab23c5d220e9d78](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1460-9592.1998.00282.x/abstract%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1460-9592.1998.00282.x/asset/j.1460-9592.1998.00282.x.pdf?v=1&t=h9qupaze&s=afc531ba3695f4b9e30c3db98ab23c5d220e9d78)
39. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus - An update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(6).
40. Rantsch, K., et al., Treatment and course of different subtypes of status epilepticus. *Epilepsy Res.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.001>
41. Moffatt SE. Hypothermia in trauma. *Anaesthesia, Pain Intensive Care*. 2017;21(2):232–40.
42. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Jama* [Internet].
43. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* [Internet]. 2017;318(4):341. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.8978>
44. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;15(5):287–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.005>
45. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients*. *Crit Care Med* [Internet]. 2017;45(4):575–83. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201704000-00002>
46. Arrich J, Holzer M, Havel C, Warenits AM, Herkner H. Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD010570. DOI: 10.1002/14651858.CD010570.pub2.
47. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art.No.CD004128. DOI: 10.1002/14651858.CD004128.pub4.
48. Song L, Wei L, Zhang L, Lu Y, Wang K, Li Y. The Role of Targeted Temperature Management in Adult Patients Resuscitated from Nonshockable

- Cardiac Arrests: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
49. Hegazy AF, Lapierre DM, Butler R, Martin J, Althenayan E. The esophageal cooling device: A new temperature control tool in the intensivist's arsenal. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2017;46(3):143–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.03.001>
 50. Kaiyin Liu, Hajra Khan, Xiaokun Geng, Jun Zhang & Yuchuan Ding (2016) Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy?, *Neurological Research*, 38:6, 478-490, DOI: 10.1080/01616412.2016.1187826
 51. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(8):2314–28.
 52. Ren GP, Su YY, Tian F, Zhang YZ, Gao DQ, Liu G, Chen WB. Early Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Chin Med J* 2015; 128:1679-82.
 53. Möddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, FischeravM, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:689-92.
 54. Lopez-Meza EG, Cerda-Tellez F, Alanis-Guevara IM, Fernández González-Aragón MC, Ruano-Calderón LA. [Non-convulsive epileptic status associated with Lafora disease: two case reports]. *Rev Neurol* [Internet]. [Cited 2017 Nov 15]; 37(10):945–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634925>
 55. Pesquisa | Portal Regional da BVS [Internet]. [Cited 2017 Nov 15]. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u_filter%5B%5D=fulltext&u_filter%5B%5D=collection&u_filter%5B%5D=db&u_filter%5B%5D=mj_cluster&u_filter%5B%5D=type_of_study&u_filter%5B%5D=clinical_aspect&u_filter%5B%5D=limit&u_filter%5B%5D=pais_assunto&u_filter%5B%5D=
 56. Palacios Sánchez Eduardo, Batozhergalova Valentina, Rincón Martínez Lina María. Tratamiento del estado epiléptico: uso de fármacos antiepilépticos y desenlaces en dos hospitales de cuarto nivel en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Nov 15]; 32(1): 2-8. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482016000100002&lng=en.
 57. Hernández O OH, Guerra P A, Arango M JC, Ciro Q JD, Delgado Ch H, Uribe U CS, et al. Estado epiléptico refractario en la unidad de cuidados intensivos: revisión de la literatura y diagrama de flujo de manejo en el Instituto Neurológico de Antioquia: [revisión] / Refractory status epilepticus in Instituto Neurológico de Antioquia: intensive care unit a management algorithm: [review]. *Acta neurol Colomb* [Internet]. 2011 [cited 2017 Nov 15];27(1):33–45. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-591556>

58. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(4):221–9.
59. Melnyk CS, Jacob SW, Benson JA. Gastric Freezing in Dogs *. *Med Res Fund.* 1964;(390):10.
60. Xiao F, Safar P, Alexander H. Peritoneal cooling for mild cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Resuscitation [Internet].* 1995 Aug 1 [cited 2017 Dec 19];30(1):51–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030095729400858D>
61. Hua F, Xie H, Worthington H V, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2016 Oct 25 [cited 2017 Dec 19];10:CD008367. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27778318>
62. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis [Internet].* 2015 Jan 1 [cited 2017 Dec 19];60(1):64–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252684>
63. Lai NM, Lai NA, O’Riordan E, Chaiyakunapruk N, Taylor JE, Tan K. Skin antisepsis for reducing central venous catheter-related infections. In: Lai NM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Dec 19]. p. CD010140. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27410189>
64. Rittenberger JC, Raina K, Holm MB, Kim YJ, Callaway CW. Association between Cerebral Performance Category, Modified Rankin Scale, and discharge disposition after cardiac arrest. *Resuscitation [Internet].* 2011 Aug [cited 2017 Dec 19];82(8):1036–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524837>
65. Barbour V, Bhui K, Chescheir N, Clavien PA, Diener MK, Glasziou P, et al. CONSORT Statement for randomized Trials of nonpharmacologic treatments: A 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med.* 2017;167(1):40–7.
66. Barbour V, Bhui K, Chescheir N, Clavien PA, Diener MK, Glasziou P, et al. CONSORT Statement for randomized Trials of nonpharmacologic treatments: A 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med.* 2017;167(1):40–7.
67. Calvache J, Barajas-nava L, Sánchez C, Giraldo A, Domingo J, Delgado-Noguera M. Revista Colombiana de Anestesiología Evaluación del « riesgo de sesgo » de los ensayos clínicos publicados en la Revista Colombiana de Anestesiología. *Rev Colomb Anestesiol.* 2012;40(3):183–91.

11. ANEXOS

11.1. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN

11.1.1 ESCALA DE VALORACIÓN CARE

ESCALA DE VALORACIÓN CARE MODIFICADA

Asunto	Elemento	Descripción del elemento de la lista de comprobación	Presente/ Ausente	Informado en la página
Título	1	Las palabras "informe de caso" deben aparecer		
Palabras clave	2	Los elementos clave de este caso en 2 - 5 palabras clave.		
Resumen	3a	Introducción— ¿Qué es único en este caso? ¿Qué aporta de nuevo a la literatura médica?		
	3b	Los principales síntomas del paciente y los hallazgos clínicos importantes		
	3c	Los principales diagnósticos, intervenciones terapéuticas y resultados		
	3d	Conclusión— ¿Cuáles son las principales lecciones que se pueden extraer de este caso?		
Introducción	4	Breve resumen de los antecedentes de este caso haciendo referencia a la literatura médica pertinente		
Información del paciente	5a	Información demográfica (como edad, sexo, origen étnico, profesión)		
	5b	Principales síntomas de paciente (sus principales molestias)		
	5c	Historial médico, familiar y psicosocial que incluya la dieta, el estilo de vida y la información genética pertinente		
	5d	Enfermedades concomitantes pertinentes, incluyendo intervenciones anteriores y sus resultados		
Hallazgos clínicos	6	Describir los hallazgos pertinentes de la exploración física (EF)		
Calendario	7	Describa hitos importantes relacionados con sus diagnósticos e intervenciones (tabla o figura)		
Evaluación diagnóstica	8a	Métodos diagnósticos (como la EF, analíticas, técnicas de obtención de imágenes, cuestionarios)		
	8b	Problemas para el diagnóstico (como económicos, lingüísticos o culturales)		
	8c	Razonamiento diagnóstico, incluidos otros posibles diagnósticos tenidos en cuenta		
	8d	Características de pronóstico (como los estadios en oncología) cuando proceda		
Intervención terapéutica	9a	Tipos de intervención (como farmacológica, quirúrgica, preventiva, autocuidados)		
	9b	Administración de la intervención (como dosis, concentración, duración)		
	9c	Cambios en la intervención (con justificación)		
Seguimiento y resultados	10a	Resultados evaluados por el médico y por el paciente		
	10b	Resultados importantes de la prueba de seguimiento		

	10c	<i>Observancia de la intervención y tolerabilidad a la misma (¿cómo se ha evaluado?)</i>		
	10d	<i>Acontecimientos adversos e imprevistos</i>		
Discusión	11a	<i>Puntos fuertes y limitaciones en el manejo de este caso</i>		
	11b	<i>Discusión de la literatura médica pertinente</i>		
	11c	<i>Justificación de las conclusiones (incluida la evaluación de las posibles causas)</i>		
	11d	<i>Las principales lecciones que se pueden extraer de este informe de caso</i>		
Perspectiva del paciente	12	<i>¿Comunicó el paciente su perspectiva o experiencia? (Incluir siempre que sea posible)</i>		
Consentimiento informado	13	<i>¿Dio su consentimiento informado el paciente? Facilítelo si se le solicita.</i>		

Tabla 34: Escala CARE

11.1.2 ESCALA DE VALORACIÓN STROBE

ESCALA DE VALORACIÓN STROBE				
Sección/tema	Ítem N	Ítem de la lista de comprobación	Selección del ítem (si → 1/ no → 0)	Informado en página
Título y resumen	1.a	Indica el tipo de estudio en el título o en el resumen		
	1.b	El resumen provee información balanceada sobre lo que se realizó y lo que fue encontrado		
Introducción	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica		
	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada		
MÉTODOS				
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio		
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos		
Participantes	6.a	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes		
	6.b	Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso		
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos		
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida		
Sesgos *	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo		
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral		
Variables Cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué		
Métodos Estadísticos	12.a	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión		
	12.b	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones		
	12.c	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)		
	12.d	Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo		
	12.e	Describa los análisis de sensibilidad		

RESULTADOS			
Participantes	13.a	Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	
	13.b	Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase	
	13.c	Considere el uso de un diagrama de flujo	
Datos Descriptivos	14.a	Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión	
	14.b	Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	
	14.c	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	
Datos de las variables de Resultado	15	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen	
Resultados principales	16.a	Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	
	16.b	Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos	
	16.c	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	
DISCUSIÓN			
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	
Otra información Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	

Tabla 35: Escala STROBE

11.1.3 ESCALA DE VALORACIÓN NEWCASTLE-OTAWA

11.1.3.1 ESCALA NOS ESTUDIOS DE COHORTE

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD NEWCASTLE - OTTAWA PARA ESTUDIOS DE COHORTE				
SECCIÓN	PREGUNTA	OPCIONES	PUNTOS	PÁGINA
SELECCIÓN	1) Representatividad de la cohorte Expuesta	a) verdaderamente representativa de la media en la comunidad		
		b) Parcialmente representativo de la media en la comunidad		
		c) grupo de usuarios seleccionado, por ejemplo, enfermeras, voluntarios		
		d) no hay una descripción de la selección de la cohorte		
	2) Selección de la cohorte No expuesta	a) extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta		
		b) Extraída de una fuente diferente		
		c) No hay descripción de la selección en la cohorte no expuesta		
	3) Determinación de la Exposición	a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)		
		b) entrevista estructurada		
		c) Auto informe escrito		
		d) sin Descripción		
	4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al principio del estudio	a) SI		
b) NO				
COMPARABILIDAD	5) comparabilidad de las cohortes sobre la base del diseño o análisis	a) el estudio tiene de controles a _____ (seleccione el factor más importante)		
		b) controles de estudio para cualquier factor adicional (Estos criterios podrían ser modificados para indicar específica de control para un segundo factor importante.)		
DESENLACE	6) Evaluación de los resultados	a) evaluación ciega independiente		
		b) vinculación de registros		
		c) Auto reporte		
		d) Sin Descripción		
	7) El seguimiento fue tiempo suficiente para resultados que se produzcan	a) Sí (seleccione un periodo de seguimiento adecuado para el resultado de interés)		
		b) NO		
8) Adecuación de seguimiento de cohortes	a) seguimiento completo - todos los sujetos representaban			
	b) los sujetos que se perdieron durante el seguimiento tienen un riesgo poco probable de introducir un sesgo - pequeño número perdido -> ____% (seleccionar una adecuada%) de seguimiento, o la descripción proporcionada de los que perdió)			

		c) seguimiento tasa < ____% (seleccionar una adecuada%) y no hay una descripción de los perdidos		
		d) ninguna declaración		
TOTAL <i>DISCRIMINADO</i>		TOTAL GLOBAL		
Nota: Un estudio puede otorgar un máximo de una estrella correspondiente a cada pregunta dentro de la selección y en las categorías de resultados. Un máximo de dos estrellas se puede dar en la categoría de comparabilidad				

Tabla 36: Escala NOS estudios de cohorte

11.1.3.2 ESCALA NOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD NEWCASTLE - OTTAWA PARA ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES				
SECCIÓN	PREGUNTA	OPCIONES	PUNTOS	PÁGINA
SELECCIÓN	1) Es la definición de casos adecuada?	a) si, con validación independiente		
		b) si, por vinculación de registros o por auto informes		
		c) no descrito		
	2) representatividad de los casos	a) serie consecutiva o claramente representativa de casos		
		b) posibilidad de sesgos de selección o no declarado		
	3) Selección de Controles	a) Controles en la comunidad		
		b) Controles hospitalarios		
		c) Sin Descripción		
	4) Definición de Controles	a) No historia de la enfermedad (desenlace)		
		b) No descripción de la fuente		
COMPARABILIDAD	5) comparabilidad de los casos y controles sobre la base del diseño o análisis	a) el estudio tiene de controles a _____ (seleccione el factor más importante)		
		b) controles de estudio para cualquier factor adicional (Estos criterios podrían ser modificados para indicar específica de control para un segundo factor importante.)		
DESENLACE	6) Determinación de la Exposición	a) registros seguros (informes quirúrgicos)		
		b) entrevista estructurada, donde el estado de casos y controles permanece cegado		
		c) entrevista estructurada, donde el estado de casos y controles no está cegado		
		d) auto informe escrito o registro médico sólo		
		e) no reportado		
	7) Mismo método de determinación de casos y controles	a) Sí		
		b) NO		
	8) tasa de no respuesta	a) La misma tasa para ambos grupos		
b) Descripción de los no encuestados				
c) Evaluación diferente sin ninguna designación				

TOTAL DISCRIMINADO		TOTAL GLOBAL	
Nota: Un estudio puede otorgar un máximo de una estrella correspondiente a cada pregunta dentro de la selección y en las categorías de resultados. Un máximo de dos estrellas se puede dar en la categoría de comparabilidad			

Tabla 37: Escala NOS estudios casos y controles

11.1.4 ESCALA DE VALORACIÓN CONSORT

ESCALA DE VALORACIÓN CONSORT				
Sección/tema	Ítem N	Ítem de la lista de comprobación	Selección del ítem (sí→ 1/ no→0)	Informado en página
Título y resumen	1.a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título		
	1.b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo		
Introducción Antecedentes y objetivos	2.a	Antecedentes científicos y justificación		
	2.b	Objetivos específicos o hipótesis		
Métodos				
Diseño del ensayo	3.a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación		
	3.b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación		
Participantes	4.a	Criterios de selección de los participantes		
	4.b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos		
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente		
Resultados	6.a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron		
	6.b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)		
Tamaño de la muestra	7.a	Cómo se determinó el tamaño muestra		
	7.b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción		
Aleatorización	8.a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria		
Generación de la secuencia	8.b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)		
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones		
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones		
Enmascaramiento	11.a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo		
	11.b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones		
Métodos Estadísticos	12.a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la		

		variable respuesta principal y las secundarias		
	12.b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados		
Resultados				
<i>Flujo de participantes</i> (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13.a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal		
	13.b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos		
<i>Reclutamiento</i>	14.a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento		
	14.b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo		
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo		
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados		
<i>Resultados y estimación</i>	17.a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)		
	17.b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo		
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios		
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo		
Discusión				
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis		
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo		
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes		
Otra información				
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos		
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible		
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores		

Tabla 38: Escala CONSORT

11.1.5 ESCALA DE VALORACIÓN JADAD

ESCALA DE VALORACIÓN JADAD		
Ítem N	Ítem de la lista de comprobación	Selección del ítem
1	<i>¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?</i>	
2	<i>¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?</i>	
3	<i>¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?</i>	
4	<i>¿El estudio se describe como doble ciego?</i>	
5	<i>¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?</i>	
6	<i>¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)?</i>	
7	<i>¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?</i>	
TOTAL		

Tabla 39: Escala JADAD

11.1.6 ESCALA DE VALORACIÓN DE SESGOS ESTRATEGIA COCHRANE

EVALUACIÓN SESGOS INDIVIDUAL				
ITEM	VALORACIÓN			REFERENCIA
	BAJO RIESGO (0)	RIESGO POCO CLARO(1)	ALTO RIESGO(2)	
SESGO DE SELECCIÓN				
Generación de la secuencia				
Ocultamiento de la asignación				
SESGO DE REALIZACIÓN				
Cegamiento de los participantes y del personal				
SESGO DE DETECCIÓN				
Cegamiento de los evaluadores del resultado				
SESGO DE DESGASTE				
Datos de resultados Incompletos				
SESGO DE NOTIFICACIÓN				
Notificación selectiva de los resultados				
OTROS SESGOS				
Otras fuentes de sesgo				

Tabla 40: Escala valoración de SESGOS

11.1.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS: INFORMACIÓN CUALITATIVA

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	
Nombre del Estudio	
Autor principal	
Autores secundarios	
Nombre de la revista donde se publicó	
Volumen y número	
Tipo de estudio	
Intervención	
Número de pacientes intervención	
Número de pacientes control	
Resultado principal	
Resultados secundarios	
Intervención que favorece	
Sesgos detectados	
Notas adicionales	

Tabla 41: Instrumento de recolección de datos