

Clonazepam como primera línea de manejo en el estado epiléptico en adultos

Investigador Principal

Jhoan Sebastián Gutiérrez Alzate

Investigadoras asistentes

**Paola Andrea Mendivelso Juya
Nicole Alejandra Pinzón Nariño**

Tutores

**Iván Augusto Gaona Barbosa
Tutor temático**

**Paola Andrea Ortiz Salas
Tutora Epidemiológica**

**Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Neurología
Bogotá, enero de 2020**

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica:	Universidad del Rosario.
Dependencia:	Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.
Título de la investigación:	Clonazepam como primera línea de manejo en el estado epiléptico en adultos.
Instituciones participantes:	Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Universidad del Rosario.
Tipo de investigación:	Estudio descriptivo tipo serie de casos.
Investigador principal:	Jhoan Sebastián Gutiérrez Alzate.
Investigadoras asistentes:	Paola Andrea Mendivelso Juya Nicole Alejandra Pinzón Nariño
Asesor clínico o temático:	Iván Augusto Gaona Barbosa. Neurólogo Clínico, Epilepsia y Neurofisiología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.
Asesor metodológico:	Paola Andrea Ortiz Salas. Epidemióloga. Neuróloga Clínica. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos:

Gracias a Dios todopoderoso, por siempre guiarme en el camino, a mi esposa y a mis padres por apoyarme constantemente en el proceso, alivianar las cargas y animarme a no desfallecer. A mis maestros y tutores que me han enseñado a amar la neurología y a mis compañeros que hicieron de cada día de formación una oportunidad para crecer y reír.

Jhoan Sebastián Gutiérrez A.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ÍNDICE DE GRÁFICOS	6
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Planteamiento del problema	9
1.2. Justificación	10
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. Definición y fisiopatología del estado epiléptico	12
2.2. Etiología del estado epiléptico	13
2.3. Clasificación del estado epiléptico	14
2.4. Severidad del estado epiléptico.....	15
2.5. Complicaciones del estado epiléptico.....	17
2.6. Tratamiento del estado epiléptico	17
2.6. Costos de atención del estado epiléptico	21
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
4. OBJETIVOS.....	23
4.1. Objetivo general.....	23
4.2. Objetivos específicos	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1. Tipo y diseño de estudio	24
5.2. Población	24
5.3. Tamaño de muestra.....	24
5.4. Criterios de selección.....	24
5.4.1. Criterios de inclusión.....	24
5.4.2. Criterios de exclusión	25
5.5. Variables	25
5.6. Plan de análisis	28
5.7. Proceso de recolección de la información	28
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	30
7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO	31
7.1. Cronograma	31

7.2 Presupuesto	31
8. RESULTADOS	33
9. DISCUSIÓN.....	40
10. CONCLUSIONES	43
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
12. ANEXOS.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Puntaje STESS.	16
Tabla 2. Definición y categorización de las variables de estudio.	25
Tabla 3. Cronograma de planeación y ejecución de actividades.	30
Tabla 4. Presupuesto del proyecto de investigación.	30
Tabla 5. Características demográficas y del estado epiléptico en la población de estudio.	33
Tabla 6. Desencadenantes del estado epiléptico en la población de estudio.	34
Tabla 7. Características de la intervención para la población de estudio.	36
Tabla 8. Distribución de la edad, la dosis de clonazepam administrada, el tipo de crisis y la severidad del estado epiléptico según terminación clínica y refractariedad.	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Clasificación del estado epiléptico	14
Gráfico 2. Algoritmo de Criterios de Salzburgo para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo	15
Gráfico 3. Distribución de frecuencias relativas de la refractariedad según desencadenantes en forma discriminada.	35
Gráfico 4. Terminación clínica según número de FAC usados para el control del estado epiléptico.	37
Gráfico 5. Terminación clínica según FAC o Combinaciones de FAC requeridos.	38

Clonazepam como primera línea de manejo en el estado epiléptico en adultos

Resumen:

Antecedentes: El estado epiléptico como urgencia neurológica conlleva implicaciones de alta morbilidad y mortalidad, con un alto consumo de recursos económicos. A pesar de lineamientos internacionales en su manejo inicial intrahospitalario, en Colombia no se encuentran resultados del uso de las benzodiacepinas disponibles.

Objetivo: Describir la respuesta clínica, entendida como la terminación clínica o control de crisis epilépticas, en pacientes con estado epiléptico en quienes se utilizó clonazepam como tratamiento de primera línea.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio tipo serie de casos, a partir de la base de datos del medicamento controlado clonazepam, registrada en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre 2010 y 2018. Los resultados se presentan como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y como medianas y percentiles 25 y 75 para las cuantitativas. También se presentan según dos grupos de análisis: terminación clínica o progresión a refractariedad.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes, 56.8% hombres, con una mediana de edad de 59 años (P25-P75=31-74). El 62.5% de los pacientes presentaron terminación clínica y el 42% progresión a refractariedad. Se resolvieron más eventos con dosis de 1mg de Clonazepam (64.1%), fue más frecuente la administración por vía endovenosa (98.3%). La mortalidad global fue de 2.3%.

Conclusión: El Clonazepam como benzodiacepina de primera línea en el manejo del estado epiléptico, presento un alto porcentaje de terminación de crisis para esta serie de casos.

Palabras clave: Estado epiléptico, clonazepam, Colombia

Clonazepam as first-line treatment of early status epilepticus in adults

Abstract

Background: Status epilepticus is a neurological emergency that implies high morbidity and mortality with high costs of attention. Despite international guidelines recommendations for its in-hospital management, there are not results related with the use of available benzodiazepines in Colombia.

Objective: To describe results regarding the clinical termination of status epilepticus, understood as the clinical termination or control of epileptic seizures, in patients managed with clonazepam as a first-line treatment.

Materials and methods: We conducted a case series study, based on the clonazepam controlled drug database, registered at Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología between 2010 and 2018. The results are presented as absolute and relative frequencies for qualitative variables and as medium and interquartile ranges for quantitative. They are also presented according to two analysis groups: clinical termination or progression to refractoriness.

Results: We included 88 patients, 56.8% were men, with a median age of 59 years (IQR=31-74). 62.5% of the patients presented clinical termination and 42% progression to refractoriness. More events were resolved with a dose of 1mg of Clonazepam (64.1%), intravenous administration (98.3%) was more frequent. The overall mortality was 2.3%.

Conclusion: Clonazepam as a first-line benzodiazepine in the management of status epilepticus, presented a high percentage of crisis termination for this case series.

Keywords: status epilepticus, clonazepam, Colombia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

El estado epiléptico constituye una urgencia neurológica frecuente y potencialmente letal, ante la cual se debe establecer un manejo médico óptimo, apropiado y precoz (1). Es definido por la Liga internacional contra la epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés: *International League Against Epilepsy*) como la actividad convulsiva continúa clínica y/o electroencefalográfica que dure cinco minutos o más, o la actividad convulsiva recurrente sin recuperación entre crisis, con consecuencias a largo plazo como lesión y muerte neuronal así como alteración de las redes neuronales (1,2).

Se estima que 50 millones de personas en el mundo viven con epilepsia, de las cuales el 80% vive en países de ingresos bajos y medios, como Colombia cuya una prevalencia de epilepsia nacional alcanza a ser de 10.3 por 1000 habitantes (3–5). En este grupo de pacientes el estado epiléptico constituye una complicación y causa de mortalidad de alrededor del 26% de los casos, alcanzando hasta el 50% en mayores de 80 años (6,7).

La incidencia calculada es de 9.9 a 41 casos por cada 100.000 habitantes/año, con picos de mayor incidencia en la primera década de la vida (14.3/100.000/año) y después de los 60 años (28.4/100.000/año) (7). Teniendo en cuenta que la Organización Mundial de la Salud ha estimado el crecimiento de la población mayor a 60 años en forma rápida en casi cada país (8), no es infrecuente que el equipo médico se enfrente al escenario del estado epiléptico en los diferentes servicios de salud, requiriendo un enfoque inicial de su manejo con las mejores opciones terapéuticas disponibles. En Colombia estas estadísticas son similares, considerando un índice de envejecimiento para el 2020 estimado en 49,78% (9).

Las guías de práctica clínica internacionalmente aceptadas, como las de la Sociedad Americana de Epilepsia y la Sociedad de Cuidado Neurocrítico indican ampliamente el uso de benzodiacepinas como primera línea de manejo del estado epiléptico, señalando el lorazepam endovenoso como medicamento de elección por sus características farmacocinéticas, sin diferencias significativas en su efectividad respecto a otras benzodiacepinas como diazepam endovenoso o Midazolam intramuscular (1,10,11). A

pesar de las indicaciones de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales, así como las diversas iniciativas de los gobiernos y sociedades científicas, en América Latina y Colombia aún no se disponen de medicamentos como el lorazepam para administración endovenosa (12,13). Fuera de los Estados Unidos la benzodiacepina más utilizada para el manejo agudo del estado epiléptico es clonazepam, sin embargo, la evidencia científica que sustenta su uso no es de alto grado (14–18); en Colombia a pesar de disponer de dicho medicamento no se encuentra una caracterización de los pacientes con estado epiléptico manejados con este fármaco.

1.2. Justificación

La mayoría de estudios aleatorizados que evalúan la terminación clínica del estado epiléptico con el uso de benzodiacepinas se ha realizado en el ámbito extra hospitalario, evidenciando superioridad del lorazepam y diazepam endovenosos sobre el placebo, así como de midazolam intramuscular sobre lorazepam endovenoso (19,20).

Álvarez et al. dirigieron un estudio observacional prospectivo observando un riesgo incrementado de desarrollar un estado epiléptico refractario y de utilizar un número mayor de fármacos anticonvulsivantes para el control del estado epiléptico para lorazepam comparado con clonazepam (OR= 6.4 y 4.3, respectivamente), sugiriendo el uso de clonazepam como una alternativa efectiva a lorazepam y midazolam en el manejo agudo del estado epiléptico (21).

Se evidencia escasez de estudios que comparen las diferentes benzodiacepinas en las mismas vías de administración, así como de resultados de la resolución del estado epiléptico con diferentes líneas de tratamiento en pacientes colombianos, por lo que se consideró necesaria la realización de esta investigación, de manera que sea posible conocer los desenlaces clínicos en pacientes con estado epiléptico tratados con clonazepam como primera línea de manejo. Considerando además la disponibilidad de este medicamento a nivel nacional en el manejo racional de esta urgencia neurológica en los diversos niveles de atención.

Los resultados de este trabajo tendrán utilidad como enfoque inicial de investigación nacional en esta área del conocimiento y permitirán creación de hipótesis de trabajo para futuros estudios analíticos, además de contribuir a la epidemiología nacional en epilepsia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición y fisiopatología del estado epiléptico

El estado epiléptico es descrito a menudo como la expresión más severa de una epilepsia; pero también puede ocurrir como manifestación severa de una lesión cerebral aguda o una alteración sistémica que deriva a una excitación excesiva del tejido nervioso (22). Trinka et al. propusieron en 2015 una definición conceptual, basada en el conocimiento fisiopatológico de esta entidad, como una condición que resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de una crisis epiléptica o del inicio de mecanismos neuronales anormales que conducen a crisis anormalmente prolongadas. Así mismo, propusieron dos dimensiones operacionales de la definición: la primera es la duración de la crisis epiléptica o punto del tiempo (t1) en el cual se considera como una crisis anormalmente prolongada y el segundo punto del tiempo (t2) hace referencia al momento de la actividad convulsiva en curso más allá del cual existe riesgo de consecuencias a la largo plazo (2,23).

El t1 es el tiempo cuando el tratamiento debe ser iniciado, es decir 5 minutos para las crisis tónico clónico-generalizadas y 10 minutos para las crisis focales con o sin alteración del estado de conciencia. El t2 marca el momento en que puede producirse daño neuronal o alteración auto perpetuada de redes neuronales e indica que el estado epiléptico debería controlarse antes de ese tiempo; 30 minutos en caso de crisis tónico clónica generalizadas y 60 para las focales con alteración del estado de conciencia (2).

Mucho se desconoce aún de la fisiopatología del estado epiléptico, sin embargo los modelos animales han permitido avances sustanciales en los mecanismos básicos subyacentes. La falla en los mecanismos endógenos para terminar una crisis ocurre por una excitación anormal o la pérdida de mecanismos inhibitorios. Describiéndose la liberación de neurotransmisores, apertura y cierre de canales iónicos y fosforilación de proteínas segundos tras el inicio de una crisis; estableciendo el escenario para una crisis prolongada (11,24)

Se ha descrito la internalización sináptica del receptor GABAA y la acumulación de receptores de NMDA en la membrana sináptica así como de receptores AMPA en segundos

a minutos tras el inicio de la crisis generando un cambio hacia una señalización excitatoria, con un papel fundamental de los astrocitos manteniendo la hiperexcitabilidad de la red neuronal al proporcionar gradientes iónicos, sustratos metabólicos y neurotransmisores (11,25). En minutos a horas ocurren alternaciones en la expresión de neuropéptidos excitatorios e inhibitorios que mantiene el estado hiperexcitable (11,24). Así también se ha descrito el establecimiento de bucles o “loops” de retroalimentación promoviendo la perpetuación de las crisis (25).

Finalmente, días a semanas después de un estado epiléptico hay cambios epigenéticos incluyendo alteraciones genómicas en la metilación del ADN de las células del hipocampo jugando una parte en la epileptogénesis y daño neuronal asociado al estado epiléptico (11). Sin embargo, esto es sólo un esbozo de tan complejo proceso patológico. Grupos específicos de neuronas parecen ser más susceptibles a la muerte o daño neuronal como las regiones CA3 y CA1 del hipocampo. Las crisis convulsivas prolongadas pueden conducir a hipotensión, hipoxia y acidosis que contribuyen al daño neuronal (24), sin embargo, ya estudios de la década del setenta en animales bajo parálisis farmacológica con crisis electrográficas han demostrado daño neuronal dependiente de la entrada y acumulación de calcio en las neuronas (26).

La acumulación de calcio intracelular conduce a la activación de enzimas que intervienen en procesos de muerte celular así como en la generación de especies reactivas de oxígeno que deterioran el señalamiento celular y conducen a disfunción mitocondrial y falla energética subsecuente, incapacidad para mantener los gradientes iónicos, despolarización celular, hiperexcitabilidad y eventualmente muerte celular (24).

2.2. Etiología del estado epiléptico

La etiología se ha considerado como el factor determinante para la morbilidad y mortalidad del estado epiléptico, describiéndose la causa sintomáticas agudas con una tasa mayor de mortalidad; de ellas destaca el ataque cerebrovascular como la causa más común (7,11,18,27). Es importante anotar que la causa o etiología del estado epiléptico no es la misma causa de la epilepsia, ya que algunos factores tóxicos, metabólicos o intrínsecos

(como privación de sueño) pueden desencadenar un estado epiléptico en los distintos síndromes epilépticos o en pacientes con epilepsia de origen desconocido (2).

2.3. Clasificación del estado epiléptico

La clasificación más ampliamente aceptada del estado epiléptico es un esquema pragmático distinguiendo entre estado epiléptico convulsivo, fácil de reconocer en el campo clínico, y el estado epiléptico no convulsivo, en el que los cambios comportamentales y/o cognitivos persisten comparados con el estado basal y requiere confirmación electroencefalográfica (28,29). Sin embargo, en 2015 el informe del grupo de trabajo de la ILAE en clasificación del estado epiléptico indico varias subcategorías (2) presentadas en la gráfica 1.

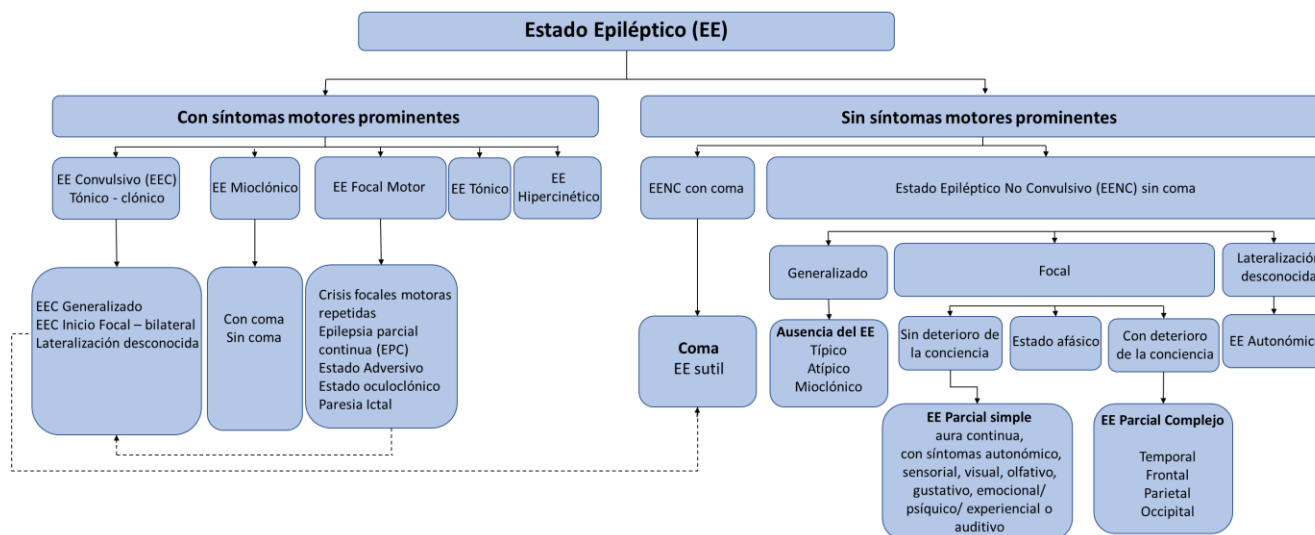


Gráfico 1. Clasificación del estado epiléptico (Traducido de (29)).

La ILAE construye su clasificación sobre cuatro ejes (2): I. Semiología, II. Etiología, III. Correlato encefalográfico y IV. Edad. La columna vertebral de esta clasificación es la semiología. Se diferencian por dos criterios taxonómicos: la actividad motora y el compromiso o deterioro del estado de conciencia. La etiología se divide en dos grupos: I. conocida o sintomática y II. Desconocida o criptogénica. Se puede dividir el grupo sintomático en agudo, remoto y progresivo y el grupo de trabajo de la ILAE enumera una

lista de causas conocidas de estado epiléptico (2), que se pueden observar en anexo 1. El tercer eje de la clasificación comprende el correlato electroencefalográfico utilizando la terminología de localización, nombre del patrón, morfología, características asociadas al tiempo, modulación y efecto de la intervención (2,22).

De igual manera se recomienda el uso de los criterios de Salzburg para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo (Gráfico 2). Por último clasifica el estado epiléptico por la edad (2,22), ya que se ha identificado un incremento en la incidencia por cada quinquenio por encima de los 60 años de ésta patología (29).

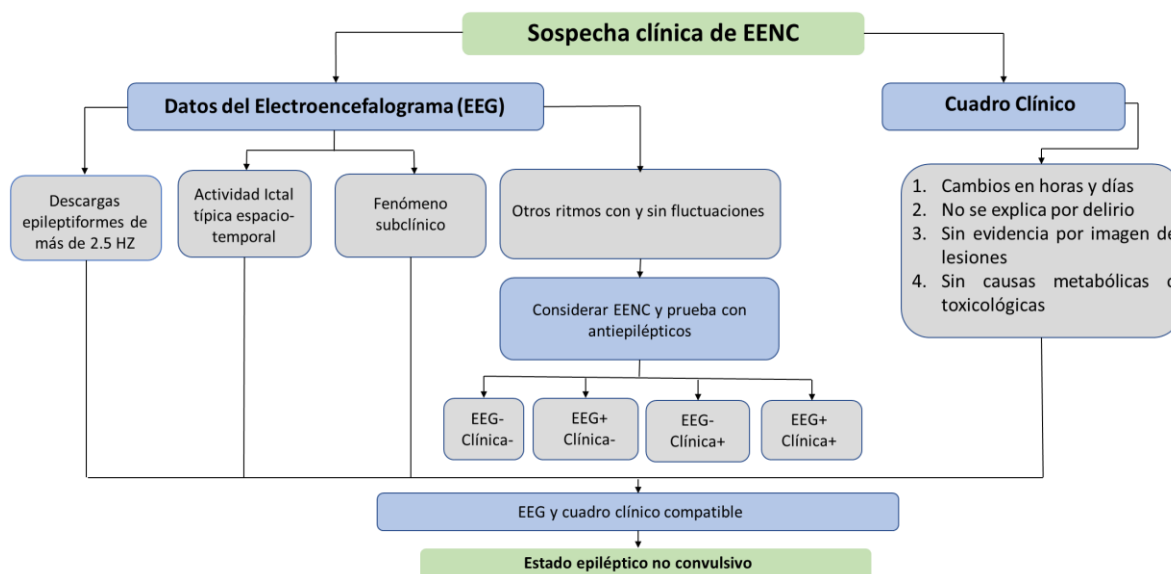


Gráfico 2. Algoritmo de Criterios de Salzburgo para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo (Tomado de (30))

2.4. Severidad del estado epiléptico

En un intento para predecir la mortalidad del estado epiléptico Rossetti et al. desarrollaron el puntaje de severidad del estado epiléptico STESS (por sus siglas en inglés: *Status Epilepticus Severity Score*) partiendo de cuatro variables medidas en el momento de la presentación: estado de conciencia, tipo de crisis, edad del paciente e historia previa de crisis epilépticas. Esta herramienta fue validada externamente y ha demostrado utilidad en

predecir qué pacientes tienen una posibilidad favorable de sobrevivir a un estado epiléptico (31–33), se muestran los puntos de corte en la tabla 1.

Si bien se han desarrollado otras herramientas para predecir resultados de mortalidad o funcionales, como el EMSE (Epidemiology based Mortality score in Status Epilepticus) o el END-IT (Encephalitis-Nonconvulsive Status Epilepticus-Diazepam Resistance-Image Abnormalities-Tracheal Intubation) respectivamente, estudios recientes han demostrado una mejor sensibilidad y desempeño del STESS como herramienta predictiva no sólo de mortalidad sino también de resultados funcionales (34,35).

Puntaje de STESS		
	Condición	Puntos
Nivel de conciencia al ingreso a urgencias	Alerta o somnoliento	0
	Estupor o coma	1
Peor tipo de crisis epiléptica	Parcial simple, parcial compleja, ausencias, mioclonías	0
	Generalizada convulsiva	1
	Estado epiléptico no convulsivo en coma	2
Edad	<65 años	0
	≤65 años	2
Historia previa de epilepsia	Si	0
	No o desconocido	1
Total favorable: 0-2. Desfavorable: ≥ 3	0-6	

Tabla 1. *Puntaje STESS (Tomado de Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia (23))*

2.5. Complicaciones del estado epiléptico

Las complicaciones sistémicas agudas que siguen al estado epiléptico a menudo se subestiman o mal interpretan, la mayoría son resultado de contracciones musculares excesivas generalizadas que aumentan la temperatura corporal y los niveles séricos de potasio interfiriendo con la función y coordinación adecuada de los músculos respiratorios, seguidos de hipoxia y acidosis respiratoria (36). Además el estado epiléptico prolongado aumenta el consumo de oxígeno y energía, la acidosis metabólica y disminuye el ATP, seguido de un fallo en la contractilidad muscular y una mayor concentración sérica de creatina fosfocinasa que conduce a falla renal (36), así también se ha descrito que la cardiomiopatía por estrés es común hasta en el 56% de pacientes admitidos en UCI por estado epiléptico (37).

Hasta un 50% de los pacientes que presentan un estado epiléptico no tienen epilepsia (11,38); sin embargo, se ha descrito un riesgo incrementado de desarrollar epilepsia después de un estado epiléptico hasta en un 20%-40% (39), especialmente en aquellos que experimentan un estado epiléptico refractario, así como en pacientes que presentan un estado epiléptico de causa metabólica comparado con una crisis única (40). También se ha reportado una mortalidad aumentada en pacientes que experimentan un estado epiléptico 72 horas posterior a un ataque cerebrovascular (41).

2.6. Tratamiento del estado epiléptico

Todos los protocolos de tratamiento del estado epiléptico reconocen un enfoque por fases (22). Una primera fase denominada temprana representa los primeros 5-10 minutos del estado donde el manejo es fundamentalmente con benzodiacepinas (1,10,18,22), seguida por una fase de estado epiléptico establecido entre 10-30 minutos requiriendo uso de anticonvulsivantes intravenosos no anestésicos, y si bien la ILAE no tiene una definición “oficial” del estado epiléptico refractario, la mayoría de autores están de acuerdo en que la refractariedad ocurre después de la falla de una benzodiacepina intravenosa o intramuscular de primera línea y un anticonvulsivante intravenoso de segunda línea no anestésico para terminar el estado epiléptico (1,11,22,42-44). Si el estado epiléptico persiste o recurre después del tratamiento con anticonvulsivantes anestésicos es denominado super-refractario

que representa un 10 a 15% de todos los estados epilépticos (11). Se presenta a continuación en detalle la revisión del tratamiento de la primera fase, el manejo de las fases posteriores se encuentran fuera del alcance de este estudio, por tal motivo no se profundizan al detalle.

El tratamiento más efectivo para el estado epiléptico en fase temprana son las benzodiacepinas prefiriendo la vía endovenosa si hay personal entrenado, siendo capaces de controlar el estado epiléptico rápidamente en aproximadamente dos tercios de los pacientes (1,10,18,22,45,46). Sin embargo, las benzodiacepinas pueden ser administradas por vía intramuscular (IM), rectal, nasal o bucal cuando la terapia intravenosa no es factible (1,45,47). Desafortunadamente en Colombia no se dispone de las presentaciones bucal ni rectal utilizadas ampliamente en otras latitudes.

Las benzodiacepinas ejercen sus propiedades antiepilépticas por el incremento en la transmisión inhibitoria incrementando la frecuencia de apertura del canal de los receptores GABAA, con el subsecuente incremento de la conductancia de cloro e hiperpolarización neuronal (47,48). Todas las benzodiacepinas se unen a proteínas plasmáticas, lo que influye directamente en su duración del efecto, así como en su liposolubilidad que varía del 70% al 90% y les confiere un rápido inicio de acción (49,50).

Diazepam es una benzodiacepina de larga acción y mediana potencia, lorazepam es de corta acción y alta potencia, mientras que clonazepam es de larga acción y alta potencia (51), además varios estudios han demostrado control del estado epiléptico en 1–3 minutos con la administración IV de clonazepam (51–54), así también se ha descrito que el clonazepam es más lipofílico que lorazepam y menos que el diazepam, haciéndolo menos propenso a la redistribución, además por su vida media prolongada de 19 a 60 horas; lo hace atractivo para el tratamiento de emergencia del estado epiléptico (48,51).

Brian et al, demostró en un estudio doble ciego aleatorizado que el porcentaje de pacientes que terminaban el estado epiléptico con lorazepam era mayor pero no significativamente diferente a diazepam (OR 1.9; 95% CI: 0.8-4.4), sin embargo este estudio no comparaba los dos medicamento entre sí, sino la droga activa frente a placebo (19). Un metaanálisis en red concluyó que el midazolam no intravenoso y lorazepam intravenoso fueron superiores al

diazepam intravenoso o no intravenoso y que el lorazepam intravenoso fue al menos tan efectivo como el midazolam no intravenoso para tratar el estado epiléptico (55).

No hubo diferencias entre el control de crisis después una sola inyección (lorazepam 78%, diazepam 58%; no significativa) o dos inyecciones (lorazepam 89% y diazepam 76%, no significativa) ni en la latencia de acción (lorazepam media de 3 minutos, diazepam media de 2 minutos (56).

El ensayo doble ciego aleatorizado RAMPART de no inferioridad mostró en el ámbito extra hospitalario ausencia de crisis en 73% de los sujetos en el grupo de midazolam intramuscular y 63.4% en el grupo de lorazepam intravenoso, con una diferencia absoluta del 10% (95% CI: 4.0-16.1; $p < 0.001$) al momento de ingreso al servicio de urgencias, con un tiempo desde la apertura de la caja al cese de crisis de 1.2 y 4.8 minutos para midazolam y lorazepam respectivamente (20). No se han documentado diferencias en el perfil de eventos adversos entre las benzodiazepinas mencionadas (19,20,56).

Aunque las guías de práctica clínica americanas como las de la Sociedad Americana de Epilepsia y de Cuidado Neurocrítico incluyen estas 3 benzodiazepinas mencionadas, recomendando para la terapia IV lorazepam; Midazolam es preferido para la terapia IM y diazepam para la vía rectal de administración (1,10), las guías europeas recomiendan e incluyen clonazepam como alternativa, especialmente cuando no se dispone de lorazepam intravenoso (15–18).

El clonazepam intravenoso fue investigado por Singh et al. en 1982 en 24 pacientes con estado epiléptico con un control completo en 7/7 estados epilépticos focales sin alteración del estado de la conciencia, 7/14 estados epilépticos tónico-clónicos, 2/3 focales con alteración del estado de conciencia, con un tiempo para obtener control clínico de crisis epilépticas de 1.75 minutos sin cambios significativos presión arterial, frecuencia cardíaca o respiratoria (52).

Álvarez et al. en un estudio observacional prospectivo en Lausana, Suiza y tres centros en Boston compararon clonazepam intravenoso como medicamento de primera línea para el estado epiléptico en Suiza y lorazepam intravenoso como primera línea de manejo en Boston; teniendo midazolam como tratamiento alternativo en todos los centros (21). Los

desenlaces primarios fueron el riesgo de desarrollar un estado epiléptico refractario y el número de medicamentos anticonvulsivantes para el control del estado, encontrando el lorazepam con un riesgo elevado de refractariedad comparado con clonazepam (OR 6.4 95% CI 2.66-25.5) así como mayor número de anticonvulsivantes requeridos para el control del estado epiléptico (OR= 4.35 95%CI 1.8-10.5). Sugiriendo que el clonazepam es una alternativa efectiva a lorazepam y midazolam (21). Sin embargo, en este estudio para clonazepam, lorazepam y midazolam, se consideró una dosis de carga adecuada en un 72.2%, 12.2% y 47.8% respectivamente ($p<0.001$) considerando una dosis insuficiente en la mayoría de centros que utilizaban Lorazepam, mientras que el clonazepam se utilizó a la dosis recomendada en la mayoría de los pacientes (21).

La dosificación inadecuada de benzodiacepinas en el manejo del estado epiléptico temprano, ha sido asociada a un mayor riesgo de progresión a refractariedad y al estado epiléptico no convulsivo con coma, como lo evidenciado por Shishir et al. en un análisis retrospectivo de pacientes con estado epiléptico en una unidad de cuidado neurocrítico concluyendo que sólo el 31% recibían dosis adecuadas de benzodiacepinas, entre los pacientes con progresión a refractariedad se determinó que 75.4% no habían sido adecuadamente dosificados ($p=0.04$) y en un 80.6% ($p=0.07$) de los estados epilépticos no convulsivos con coma (57).

El estudio SAMUKeppra, un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego de la eficacia de Levetiracetam como tratamiento complementario a clonazepam para el estado epiléptico convulsivo en forma prehospitalaria, no mostró una diferencia para el resultado primario de terminación de crisis 15 minutos después de la inyección del medicamento (58), Navarro et al. encontraron una terminación clínica del 74% de los pacientes que recibieron Levetiracetam junto a clonazepam y una terminación del 84% en el grupo control que sólo recibió 1 mg de clonazepam (58), superior a lo previamente reportado por estudios aleatorizados entre un 59% a un 65% para el lorazepam intravenoso (0.1 mg/Kg) y 73% para midazolam intramuscular (19,20,59,60).

Se destaca que el alto porcentaje de terminación de crisis en el grupo control a diferencia de los estudios anteriores, permitió una segunda aplicación de clonazepam antes de valorar el desenlace primario, cuestionando también la intensidad de la terapia con benzodiacepinas,

dada su alta efectividad en éste estudio; sin embargo, el tamaño de muestra en éste estudio puede ser una de las limitaciones de su aplicación (61).

2.6. Costos de atención del estado epiléptico

Cada ingreso hospitalario por estado epiléptico representa costos en salud calculados aproximadamente en US\$18.834 en Estados Unidos y 8.347 Euros en Alemania. Con estancias promedio de 12.9 a 14 días respectivamente; lo cual representa un costo anual estimado de US\$4 billones en USA y 83 millones de Euros en Alemania (62). Desafortunadamente en Colombia aún no se cuenta con registros que estimen el costo en salud para esta patología.

Con respecto al costo de las benzodiacepinas para el manejo del estado epiléptico en fase temprana las Guías de práctica clínica del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidado en su apéndice para costos unitarios de medicamentos antiepilépticos para la guía 2011, discrimina el precio neto de la ampolla de clonazepam 1mg/ml, midazolam 1mg/ml y diazepam 5mg/ml, de 0.61 £, 0,62 £ y 0.92 £, respectivamente (63). En la Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud en 2014 muestra que los precios de la ampolla midazolam son de una media de 0.35 US\$, diazepam 0,24 US\$, sin datos para clonazepam endovenoso (64).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta clínica, entendida como terminación o control de crisis epilépticas, en pacientes con estado epiléptico en quienes se utilizó clonazepam como medicamento de primera línea de manejo en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología durante el periodo comprendido entre 2010-2018?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir la respuesta clínica, entendida como la terminación clínica o control de crisis epilépticas, en pacientes con estado epiléptico en quienes se utilizó clonazepam como tratamiento de primera línea.

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes adultos con estado epiléptico atendidos en la FCI-IC en el periodo 2010-2018.
- Caracterizar el estado epiléptico en cuanto a sus diferentes presentaciones, así como tiempo promedio de duración, severidad y antecedentes de epilepsia.
- Describir tiempo de control del estado epiléptico tras la administración de clonazepam, así como dosificación más frecuente en FCI-IC.
- Describir la frecuencia de requerimiento de soporte ventilatorio.
- Describir la progresión a refractariedad y mortalidad intrahospitalaria temprana asociada al estado epiléptico manejado con clonazepam como medicación de primera línea.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos.

5.2. Población

- *Población de referencia:* Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de estado epiléptico en Bogotá, Colombia atendidos entre 2010 y 2018.
- *Población objetivo:* Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de estado epiléptico en Bogotá, Colombia atendidos entre 2010 y 2018, manejados con clonazepam.
- *Población accesible:* Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de estado epiléptico atendidos en la FCI-IC en Bogotá, Colombia entre 2010 y 2018, manejados con clonazepam como tratamiento de primera línea.

5.3. Tamaño de muestra

Fueron incluidos la totalidad de pacientes identificados que cumplieran con los criterios de selección, con diagnóstico de estado epiléptico, atendidos en la FCI-IC en el periodo comprendido entre 2010 y 2018 y manejados con clonazepam. Se identificaron un total de 88 pacientes.

5.4. Criterios de selección

5.4.1. *Criterios de inclusión*

- Pacientes con diagnóstico de estado epiléptico.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes atendidos en la FCI-IC en el periodo comprendido entre enero 2010 y agosto 2018.
- Pacientes que se les haya administrado como primera línea de manejo clonazepam.
- Pacientes con historia clínica disponible en medio digital en el sistema de información de historias clínicas de la FCI-IC.

5.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no hayan completado su estancia en la FCI-IC al menos durante las primeras 24 horas.
- Pacientes que hayan recibido otras benzodiacepinas simultáneas a clonazepam como primera línea de manejo para el estado epiléptico en FCI-IC.
- Pacientes que hayan recibido otras benzodiacepinas diferentes a clonazepam en su atención prehospitalaria.
- Pacientes con estado epiléptico desencadenado por encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Pacientes que habiendo sido inicialmente catalogados como estado epiléptico tengan evidencia objetiva que clasifique el evento como paroxístico no epiléptico.
- Pacientes con tratamiento inmunosupresor por enfermedad diferente a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.

5.5. Variables

Tabla 2. Definición y categorización de las variables de estudio.

Variable	Definición	Tipo y naturaleza de la variable	Operacionalización
Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa, razón	# de años
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa, nominal	1= Hombre 2= Mujer
Diagnóstico previo de epilepsia	Diagnóstico de epilepsia previo a la atención médica actual	Cualitativa, nominal	0= No 1= Si
Tipo de crisis	Definición de estado epiléptico de acuerdo con la duración y las características del episodio	Cualitativa, nominal	1= Convulsivo generalizado 2= Focal sin alteración del estado de conciencia 3= Focal con alteración del estado de conciencia 4= No convulsivo focal 5= Mioclónico 6= Otras, no clasificadas
Terminación clínica de crisis	Resolución del estado epiléptico por	Cualitativa, nominal	0= No 1= Si

	terminación de actividad motora, recuperación del estado de conciencia o finalización de crisis electrográfica.		
Refractariedad	Persistencia o recurrencia del estado epiléptico, después del tratamiento con benzodiacepinas de primera línea y un anticonvulsivante de segunda línea	Cualitativa, nominal	0= No 1= Si
Desencadenante Lesión	Lesión estructural desencadenante del estado epiléptico	Cualitativa, nominal	1= Tumoral 2= Vascular 3= Encefalitis autoinmune
Desencadenante infección	Alteración de origen infeccioso, desencadenante del estado epiléptico	Cualitativa, nominal	1= Infección SNC 2= Infección sistémica
Desencadenante fármacos	Alteración de origen farmacológico, desencadenante del estado epiléptico	Cualitativa, nominal	1= Subdosificación de anticonvulsivantes 2= Disminución del umbral 3= No adherencia a anticonvulsivantes
Desencadenante otros	Alteración de otro origen, desencadenante del estado epiléptico	Cualitativa, nominal	1= Metabólico 2= Privación de sueño 3= Desconocido 4= Otros
Antecedentes	Antecedentes patológicos del paciente	Cualitativa, nominal	1= Hipertensión arterial 2= Metabólicos 3= ACV no especificado 4= ACV isquémico 5= ACV Hemorrágico Epilepsia focal 6= Inflamación 7= Enfermedad pulmonar 8= Tumor cerebral, otras

			localizaciones 9= Infección SNC 10= Otras etiologías 11= Trauma 12= Malformaciones vasculares 13= Fibrilación auricular 14= Otros Cardiovasculares 15= Tumor cerebral 16= Degenerativo 17= Epilepsia generalizada 18= Infección sistémica 19= Síndrome epiléptico 20= Trasplantados 21= Tóxicos
Tiempo de presentación	Duración en minutos del estado epiléptico	Cuantitativa, razón	# de minutos
Severidad STESS	Puntuación de la severidad del estado epiléptico	Cuantitativa, razón	# de puntaje
Dosis inicial de clonazepam	Dosis inicial de clonazepam administrada al paciente	Cualitativa, ordinal	1= <1 mg 2= 1 mg 3= >1 mg
Vía de administración	Modo de administración del clonazepam	Cualitativa, nominal	1= Intravenosa 2= Oral
Fármacos anticonvulsivantes	Fármacos anticonvulsivantes administrados al paciente de para controlar el estado epiléptico	Cuantitativa, razón	# de fármacos
Requerimiento de intubación orotraqueal	Necesidad de soporte ventilatorio del paciente en estado epiléptico	Cualitativa, nominal	0= No 1= Si
Días de estancia hospitalaria	Días transcurridos desde el ingreso al	Cuantitativa, razón	# de días

	hospital hasta la orden de egreso		
Mortalidad	Mortalidad a las 24 horas posterior al ingreso	Cualitativa, nominal	0= No 1= Si

5.6. Plan de análisis

Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se presentan con valores absolutos y relativos en el caso de ser variables cualitativas, y con mediana y percentiles 25 y 75 para las variables cuantitativas. La descripción de las características del estado epiléptico relacionadas con severidad, tipo de crisis, refractariedad y terminación clínica se presentan con valores absolutos y relativos. La dosificación del Clonazepam se presenta recodificada en 3 categorías: menor a 1 mg, 1 mg y mayor a 1 mg. Se señala en valores absolutos y relativos cuantos de los pacientes corresponden a cada categoría. El requerimiento de soporte ventilatorio se presenta con valores absolutos y relativos. Finalmente, la terminación clínica, la progresión a refractariedad y mortalidad intrahospitalaria se presentan como valores absolutos y relativos.

Adicionalmente, todas las variables propuestas y descritas anteriormente, fueron analizadas según dos grupos de interés: aquellos pacientes que tuvieron terminación clínica (si/no) y aquellos que progresaron a refractariedad (si/no). Los resultados para cada grupo se presentan según la naturaleza de las variables.

5.7. Proceso de recolección de la información

El investigador principal realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de estado epiléptico atendidos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en Bogotá, Colombia entre 2010 y 2018 (Periodo en el cual se encuentra sistematizada la información de las Historias Clínicas) manejados con Clonazepam endovenoso como primer fármaco de elección en su manejo. La información obtenida de las historias clínica se ingresó en una base de datos en Excel; donde se

tabularon de acuerdo con la matriz de variables descrita anteriormente. Para la simplificación en la obtención de las historias clínicas se solicitó al área de sistemas filtrar las historias donde se tuviera formulación de Clonazepam 1mg SLN Iny * 1ml y que además cuenten con alguno de los diagnósticos CIE-10 suministrado en el Anexo 2.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se clasifica **sin riesgo** de acuerdo con lo establecido en la resolución 8430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”) del Ministerio de Salud.

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Edimburgo, Escocia, octubre de 2000) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

Los investigadores se comprometen a guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas, así como cumplir con la normatividad vigente en cuanto a su manejo como lo reglamenta la Ley 100 de 1993, la Ley 23 de 1981, el Decreto 3380 de 1981, la Resolución 008430 de 1993 y el Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando las solicitudes sean de índole académico o científico, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

El protocolo fue presentado y aprobado por el comité de ética y de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología y no existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

7.1. Cronograma

Tabla 3. Cronograma de planeación y ejecución de actividades.

No.	Descripción Actividad	Inicio	Finalización
1	Sometimiento de proyecto de investigación ante comités institucionales FCI-IC	Agosto 2018	Septiembre 2018
2	Aprestamiento para recolección de datos, organización de personal, asignación de actividades	Octubre 2018	Octubre 2018
3	Identificación de pacientes, revisión, análisis y extracción de datos desde historias clínicas	Noviembre 2018	Septiembre 2019
4	Análisis de datos, elaboración de primer borrador de informe de resultados	Septiembre 2019	Noviembre 2019
5	Elaboración de informe de resultados, finalización de análisis de datos, correcciones y entrega.	Diciembre 2019	Enero 2020

7.2 Presupuesto

Por las características del estudio y por la metodología planeada el presupuesto económico, recae sobre fuentes de financiación propia así:

Tabla 4. Presupuesto del proyecto de investigación.

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	FCI-IC	CONTRAPARTIDA	PROPIOS	
PERSONAL		3.500.000		3.500.000
EQUIPO			1.500.000	1.500.000
MATERIALES			1.000.000	1.000.000
SERVICIOS TÉCNICOS			3.000.000	3.000.000
SOFTWARE		500.000		500.000
PUBLICACIONES	8.000.000			8.000.000
TOTAL				18.000.000

- **Personal:** Honorarios de asesores.
- **Equip:** Computador Lenovo G500s 15.6-inch Laptop - Black (Intel Core i3 3110M 2.4GHz Processor, 4GB RAM, 500GB HDD, DVDRW, LAN, WLAN, Integrated Graphics, Windows 10 Pro
- **Materiales:** Impresiones, fotocopias, anillado, bolígrafos, lápices, resaltadores.
- **Servicios Técnicos y software:** Análisis estadísticos de datos incluyendo software estadístico.
- **Publicación:** rubro destinado a cuota para publicación en revista indexada Q1 o Q2

8. RESULTADOS

Se obtuvieron 452 registros de fórmulas controladas de clonazepam que coincidían con los diagnósticos CIE-10 descritos en el anexo 2, descartando 69 por estancias menores a 24 horas, 93 por duplicidad del evento, 54 por no uso de clonazepam como primera línea, 131 a pesar del CIE-10 no eran estados epilépticos, 7 sin datos completos, 10 eran hipóxico isquémicos. Finalmente 88 registros cumplieron con los criterios de selección.

De los 88 pacientes incluidos en el presente estudio, el 56.8% correspondían al sexo masculino, la mediana de edad fue de 59 años (P25-P75=31-74) y el 71.6% tenían un diagnóstico previo de epilepsia. El 97.7% recibió clonazepam por vía endovenosa como primera línea de tratamiento, el porcentaje restante lo recibió por vía oral. Las demás características demográficas, clínicas y del estado epiléptico se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Características demográficas y del estado epiléptico en la población de estudio.

Variable	n (%)
Características demográficas	
Edad , mediana (P25-P75)	59 (31-74)
Sexo , masculino	50 (56.8)
Diagnóstico previo de epilepsia , si	63 (71.6)
Características del estado epiléptico	
STESS , favorable	65 (73.9)
Tipo de crisis	
Convulsivo generalizado	39 (44.3)
Mioclónico	17 (19.3)
Focal sin alteración del estado de conciencia	16 (18.2)
Focal con alteración del estado de conciencia	12 (13.6)
No convulsivo focal	2 (2.3)
Otras, no clasificadas	2 (2.3)

Se encontró como desencadenante más frecuente el origen criptogénico (23.9%), seguido por la infección sistémica, (15.9%), la subdosificación de los medicamentos anticonvulsivantes (13.6%) y las alteraciones metabólicas (11.4%), las demás causas se presentan en la tabla 6. Se presentaron crisis de inicio generalizado en un 63.6% de los pacientes incluidos y de inicio focal en el 34.1%. Solo un 2.3% fueron determinadas como no convulsivas. Respecto a la duración de la crisis, fue difícil establecerla por ausencia de registros puntuales de tiempo y requerimiento de estimaciones según los registros de atención en urgencias, optando por desestimarse la interpretación de esta variable dada la falta de información.

Tabla 6. Desencadenantes del estado epiléptico en la población de estudio.

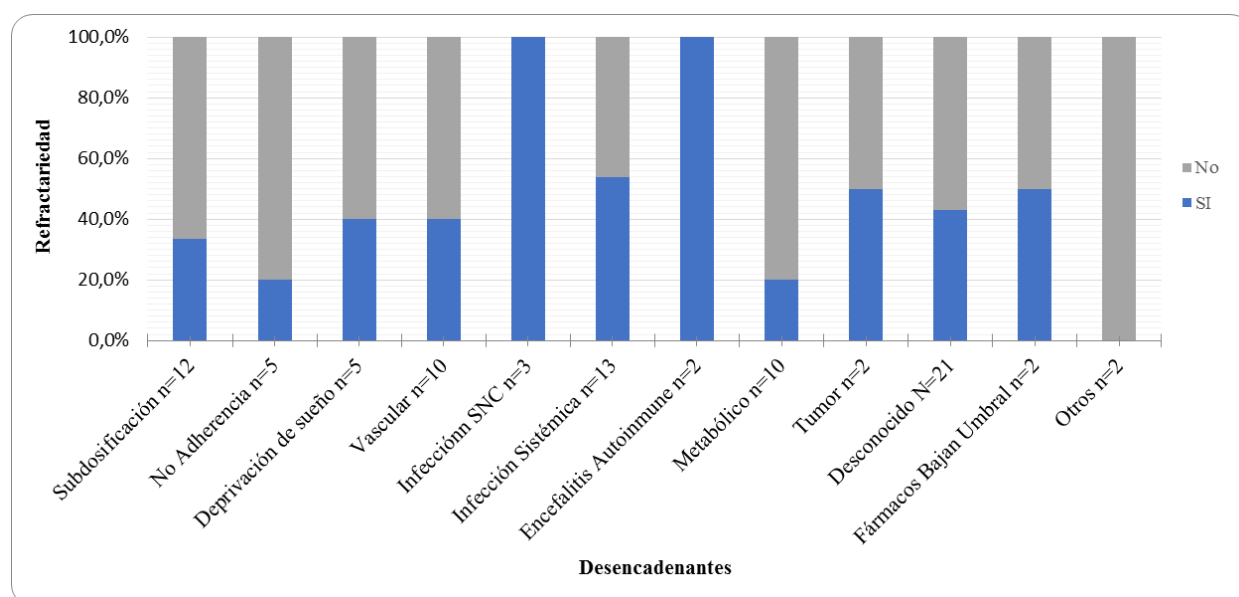
Variable	n (%)
Lesión estructural	
Vascular	10 (11.4)
Tumoral	2 (2.3)
Encefalitis autoinmune	2 (2.3)
Infecciosa	
Infección sistémica	14 (15.9)
Infección SNC	3 (3.4)
Fármacos	
Subdosificación FAC	12 (13.6)
No adherencia FAC	5 (5.7)
Disminución del umbral	2 (2.3)
Otros desencadenantes	
Criptogénica	21 (23.9)
Metabólica	10 (11.4)
Privación de sueño	5 (5.7)
Otros	2 (2.3)

Administración de Medicamentos que presuntamente disminuyen el umbral epiléptico.
FAC=Fármacos Anticonvulsivantes; SNC=Sistema Nervioso Central.

Respecto a la intervención aplicada, se consideró 1mg una dosis suficiente de Clonazepam en el 72.7% de los sujetos, dosis inferiores a 1mg en el 19.3% y superiores a 1mg en el 8% restante. Siendo la dosis inicial mínima administrada de 0,2 mg y máxima de 3mg. Se encontró una relación inversamente proporcional entre la dosis administrada y la edad, administrando las dosis más bajas a los pacientes de mayor edad. El requerimiento de una segunda dosis ocurrió en el 10.2% de los individuos y de una tercera dosis únicamente en un sujeto, en el manejo inicial, en todos los casos por vía endovenosa.

Se obtuvo la terminación del estado epiléptico en el 62.5% de los sujetos, independiente de la dosis inicialmente administrada. Esto determinado clínicamente en la mayoría de los sujetos y en algunos con apoyo electroencefalográfico; se encontró un mayor porcentaje de resolución en las crisis focales (70%) frente a las generalizadas (58.9%), independiente del desencadenante identificado. Las características adicionales de la administración del clonazepam se presentan en la tabla 7.

Gráfico 3. Distribución de frecuencias relativas de la refractariedad según desencadenantes en forma discriminada.



Se registró progresión a refractariedad en 42% de los casos, 7 casos adicionales fueron súper refractarios. Solo el 28.6% de los pacientes en quienes se utilizó dosis mayor a 1mg

progreso a refractariedad comparado con 42.2 y 47.1% en los grupos de 1mg y menos de 1 mg, respectivamente (Ver tabla 8). De la misma forma, fue más frecuente la progresión a refractariedad en las etiologías dadas por encefalitis autoinmune e infección del sistema nervioso central (Ver gráfico 3).

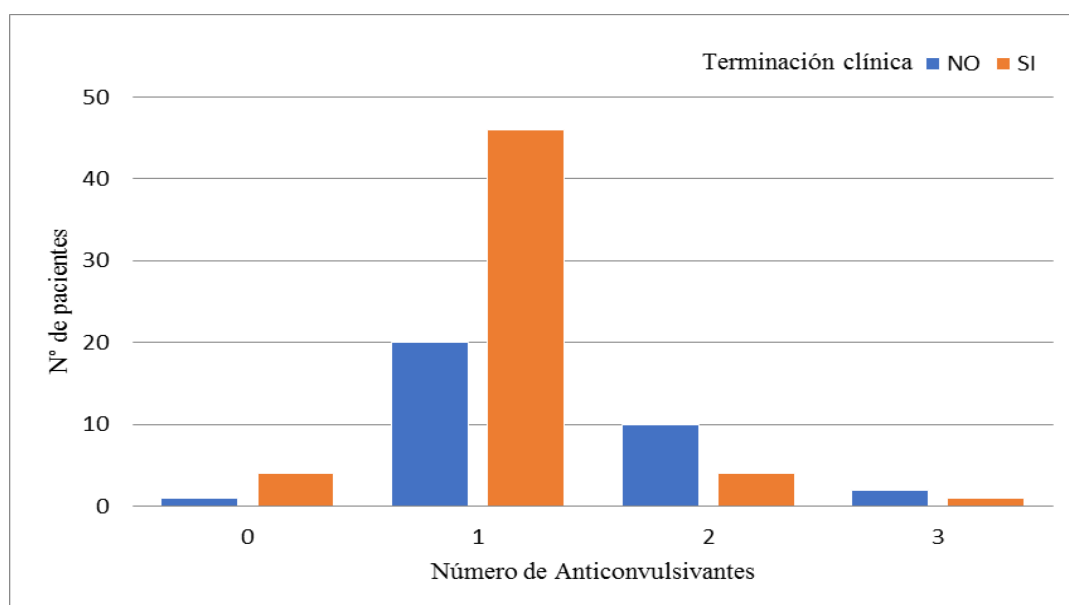
Tabla 7. Características de la intervención para la población de estudio.

Variable	n (%)
Dosis inicial de clonazepam	
<1 mg	17 (19.3)
1 mg	64 (72.7)
>1 mg	7 (8.0)
Requerimiento segunda dosis	9 (10.2)
Requerimiento tercera dosis	1 (1.1)
Número de fármacos anticonvulsivantes	
0	5 (5.7)
1	66 (75.0)
2	14 (15.9)
3	3 (3.4)
Frecuencia de uso de anticonvulsivantes y combinaciones de fármaco anticonvulsivante	
Ningún FAC o combinación	5 (5.7)
LEV	26 (29.5)
AV	28 (31.8)
FNT	12 (13.6)
LEV+AV	7 (8.0)
LAC y Otras combinaciones	10 (11.3)
Intubación orotraqueal, si	22 (25.0)
Refractariedad, si	37 (42.0)
Terminación clínica de la crisis, si	55 (62.5)

LEV= Levetiracetam; AV= Divalproato de Sodio; FNT= Fenitoina; LAC= Lacosamida; FAC= Fármaco anticonvulsivante.

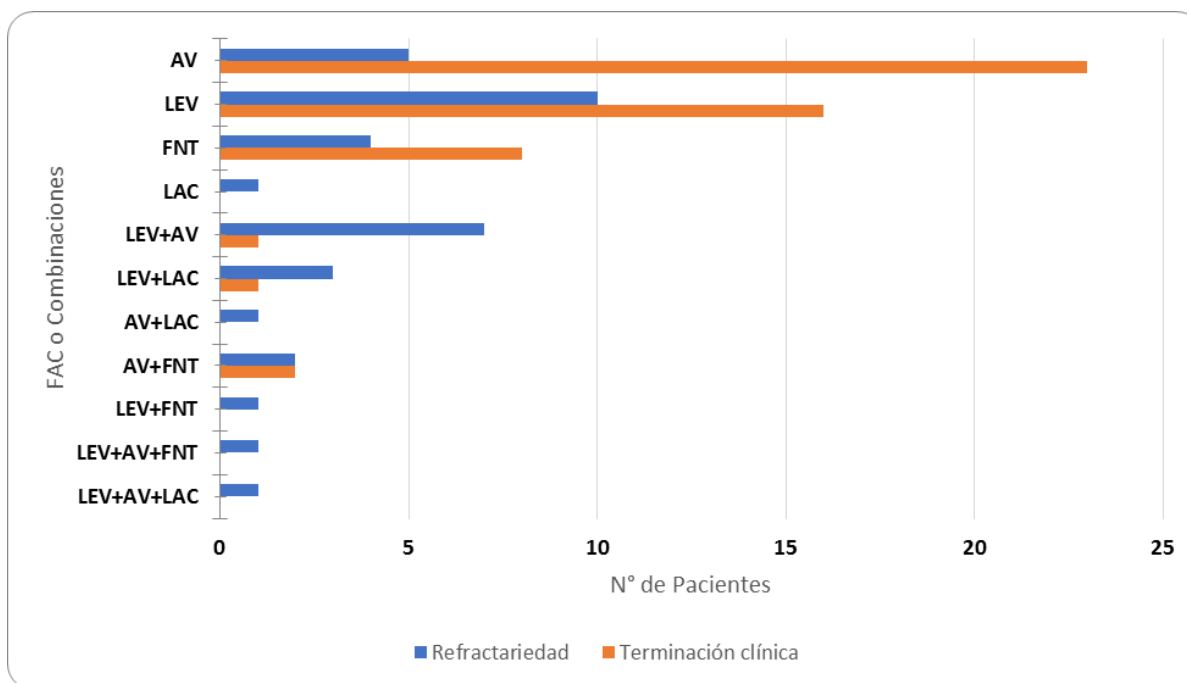
Se requirió intubación orotraqueal en el 25% de los casos de la población general, y en el 54.1% de los casos refractarios, decidiéndose manejo paliativo en los restantes (n=16). La mayoría de los pacientes de nuestra serie requirió 1 medicamento anticonvulsivante para la terminación del estado epiléptico (Ver gráfico 4).

Gráfico 4. Terminación clínica según número de FAC usados para el control del estado epiléptico. Nótese un progresivo decremento en la respuesta entre un mayor número de FAC es requerido.



Se obtuvo una terminación clínica en mayor frecuencia con el valproato de sodio, seguido por el levetiracetam y observándose una menor frecuencia con las combinaciones. La refractariedad en el caso de monoterapia de segunda línea fue más frecuente en el caso de levetiracetam y predominante para las combinaciones de anticonvulsivantes (Ver gráfico 5).

Gráfico 5. Terminación clínica y refractariedad según FAC o Combinaciones de FAC requeridos.



La distribución de la terminación clínica del estado epiléptico (si/no) y la refractariedad (si/no) según la edad, dosis de clonazepam administrada, tipo de crisis y severidad del estado epiléptico se presenta en la tabla 8. Por último, la mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (P25-P75=2.2-19) y la proporción de mortalidad a 24 horas fue del 2.3% en los pacientes con causas vasculares potencialmente fatales con STESS severos.

Tabla 8. Distribución de la edad, la dosis de clonazepam administrada, el tipo de crisis y la severidad del estado epiléptico según terminación clínica y refractariedad

		Edad Mediana (P25-P75)	Dosis (mg)			Tipo de Crisis			Puntaje STESS	
			<1 (n=17)	1 (n=64)	>1 (n=7)	G (n=56)	F (n=30)	NC (n=2)	FAV (n=65)	DESFAV (n=23)
Terminación clínica	Si (n=55)	55 (30-74)	9 (52.9)	41 (64.1)	5 (71.4)	33 (58.9)	21 (70.0)	1 (50.0)	40 (61.5)	15 (65.2)
	No (n=33)	64 (32-75)	8 (47.1)	23 (35.9)	2 (28.6)	23 (41.1)	9 (30.0)	1 (50.0)	25 (38.5)	8 (34.8)
Progresión a Refractariedad	Si (n=37)	56 (33-74)	8 (47.1)	27 (42.2)	2 (28.6)	23 (41.1)	23 (43.3)	1 (50.0)	27 (41.5)	10 (43.5)
	No (n=51)	64 (31-75)	9 (52.9)	37 (57.8)	5 (71.4)	33 (58.9)	17 (56.7)	1 (50.0)	38 (58.5)	13 (56.5)

G=General; F=Focalizada; NC=No clasificada; FAV=Favorable; DESFAV=Desfavorable

9. DISCUSIÓN

Nuestra serie de pacientes con estado epiléptico manejados inicialmente con Clonazepam como benzodiacepina de primera línea tuvo una edad mediana ligeramente mayor en comparación con estudios previos; Dham B et al, presentaron una edad media entre los 38-43 años (65), así como Bonaventura con una edad media de 37 años (66). En probable relación al perfil demográfico de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología donde se atiende un gran porcentaje de población de edad avanzada. Con respecto al género no se vio una diferencia significativa entre ambos géneros, con una frecuencia ligeramente mayor de hombres.

Ozdilek B et al, reportó como etiología más frecuente del estado epiléptico la infección de sistema nervioso central en un 23% seguido de tumores cerebrales (67). De igual forma Li J, et al, reportaron un 25% para infecciones de SNC como principal desencadenante, seguido por causas tóxico/metabólicas en un 21% (68). En contraste, en nuestra serie de casos se encontró como causa más frecuente la criptogénica, seguida por la infección sistémica, la subdosificación de los medicamentos anticonvulsivantes, enfermedad cerebrovascular y causa metabólica.

La semiología de las crisis más frecuentes en la admisión de los pacientes fueron las crisis de inicio generalizado con un 63.6% y no convulsivas en un 2.3%. Concordando con otros estudios en donde H. Yoshimura et al, reportaron como principal forma semiológica del estado epiléptico la forma con síntomas motores con un 93.9%, discriminadas en tónico clónico en un 67.5% y focal motor en el 25.4% de los casos y estado epiléptico no convulsivo en 6.1% (69). La baja incidencia de estado epiléptico no convulsivo en esta serie podría estar relacionada con las limitaciones hospitalarias para una rápida monitorización por videoelectroencefalografía continua.

En nuestra serie se usó en un 72.7% una dosis de Clonazepam de 1mg, similar a la dosis estándar recomendada en diferentes estudios de referencia. Navarro et al, realizaron un ensayo aleatorizado doble ciego en 13 servicios médicos y 26 hospitales de Francia

comparando el uso extrahospitalario de Levetiracetam+Clonazepam versus Clonazepam+placebo usando como dosis estándar 1mg, obteniendo mejores resultados con Clonazepam+placebo en el 84% de los pacientes (58). A pesar de que el uso de dosis diferentes a 1mg se dio en un 27.3% de nuestros casos, se evidenció una marcada influencia de la edad del paciente en la decisión de administrar una dosis dada, sin descartar ajuste de la dosis al peso. Álvarez et al, determinaron como dosis suficiente en un paciente de 65-100 kg, de 1-1.5 mg con una dosis ajustada al peso de 0.015 mg/kg. Siendo la dosis recomendada para Clonazepam de 1–2 mg en adultos, en bolo intravenoso sin exceder 2 mg/min (21). En nuestra serie el mayor porcentaje de resolución del estado epiléptico se presentó con las dosis mayores a 1mg; sin embargo, se debe tener en cuenta el *n* bajo en esta categoría. La dosis de 1mg alcanzó un 64,1% de resolución del estado epiléptico.

Difícilmente se podría atribuir la terminación clínica únicamente a la benzodiacepina administrada, dado una práctica común de administración simultánea o rápidamente subsecuente de algún o algunos fármacos anticonvulsivantes (FACs) de segunda línea, usualmente Divalproato de sodio o Levetiracetam. Dicha práctica para el caso de nuestra serie incrementó la proporción de estados epilépticos refractarios acogiendo la definición previamente planteada; identificándose una mayor proporción de pacientes con refractariedad en el grupo de menos de 1 mg de Clonazepam (47.1%) comparados con los de más de 1mg (28.6 %).

En un estudio multicéntrico donde realizaron la comparación entre diferentes benzodiacepinas como primera línea de manejo del estado epiléptico, teniendo en cuenta la definición de refractariedad como una falla en la respuesta al manejo inicial con una benzodiacepina y un medicamento antiepiléptico recomendado como segunda línea, se encontró un mayor riesgo de progresión a refractariedad en los pacientes que recibieron Lorazepam en comparación con Midazolam o Clonazepam (OR 6.4, 95% CI 2.66-25.5, $p < 0.001$) (21).

Uno de los marcadores de efectividad descritos en la literatura además de la progresión a refractariedad ha sido el número de fármacos antiepilépticos utilizados para el control del estado epiléptico, que para el caso de nuestra serie no estuvo relacionada con la dosis inicial del Clonazepam administrado. Estudios como el RAMPART comparaban eficacia de

Midazolam intramuscular y Lorazepam intravenoso documentando terminación de crisis en un 63,4% para el grupo de Midazolam (20) y Álvarez et al, después de ajustar sus observaciones por dosis suficiente de benzodiacepinas observaron un 60% de refractariedad con Lorazepam comparado con Clonazepam (44,2%) (21); para nuestro caso se observó una terminación clínica de crisis en un 62,5% y una refractariedad del estado epiléptico en un 42%. A pesar de ser un estudio con nivel de evidencia tipo 3, obtuvimos resultados que sugieren una tasa de respuesta similar o superior a algunas otras benzodiacepinas disponibles y no disponibles en nuestro medio, conociendo las limitaciones de un estudio descriptivo que no permite la generalización de datos a una población, pero abre la puerta a futuros estudios donde se plantee comparar las alternativas disponibles en Colombia para el manejo agudo del estado epiléptico.

Nuestra serie de casos tuvo como limitaciones principales el tamaño de muestra alcanzado, que dificulta análisis superiores y la naturaleza propia del estudio, que por ser observacional y de orden retrospectivo puede presentar sesgos de información o errores de observador en el registro y la extracción de información. Sin embargo, para mitigar estos riesgos, la revisión de historias clínicas se realizó por dos observadores, de manera que fuera posible verificar la información registrada. En cuanto a fortalezas, la información derivada de esta serie de casos contribuye a la brecha de conocimiento en la temática en Colombia, aportando información valiosa sobre las líneas de tratamiento utilizadas en los pacientes con estado epiléptico, sus características principales y los resultados que se obtienen, así como la caracterización de los pacientes con estado epiléptico en el país.

10. CONCLUSIONES

Si bien, no existen estudios que aprueben clonazepam como benzodiazepina de elección para el manejo del estado epiléptico, esta serie de casos proporciona evidencia tipo 3, demostrando un alto porcentaje de terminación de crisis cuando se utiliza clonazepam desde el manejo de la fase temprana del estado epiléptico. Se plantea la posibilidad que el clonazepam pueda ser una opción terapéutica a considerar como primera línea de manejo, sin embargo se requieren estudios prospectivos y aleatorizados que puedan validar esta hipótesis y puedan determinar su régimen de administración.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
3. Pan American Health Organization. The management of epilepsy in the public health sector. Pan American Health Organization. 2018. 1–33 p.
4. WHO. Epilepsy Key facts [Internet]. Fact Sheets. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
5. Gustavo Pradilla A, Boris A, León-Sarmiento FE, Roselli DA, Bautista LE, Morillo L, et al. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO) Colombiano. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2003;14(2):104–11.
6. Organizacion Panamericana de la Salud. Epilepsia en Latinoamérica: Documento técnico basado en las presentaciones del Taller Internacional efectuado en Santiago de Chile, en agosto de 2013, y otras contribuciones posteriores. 2013;10.
7. Sánchez S, Rincon F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *J Clin Med*. 2016;5(8):71.
8. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel J-P, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet* (London, England). 2016 May;387(10033):2145–54.
9. Ministerio de Salud y Protección Social oficina de PS. Envejecimiento demográfico. colombia 1951-2020 dinámica demográfica y estructuras poblacionales. 2013;1–45.
10. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-

based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48–61.

11. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):615–24.
12. Organizacion Panamericana de la Salud, Liga internacional contra la Epilepsia OI por la E. Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe. Organizacion Panamericana de la Salud. 2013. 9 p.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica Sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia. Minist salud. 2013;18.
14. Treiman DM, Wasterlain CG. Status Epilepticus : Mechanisms and Management. Cambridge, Mass: The MIT Press; 2006.
15. Oddo M, Bracard S, Cariou A, Chanques G, Citerio G, Clerckx B, et al. Update in Neurocritical Care: a summary of the 2018 Paris international conference of the French Society of Intensive Care. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):1–13.
16. Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, et al. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(4):419–26.
17. Serrano-Castro PJ, Casado-Chocán JL, Mercadé-Cerdá JM, Altuzarra-Corral A, Rufo-Campos M, Moreno-Alegre V, et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: III. Antiepileptic therapy in special situations. *Rev Neurol.* 2005;40(11):683–95.
18. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurologia.* 2016;31(2):121–9.

19. Brian K. Alldredge, Pharm D, Alan M. Gelb, M.D. S.Marshal Isaacs, M.D. Megan D. Corry, EMTP. Faith Allen M. A Comparison of Lorazepam, Diazepam, and Placebo for the Treatment of Out-of-Hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(25):631–7.
20. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): A double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia.* 2011;52(SUPPL. 8):45–7.
21. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia.* 2015;56(8):1275–85.
22. Trinka E, Kälviäinen R. 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. *Seizure.* 2017;44:65–73.
23. Vergara Aguilar JP, Ladino, Lady, Castro CA, Gómez Arias B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. *Acta Neurológica Colomb.* 2019;35(2):74–88.
24. Walker MC. Pathophysiology of Status Epilepticus. *Neurosci Lett.* 2018;667:84–91.
25. Burman RJ, Raimondo J V, Jefferys JGR, Sen A, Akerman CJ. The transition to status epilepticus: how the brain meets the demands of perpetual seizure activity Richard. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2019;1311(19).
26. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol.* 1973 Jan;28(1):1–9.
27. Outin H. État De Mal Épileptique Convulsif Généralisé De L’Adulte En Situation D’Urgence Et En Réanimation. *Press Medicale.* 2009;38(12):1722–6.

28. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005;331(673):673–7.
29. Legriel S, Brophy G. Managing Status Epilepticus in the Older Adult. *J Clin Med*. 2016;5(5):53.
30. Morales-Del Ángel AY, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R, Orozco-Paredes J. Non convulsive epileptic status in the geriatric patient. *Med Interna Mex*. 2018;34(5):704–14.
31. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006;66(11):1736–8.
32. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008;255(10):1561–6.
33. Leitingner M, Kalss G, Rohrer A, Pilz G, Novak H, Höfler J, et al. Predicting outcome of status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:126–30.
34. Lin C-H, Ho C-J, Lu Y-T, Shih F-Y, Chuang Y-C, Tsai M-H. Predicting the Functional Outcome of Adult Patients with Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2019;8(7):992.
35. El-Tamawy MS, Amer H, Kishk NA, Nawito AM, Basheer MA, Alieldin N, et al. External validation of STESS and EMSE as outcome prediction scores in an Egyptian cohort with status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2020;102:106686.
36. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46(1):138–45.
37. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2164–70.

38. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11(12):800–10.
39. Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(4):508–18.
40. Meierkord H. The risk of epilepsy after status epilepticus in children and adults. *Epilepsia*. 2007;48(SUPPL. 8):94–5.
41. Santamarina E, Abaira L, Toledo M, González-Cuevas M, Quintana M, Maisterra O, et al. Prognosis of post-stroke status epilepticus: Effects of time difference between the two events. *Seizure*. 2018;60(March):172–7.
42. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: Still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):922–30.
43. Patel M, Bagary M, McCorry D. The management of convulsive refractory status epilepticus in adults in the UK: No consistency in practice and little access to continuous EEG monitoring. *Seizure*. 2015;24(C):33–7.
44. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs*. 2018;78(3):307–26.
45. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015;75(13):1499–521.
46. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: Pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):246–56.
47. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(2):69–86.
48. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Rohrer A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):513–34.
49. Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy.

Curr Treat Options Neurol. 2016;18(4):1–11.

50. Rogalski R, Rogalski A. Benzodiazepine Selection in the Management of Status Epilepticus: A Review. *Adv Emerg Nurs J*. 2015;37(2):83–94.
51. Shangguan Y, Liao H, Wang X. Clonazepam in the treatment of status epilepticus. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):733–40.
52. Singh AN, Le Morvan P. Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982;6(4–6):539–42.
53. Gastaut H, Courjon J, Poire R, Weber M. Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia*. 1971 Sep;12(3):197–214.
54. Congdon PJ, Forsythe WI. Intravenous Clonazepam in the Treatment of Status Epilepticus in Children. *Epilepsia*. 1980;21(1):97–102.
55. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, Yang ZB, Feng K, Fan JC. A Comparison of Midazolam, Lorazepam, and Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children: A Network Meta-analysis. *J Child Neurol*. 2016;31(9):1093–107.
56. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983 Mar;249(11):1452–4.
57. Rao SK, Mahulikar A, Ibrahim M, Shah A, Seraji-Bozorgzad N, Mohamed W. Inadequate benzodiazepine dosing may result in progression to refractory and non-convulsive status epilepticus. *Epileptic Disord*. 2018;20(4):265–9.
58. Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):47–55.
59. Design S. A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status

Epilepticus. N Engl J Med. 1998;339(12):792-798|.

60. Krul IM, Sc M, Lugtenburg PJ, Ph D, Leeuwen FE Van, Ph D. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. N Engl J Med. 2015;1609–19.
61. Claassen J. Dr No: Double drug fails to eliminate status epilepticus. Lancet Neurol. 2016;15(1):23–4.
62. Kortland LM, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A. Cost of status epilepticus: A systematic review. Seizure. 2015;24(C):17–20.
63. Tab C, Tab T, Chewtab T, Chble T, Tab C, Tab T, et al. The Epilepsies: Clinical Guideline APPENDIX Q - Unit costs of anti-epileptic drugs for 2011 guideline. Natl Inst Heal Care Excell. 2012;(January):1–7.
64. WHO, Management Sciences for Health. International Drug Price Indicator. 2015;
65. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. Neurocrit Care. 2014;20(3):476–83.
66. Di Bonaventura C, Mari F, Vanacore N, Fattouch J, Zarabla A, Berardelli A, et al. Status epilepticus in epileptic patients. Related syndromes, precipitating factors, treatment and outcome in a video-EEG population-based study. Seizure. 2008;17(6):535–48.
67. Ozdilek B, Midi I, Agan K, Bingol CA. Episodes of status epilepticus in young adults: Etiologic factors, subtypes, and outcomes. Epilepsy Behav. 2013;27(2):351–4.
68. Li JM, Chen L, Zhou B, Zhu Y, Zhou D. Convulsive status epilepticus in adults and adolescents of southwest China: Mortality, etiology, and predictors of death. Epilepsy Behav. 2009;14(1):146–9.
69. Yoshimura H, Matsumoto R, Ueda H, Ariyoshi K, Ikeda A, Takahashi R, et al.

Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital. *Seizure*. 2018;61(April):23–9.

12. ANEXOS

12.1. Anexo 1. Causas del estado epiléptico (Traducido de (2))

Listado de etiologías que pueden causar estado epiléptico

1. Enfermedades cerebrovasculares

- a. Ataque cerebrovascular isquémico
- b. Sangrado intracerebral
- c. Sangrado subaracnoideo
- d. Hematoma subdural
- e. Hematoma epidural.
- f. Trombosis de senos venoso y trombosis venosa cortical
- g. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- h. Demencia vascular

2. infecciones del SNC

- a. Meningitis bacteriana aguda
- b. Meningitis bacteriana crónica
- c. Encefalitis viral aguda (incluyendo encefalitis japonesa B, encefalitis por herpes simplex, herpesvirus humano 6)
- d. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- e. Toxoplasmosis cerebral
- f. Tuberculosis
- g. Neurocisticercosis
- h. Malaria cerebral
- i. Infecciones bacterianas atípicas

- j. Enfermedades relacionadas con el VIH
- k. Enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, CJD)
- l. Infecciones por protozoos
- m. Enfermedades fúngicas
- n. Panencefalitis esclerosante subaguda
- o. Encefalitis progresiva por rubéola

3. Enfermedades neurodegenerativas

- a. Enfermedad de Alzheimer
- b. Degeneración corticobasal
- c. Demencia frontotemporal

4. Tumores intracraneales

- a. Tumores gliales
- b. Meningioma
- c. Metástasis
- d. Linfoma
- e. Meningeosis neoplásica
- f. Ependimoma
- g. Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

5. Displasias corticales

- a. Displasia cortical focal (DCF) tipo II, complejo de esclerosis tuberosa (CET), hemimegalencefalia
- b. Ganglioglioma, gangliocitoma, tumor disembrioplastico neuroepitelial (DNET)
- c. Heterotopia nodular periventricular (HNP) y otras heterotopias nodulares
- d. Espectro de heterotopia en banda subcortical
- e. Lisencefalia
- f. Polimicrogiria familiar y esporádica
- g. Esquicencefalia familiar y esporádica
- h. Malformaciones infratentoriales (p. ej., displasia dentada, displasia mamilar, etc.)

6. Traumatismo craneal

- a. Trauma cerrado de cráneo
- b. Trauma abierto de cráneo
- c. Trauma penetrante de cráneo

7. Relacionados con el alcohol

- a. intoxicación
- b. Abstinencia de alcohol
- c. Encefalopatía tardía por alcohol con convulsiones
- d. Encefalopatía de Wernicke

8. Intoxicación

- a. Drogas
- b. Neurotoxinas
- c. Metales pesados

9. Retirada o niveles bajos de fármacos anticonvulsivantes

10. Hipoxia cerebral o anoxia

11. Alteraciones metabólicas (p. Ej., Desequilibrios electrolíticos, desequilibrio de glucosa, insuficiencia orgánica, acidosis, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, encefalopatía por radiación, etc.)

12. trastornos autoinmunes

- a. Esclerosis múltiple
- b. Encefalitis paraneoplásica
- c. Encefalopatía de Hashimoto
- d. Anti-receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)
- e. Anti-receptor de canal de potasio dependiente de voltaje (incluida la encefalitis por glioma rico en leucina inactivada 1)
- f. Anticuerpo anti-glutámico descarboxilasa asociado a encefalitis
- g. Encefalitis del receptor de Anti-alfa – amino-3 –hidroxi- 5–metilisoxazol–ácido 4-propiónico
- h. Encefalitis autoinmune seronegativa
- i. Encefalitis de Rasmussen
- j. Lupus cerebral (lupus eritematoso sistémico)
- k. CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, síndrome de dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasia)

l. Enfermedad de Still del adulto

m. Síndrome de Goodpasture

n. Púrpura trombocitopénica trombótica (Moschcow-síndrome de itz, púrpura de Henoch-Schölelein)

13. Enfermedades mitocondriales que causan SE

a. Enfermedad de Alpers

b. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ataque cerebrovascular (MELAS)

c. Síndrome de Leigh

d. Encefalopatía mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)

e. Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP)

14. Aberraciones cromosómicas y anomalías genéticas

a. Cromosoma 20 en anillo

b. Síndrome de Angelman

c. Síndrome de Wolf-Hirshhorn

d. Síndrome X frágil

e. Síndrome de retraso mental ligado a X

f. Cromosoma 17 en anillo

g. Síndrome de Rett

h. Síndrome de Down (trisomía 21)

15. Síndromes neurocutáneos

a. Síndrome de Sturge-Weber

16. Trastornos metabólicos

a. Porfiria

b. Enfermedad de Menkes

c. Enfermedad de Wilson

d. Adrenoleucodistrofia

e. Enfermedad de Alexander

f. Deficiencia de cobalamina C / D

g. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

h. Hiperprolinemia

i. Enfermedad de la orina con jarabe de arce

j. Deficiencia de 3-metilcrotonil coenzima A carboxilasa

k. Intolerancia a la proteína lisinúrica

l. aciduria hidroxiglutarica

m. Leucodistrofia metacromática

n. Lipofuscinosis neuronal ceroid (tipos I, II, III, incluida la enfermedad de Kufs)

o. Enfermedad de Lafora

p. Enfermedad de Unverricht-Lundborg

q. Sialidosis (tipo I y II)

r. Morbus Gaucher

s. Deficiencia de beta ureidopropionasa

t. Deficiencia de 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa

u. Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa

v. Deficiencia de semialdehído deshidrogenasa succínica

17. Otros

- a. Migraña hemipléjica familiar
- b. Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (SCA)
- c. Síndrome de piel arrugada
- d. Melanomatosis neurocutánea
- e. Mutación de neuroserpin
- f. Síndrome de Wolfram
- g. Hiperekplexia autosómica recesiva
- h. Síndrome de Cockayne
- i. Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
- j. Síndrome de Robinow
- k. Hiperpirexia maligna
- l. Enfermedad de Huntington juvenil (variante de Westphal)

12.2. Anexo 2. Códigos CIE-10 para búsqueda cruzada con historias clínicas de formulación de ClonazePAM 1 mg SLN Iny * 1 ml.

Código CIE10	Diagnóstico
G410	Estado de gran mal epiléptico
G411	Estado de pequeño mal epiléptico
G412	Estado de mal epiléptico parcial complejo
G418	Otros estados epilépticos
G409	Epilepsia, tipo no especificado
G408	Otras epilepsias
R568	Otras convulsiones y las no especificadas
G400	Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques de inicio localizado
G401	Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques parciales simples
G402	Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques parciales complejos
G403	Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados
G404	Otras epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados
G253	Mioclonía
G406	Ataques de gran mal, no especificados (con o sin pequeño mal)
G407	Pequeño mal, no especificado (sin ataque de gran mal)
F445	Convulsiones disociativas
R560	Convulsiones febriles
F803	Afasia adquirida con epilepsia (Landau-Kleffner)

12.3. Anexo 3. Carta aprobación Comité de Investigaciones. Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

DDI-305-2018

Bogotá, 12 de julio de 2018

Doctor
IVÁN GAONA
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimado doctor Gaona:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo **“Experiencia con clonazepam como primera línea de manejo en el estatus epiléptico en adultos”** Código HC-1139-2018, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización en la institución.

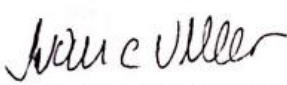
Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Enero 9 del 2019
- Julio 9 del 2019

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


JUAN CARLOS VILLAR CENTENO, MD, MSc, PhD
Secretario (E) Comité de Investigaciones

 **FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

Jacqueline R.

 **FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org

12.4. Anexo 4. Carta aprobación Comité de Ética Médica. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

CEIC – 3724 - 2018

Bogotá, 22 de agosto de 2018

Doctora

PAOLA ANDREA ORTIZ

Investigador Principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref. Experiencia con clonazepam como primera línea de manejo en el estatus epiléptico en adultos

Estimada doctora Ortiz:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta No. 28-2018 del 15 de agosto de 2018.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



fci FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
**COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

J. SINAY AREVALO LEAL, MD

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736

Olga C.

fci FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org