

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Uso del diazepam intrarectal pre hospitalario en la reducción de la duración del status epiléptico, reducción de consultas o estancia hospitalaria por estatus epiléptico en los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Nacional de Niños “Dr Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. María Gabriela Brenes Meléndez

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2019**

DEDICATORIA

A dios quien me ha dado muchas bendiciones.
A mis papas quienes han sido un pilar fundamental en mi vida y un apoyo incondicional.
A mi tío José uno de mis mayores ejemplos a seguir.
A mi novio y a toda mi familia que siempre han estado ahí para apoyarme.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que de una u otra forma me han guiado y colaborado para la realización de este estudio.

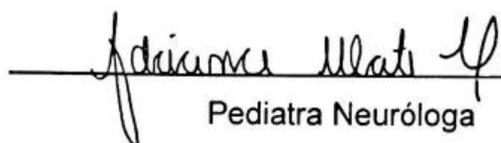
A mis compañeros que hicieron del Hospital una segunda familia.

Y en especial a mi tutor el Dr. Sixto Bogantes por toda la guía y el apoyo brindado.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Pediatría.”



Asistente Neurología pediátrica,
Dr. Sixto Bogantes Ledezma
Profesor Guía

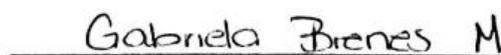


Pediatra Neuróloga
Dra. Adriana Ulate Campos
Lector



Pediatra Endocrinólogo
Dr. Roberto Bogarin

Director Coordinador / Representante Programa de Posgrado en Pediatría



María Gabriela Brenes Meléndez
Autora principal

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Tabla de contenidos.....	5
Resumen.....	7
• Introducción	
• Pacientes y métodos	
• Resultados	
• Conclusiones	
Índice de cuadros.....	10
Índice de gráficos.....	11
Lista de abreviaturas.....	15
Investigadores.....	16
Acta de revisión del proyecto de graduación.....	17
Introducción	20
Justificación.....	23
Objetivos.....	24
Pacientes y Métodos.....	25

- Diseño del estudio
- Población del estudio
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Tamaño de la muestra
- Análisis de datos

Aspectos Éticos.....	27
Fuentes de Financiamiento.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	33
Conclusiones.....	36
Limitaciones y sesgos del estudio.....	38
Recomendaciones.....	39
Anexos.....	40
• Tablas y cuadros	
• Hoja de recolección de datos	
Bibliografía.....	60

RESUMEN

- **Introducción**

La epilepsia es un grupo de patologías cerebrales caracterizadas por la predisposición a generar crisis convulsivas espontáneas recurrentes. Es uno de los trastornos más frecuentes en neurología pediátrica y su cronicidad incrementa la importancia de un manejo adecuado y oportuno.

El status epiléptico es una emergencia médica que puede tener consecuencias como lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales. Y existe hasta un 40% de los niños epilépticos que no controlan sus crisis a pesar del uso de al menos dos fármacos anticonvulsivantes a dosis terapéuticas en al menos un año, a los que se les llama epilépticos fármaco resistentes.

Desde principios de los años 70, se planteó en la comunidad científica el uso de benzodíacepinas para abortar las convulsiones prolongadas, utilizando diferentes vías de administración.

Para efectos del presente estudio, se analizó el uso extra hospitalario del diazepam IR en la población pediátrica con el fin de: 1) Describir la utilidad clínica de su uso extra hospitalario en la prevención de consultas por status epiléptico al servicio de emergencias. 2) Describir si hubo reducción en las complicaciones y costos asociados a status epiléptico en los pacientes con epilepsia refractaria. 3) Identificar las dificultades de comprensión en la técnica de aplicación y la aplicación propiamente dicha por los cuidadores.

Se analizó la población de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria del Hospital Nacional de Niños, que han recibido tratamiento con diazepam IR como parte de su tratamiento. Para identificar la eficacia de éste en la prevención de consultas al servicio de emergencias, sin dejar de lado los posibles efectos adversos que se podrían producir, así como su frecuencia.

- **Pacientes y métodos**

Este es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos. Los pacientes fueron reclutados utilizando la base de datos del Servicio de Documentos Médicos y Estadística del HNN y de la base de datos del Servicio de Farmacia del HNN. Además, se realizó una encuesta telefónica a los

padres para identificar complicaciones en la administración y efectos adversos posterior a la utilización del medicamento.

Se incluyeron pacientes epilépticos refractarios de 1 a 13 años durante el periodo de estudio que se les haya prescrito diazepam IR para uso domiciliario y que cuenten con al menos el 50% de las variables a recolectar.

Se excluyeron todos los pacientes que no recibieron diazepam IR domiciliario o con información incompleta, definido por la ausencia de más del 50% de las variables.

Se utilizaron los programas Microsoft Office Excel 2019 versión 16.32, Microsoft Word 2019 versión 16.26 y Stata Statistics/Data Analysis Especial edition versión 14.2.

- **Resultados**

Durante el periodo comprendido entre enero 2010 y enero 2018, 45 pacientes tuvieron el diagnóstico de epilepsia refractaria con prescripción de diazepam IR domiciliario y cumplieron criterios de inclusión en el estudio.

El 51.1 % fueron hombres y el restante 48.9 % fueron mujeres. El 93,2% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente son costarricenses.

El 77,8% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente residen en tres las cuatro provincias del valle central.

El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente fue de $10,7 \pm 3,7$ años. Siendo la edad de diagnóstico menor a dos años en el 80% de ellos.

El 48,9% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente presentaron crisis tipo tónico clónicas generalizadas.

El 75% de los pacientes iniciaron el tratamiento a los 8,1 años o antes. Y no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos.

La dosis de diazepam intrarectal suministrado a los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente fue de 0,5 mg/Kg para el 56,8%, seguido por dosis de 0,3 mg/Kg en el 20,5% de los pacientes.

En cuanto a la frecuencia de crisis en el hogar pre y post tratamiento se documentó que las crisis diarias pre-diazepam se presentaban en el 62,2% (28) de los pacientes, luego de aplicado el diazepam se redujeron a la tercera parte diariamente y se prolongaron a semanales y mensuales; en los pacientes que

presentaron las crisis pre-diazepam semanales no hubo cambios y en los 9 pacientes que presentaron las crisis pre-diazepam mensualmente, solamente 1 pasó a tener crisis diarias y 5 de ellos semanales, lo cual podría ser explicado por la conducta de prescripción del diazepam ya que los pacientes que tienen crisis mensuales están relativamente bien controlados y no es usual que se les prescriba rescates para status a menos que presenten alguna condición predisponente especial que haya detectado el medico tratante; sin embargo al tratarse de una muestra tan pequeña no contamos con suficiente evidencia para estar a favor ni en contra de dicha hipótesis.

Se logró documentar una disminución estadísticamente significativa en el promedio de consultas posterior al inicio del tratamiento con diazepam IR. (P 0,000)

Solo el 6,7% de los pacientes presentaron efectos adversos (1 depresión respiratoria/ 2 irritación local leve). El 64,4% de los pacientes no tuvieron ningún tipo de problemas para la administración en el hogar.

Conclusiones

Se concluye que el uso de diazepam intrarectal domiciliario en pacientes con epilepsia refractaria si es efectivo en el cese de status convulsivos y por ende se reducen el número de consultas al servicio de emergencias. Esto dando como beneficio una disminución en el gasto económico de la institución, secundario a una disminución en el número de visitas o internamientos de estos pacientes en el servicio de emergencias.

Además, se logró comprobar que la administración de diazepam IR tiene también un buen registro de seguridad, con una incidencia extremadamente baja de enfermedad sistémica, se documentó que la cantidad de efectos secundarios fue mínima y más de la mitad de los padres no tuvieron complicaciones para la administración de este. Todo esto con el adecuado entrenamiento de los padres.

El beneficio económico que puede obtener el hospital, se estima un ahorro anual de 1770165 colones por paciente atribuible a la disminución de consultas a M6.

En conclusión, este trabajo presenta un análisis retrospectivo del impacto médico, psicosocial y económico del uso domiciliario de DZP IR en pacientes epilépticos refractarios en CR.

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)	50
Cuadro 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)	50
Cuadro 3: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al inicio del tratamiento (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)	51
Cuadro 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de consultas al servicio de emergencias pre, post tratamiento y la diferencia entre pre y post en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.....	51
Cuadro 5: Pruebas de normalidad para la variable número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento, por medio de la prueba Shapiro-Francia	52
Cuadro 6: Pruebas de rangos con signo de Wilcoxon para la relación entre el número de consultas al servicio de emergencias pre y post tratamiento.....	52

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.....37

Gráfico 2: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de la nacionalidad de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 44 pacientes)37

Gráfico 3: Costa Rica: Distribución relativa de la provincia de residencia de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)38

Gráfico 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)38

Gráfico 5: Costa Rica. Histograma de frecuencias de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)39

Gráfico 6: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)40

Gráfico 7: Costa Rica: Distribución relativa del tipo de crisis presentados por los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes).....41

Gráfico 8: Costa Rica: Distribución relativa del tipo de medicamentos antiepilépticos utilizados en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)41

Gráfico 9: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al inicio del tratamiento (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)42

Gráfico 10: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico y la edad al inicio del tratamiento en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = pacientes)

Gráfico 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la diferencia de edad (años) (Tx – Dx) por tipo de crisis de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 201843

Gráfico 12: Costa Rica. Dosis de diazepam intrarectal utilizadas por sexo en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 44 pacientes)44

Gráfico 13: Costa Rica: Relación entre la frecuencia de crisis pre y post diazepam presentados por los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)45

Gráfico 14: Costa Rica. Número de consultas al servicio de emergencias pre y post tratamiento en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)46

Gráfico 15: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de consultas al servicio de emergencias pre, post tratamiento y la diferencia entre pre y post en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)46

Gráfico 16: Costa Rica. Histograma de frecuencias del número de consultas al servicio de emergencias pre tratamiento de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)47

Gráfico 17: Costa Rica. Histograma de frecuencias del número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento de los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 40 pacientes)48

Gráfico 18: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de los efectos adversos en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con

diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)49

Gráfico 19: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de los efectos adversos en los pacientes a los que se les suministro diazepam intrarectal prehospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)49

LISTA DE ABREVIATURAS

CR: Costa Rica

HNN: Hospital Nacional de Niños

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

DS: Desviación estándar

EEG: Electroencefalograma

DZP: Diazepam

IV: Intravenoso

IR: Intrarectal

VO: Vía oral

M6: Medicina 6

INVESTIGADORES

-INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. María Gabriela Brenes Meléndez

Residente de pediatría

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo electrónico: gabybrenes92@gmail.com

-SUBINVESTIGADOR

Dr. Sixto Bogantes Ledezma

Medico asistente de Neurología

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo electrónico: sixtobogantes@gmail.com



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, MA Gabnelo Brenes Meléndez, con cédula de identidad 114980304, en mi condición de autor del TFG titulado "Uso del diazepam IR pre hospitalario en la reducción de la duración del status epilepticus, reducción de consultas o estancia hospitalaria por estatus epilepticus en los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Nacional de Niños durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2011". Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: MA Gabnelo Brenes Meléndez

Número de Carné: 879243 Número de cédula: 114980304

Correo Electrónico: gabylbrenes92@gmail.com

Fecha: 07/01/2020 Número de teléfono: 83099876

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Sixto Bogantes Ledezma

Gabnelo Brenes M

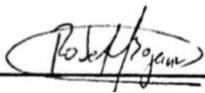
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISIONES DEL PROYECTO DE GRADUACION

“Uso del diazepam intrarectal pre hospitalario en la reducción de la duración del status epiléptico, reducción de consultas o estancia hospitalaria por estatus epiléptico en los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2018”

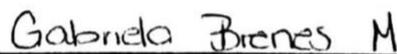
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría.



Dr. Roberto Bogarin
Asistente Endocrinología pediátrica
pediátrica
Coordinador de Postgrado Pediatría



Dr. Sixto Bogantes Ledezma
Asistente Neurología
Tutor Académico



Dra. María Gabriela Brenes Meléndez
Autora principal

Sistema de Estudios de Postgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación **“Uso del diazepam intrarectal pre hospitalario en la reducción de la duración del status epiléptico, reducción de consultas o estancia hospitalaria por estatus epiléptico en los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2018”**, sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños, con el código CEC-HNN- 018-2018.

Sin otro particular, se suscribe atentamente,

Gabriela Brenes M

Dra. María Gabriela Brenes Meléndez

Cedula: 114980304

Código Medico: 13911

INTRODUCCION

De acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) se define epilepsia como un grupo de patologías cerebrales caracterizadas por la predisposición de generar crisis convulsivas espontáneas recurrentes y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición ^(1,2). Es uno de los trastornos más frecuentes en neurología pediátrica y su cronicidad y persistencia incrementa la importancia de un manejo adecuado y oportuno ⁽⁸⁾.

Una crisis epiléptica es aquel conjunto de signos y síntomas debidos a excesiva actividad neuronal en el cerebro ⁽¹⁾ y se puede clasificar en focal, generalizada y de comienzo desconocido, clasificación clave en la evaluación una persona que presenta convulsiones ⁽²⁾. Esta clasificación proporciona un marco para la comprensión del tipo de convulsión que presenta el paciente, potenciales factores desencadenantes y su pronóstico; así como de los riesgos para presentar comorbilidades (dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual), riesgo de mortalidad, además es una guía en la selección de terapias antiepilépticas.

Una complicación de la epilepsia, que es una emergencia médica potencialmente fatal, es el status epiléptico que se define como la afección que resulta del fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis o el inicio de los mecanismos, que provocan convulsiones anormales y prolongadas. Puede tener consecuencias a largo plazo como la muerte neuronal, lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de la convulsión ⁽¹⁾.

En epilepsia el tratamiento farmacológico se encuentra dirigido a la prevención de la hiper sincronía anormal presente en la enfermedad. Aunque en general la terapia farmacológica es bien tolerada y eficaz, existe hasta un 40% de los niños epilépticos que no controlan sus crisis a pesar del uso de al menos dos fármacos anticonvulsivantes a dosis terapéuticas en al menos un año ⁽⁷⁾. Este grupo de pacientes se consideran epilépticos fármaco resistentes⁽⁷⁾.

En este contexto desde principio de los años 70, se planteó en la comunidad científica el uso de benzodicepinas para abortar las convulsiones prolongadas, utilizando diferentes vías de administración. De esta manera el diazepam (la segunda benzodicepina sintetizada) se convirtió en la droga de elección para tratar las convulsiones prolongadas, y prevenir sus consecuencias. La vía de administración

estándar es la intravenosa, sin embargo, la limitante de la toma de vía creó la necesidad de vías alternas de administración, como la vía intramuscular y la vía rectal. Esta última, por no requerir romper la piel, por ser fácil de usar y proveer una absorción rápida con poco metabolismo de primer paso, se convirtió en la alternativa más práctica para la administración (5,7). Desde mediados y finales de los años 70 se condujeron investigaciones que demostraron la utilidad electro clínica de esta vía de administración (usando el preparado para administración intravenosa de diazepam) en los pacientes con convulsiones prolongadas, en tanto que la vía de administración ofrecía picos plasmáticos similares a la administración intravenosa y cese eléctrico de las convulsiones. Para los años 90 se comercializó la primera marca de gel de diazepam para administración intrarectal en convulsiones prolongadas con la aprobación de la FDA. No obstante, los costos del fármaco en gel se encuentran en orden de 500 veces el costo del vial para administración intravenosa(14,15).

En nuestro medio la preparación intravenosa de diazepam se utiliza frecuentemente tanto en medio hospitalario como extra hospitalario, para el tratamiento de convulsiones prolongadas usando la vía rectal, pero no contamos con la descripción de la utilidad y los riesgos de esta práctica en nuestro medio.

No obstante, en nuestra realidad, el beneficio de la administración temprana de benzodiazepinas en la prevención del status epiléptico ha sido ampliamente demostrada, así como la reducción de los costos asociados a la atención médica.

Para efectos del presente estudio, se analizará el uso extra hospitalario del diazepam intrarectal en la población pediátrica con el fin de: de: 1) Describir la utilidad clínica de su uso extra hospitalario en la prevención de consultas por status epiléptico al servicio de emergencias. 2) Describir si hubo reducción en las complicaciones y costos asociados a status epiléptico en los pacientes con epilepsia refractaria. 3) Identificar las dificultades de comprensión en la técnica de aplicación y la aplicación propiamente dicha por los cuidadores.

El presente estudio pretende analizar la población de pacientes pediátricos del Hospital Nacional de Niños, que han recibido tratamiento con diazepam intrarectal como parte de su tratamiento; por su diagnóstico de epilepsia refractaria. Y así poder identificar la eficacia de éste en la prevención de consultas al servicio de emergencias y su impacto en la calidad de vida de los pacientes y su familia, sin dejar de lado los posibles efectos adversos que se podrían producir, así como su frecuencia.

Este es la primera investigación que se realiza en Costa Rica de esta índole.

JUSTIFICACION

El objetivo de este estudio es describir la utilidad clínica del uso extra hospitalario de diazepam intrarrectal en la prevención de consultas por status epiléptico al servicio de emergencias y la reducción de complicaciones y costos en los pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de estudio.

La epilepsia es uno de los trastornos más frecuentes en neurología pediátrica y dentro de sus formas graves con consecuencias severas en la calidad de vida del paciente y sus familias se encuentra la epilepsia refractaria.

Existen pocos estudios a nivel mundial sobre el uso de tratamientos domiciliarios y sus potenciales beneficios como el diazepam IR y en CR no se han realizado estudios de este tipo.

Por lo que al realizar este estudio se podrá contar con datos nacionales actualizados para determinar el beneficio del uso de diazepam IR tanto para el paciente y su familia (en el ámbito clínico, emocional y social) como económico para la institución.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la utilidad clínica del uso extra hospitalario de diazepam intrarrectal en la prevención de consultas por status epiléptico al servicio de emergencias, reducción de complicaciones y costos asociados a status epiléptico en los pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.

Objetivos específicos

- 1) Describir el efecto de la aplicación del diazepam vía rectal en prevenir la progresión de crisis convulsivas en el hogar.
- 2) Describir los costos de la administración de diazepam en el hogar y en el ambiente hospitalario.
- 3) Describir las limitantes para el uso de diazepam en el hogar: Dificultades de comprensión en la técnica de aplicación y dificultades en la aplicación propiamente dicha.
- 4) Describir las complicaciones asociadas al uso del diazepam intrarrectal: Complicaciones respiratorias e irritación local.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y una encuesta a los padres de los pacientes epilépticos refractarios con prescripción domiciliar de diazepam IR.

Población del estudio

Todo paciente epiléptico refractario entre el año y los 13 años durante el periodo de estudio atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con diazepam intrarectal para status epilépticos en el hogar, durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.

Criterios de inclusión

Todo paciente epiléptico refractario, definido como aquel niño epiléptico en el que no se logran controlar sus crisis a pesar del uso de al menos dos fármacos anticonvulsivantes a dosis terapéuticas en al menos un año.

- a) Rango de edad: Niños de 1 a 13 años al iniciar tratamiento con diazepam IR.
- b) Género: no se excluye ninguno
- c) Etnia: no se excluye ninguno
- d) Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: se incluirán pacientes pediátricos que pertenecen a una población vulnerable.
- e) Pruebas de laboratorio y Gabinete: No aplica
- f) Otros:
- g) Todos los pacientes registrados en farmacia donde se prescribió diazepam en ampollas para uso domiciliar.
- h) Firma de asentimiento y consentimiento: No procede para asentimiento, se realiza consentimiento.

Criterios de exclusión

Pacientes con información incompleta. Esto se definirá como la ausencia de más del 50% de las variables a recolectar.

Tamaño de la muestra

Al tratarse de un estudio retrospectivo, en una población sin datos epidemiológicos preexistentes, no se consideró pertinente el cálculo del tamaño de la muestra. Se trabajó con la totalidad de la población en el periodo de estudio.

Análisis de datos

Se utilizó el programa Stata, versión 14.2 para realizar un análisis descriptivo. Se usaron:

1. Tablas de frecuencias simples y tablas de asociación para las variables cualitativas.
2. Prueba de Shapiro-Francia para probar si una serie de datos cuantitativos continuos se distribuyen normalmente.
3. Prueba paramétrica análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de dos o más medias, cuando los datos cuantitativos continuos cumplen el supuesto de normalidad.
4. Prueba no paramétrica Kruskal Wallis para la comparación de dos o más medianas, cuando los datos cuantitativos continuos no cumplen el supuesto de normalidad.
5. Prueba chi-cuadrado para probar asociación entre dos variables cualitativas.
6. Diagrama de dispersión para determinar la relación entre dos variables cuantitativas continuas.
7. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para determinar la relación entre dos variables cuantitativas continuas pero que al menos una de ellas no cumple el supuesto de normalidad y están relacionadas; es decir, son dependientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo que utilizó como fuente de información los expedientes clínicos y una pequeña entrevista telefónica a los padres, no se comprometieron los principios de:

- Autonomía

En este caso el principio de autonomía se restringe a la protección de la confidencialidad de los participantes. Se realizó el consentimiento informado vía telefónica a los padres. La confidencialidad fue protegida de la siguiente manera: el investigador contaba con una lista de participantes, obtenida por los métodos de reclutamientos descritos, dicha lista se encuentra en un archivo de Excel protegido al que tendrá acceso solo el investigador principal, en esa lista se dio un código alfanumérico a cada participante que fue utilizado en la hoja de recolección de datos y la tabulación de los datos.

Las hojas de recolección de datos fueron almacenadas en un archivo bajo llave en el servicio de neurología y la tabulación de los datos se llevó a cabo en una hoja de Excel codificada y protegida con clave de acceso al que tienen acceso solo los investigadores.

- Justicia

Este principio se respetará a través del apego estricto al método científico de recolección y análisis de los datos, de tal manera que ofrezca información clínicamente útil, que pueda beneficiar a los pacientes con la condición de epilepsia refractaria que sufren status epilépticos frecuentes. No se discriminará a ningún individuo durante el estudio.

- Beneficencia

El principio de beneficencia plantea el deber de procurar el beneficio de los individuos en todo lo amplio del concepto, realizando acciones sin prejuicios de por medio, en miras de su bienestar o procura de mejores condiciones. Al analizar la epidemiología de la población establecida en este trabajo, se pretende poder encontrar condiciones que permitan realizar acciones en busca de beneficios futuros en cuanto al

tratamiento de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, así como brindar una ayuda a posibles trabajos futuros.

- No maleficencia

Es el deber de abstenerse de forma rotunda de realizar cualquier acción que pueda representar un daño, prejuicio o poner en riesgo a otras personas. El estudio realizado no pone en ningún riesgo a los participantes ni los perjudica. No se realizará ninguna intervención que pueda representar amenaza alguna a este principio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos en los que se incurrió durante la revisión de expedientes, papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por la investigadora principal.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero 2010 a enero del 2018, se documentaron 107 pacientes epilépticos refractarios a los que se le prescribió diazepam. De estos 62 fueron excluidos debido a que no se les había prescrito diazepam domiciliar o al menos no se encontraba plasmado en el expediente. La población total estudiada fue de 45 pacientes.

Con respecto a la distribución por sexo de los pacientes el 51,1% fueron hombres, mientras que el 48,9% fueron mujeres, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Gráfico 1). El 93,2 % fueron costarricenses y un 6,8% nicaragüenses (3 pacientes) (Gráfico 2).

Los datos de prevalencia según provincia se muestran en el Gráfico 3. El 77,8% de los pacientes residen en tres las cuatro provincias del valle central, siendo San José la más prevalente.

El promedio de edad de los pacientes al momento de la recolección de datos fue de $10,7 \pm 3,7$ años, con un rango de entre 4,0 años y 19,0 años, el 75% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente tienen 13,7 años o menos. No hubo diferencias estadísticamente significativas al 5% entre los promedios de la edad; es decir, el promedio de la edad de las mujeres es estadísticamente igual que el promedio de la edad de los hombres. ($p = 0,5634$). (Gráfico 4) (Cuadro 1).

La edad al diagnóstico de los pacientes se presenta en el 80,0% de los pacientes entre los cero años y los dos años, con un rango de entre 0,0 años y 10,8 años, el 75% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente tuvieron el diagnóstico a los 2,0 o menos. (Gráfico 5).

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de la edad al diagnóstico. ($p = 0,7230$). (Gráfico 6) (Cuadro 2).

Dentro de los tipos de crisis más frecuentes al diagnóstico la mayoría de los pacientes, correspondiente a un 48,9%, presentaron crisis tipo tónico clónica generalizada, seguido de un 24,4 % para crisis focales sin pérdida de conciencia. (Gráfico 7)

El antiepiléptico más utilizado fue el Valproato de Sodio en el 77,8% de los pacientes, seguido de los benzodiazepinas con un 68,9%. (Gráfico 8).

El promedio de edad al inicio del tratamiento con diazepam IR domiciliar de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente fue de $5,6 \pm 3,4$ años, el 75%

de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente iniciaron el tratamiento a los 8,1 años o antes.

No existieron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre los promedios de la edad del inicio del tratamiento; es decir, el promedio de la edad del inicio del tratamiento en las mujeres con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente es estadísticamente igual que el promedio de la edad del inicio del tratamiento en los hombres ($p = 0,7398$). (Gráfico 9) (Cuadro 3).

La relación entre la edad al diagnóstico vs la edad al inicio del tratamiento fue de $4,7 \pm 3,3$ años. La edad de inicio del tratamiento es de al menos 0,9 años después del diagnóstico. (Gráfico 10).

Los promedios de la diferencia de la edad al inicio del tratamiento con la edad al diagnóstico según tipo de crisis, para las crisis tónico-clónica generalizadas, focal sin pérdida de conciencia, focal con pérdida de conciencia otros tipos de crisis están entre 4,6 años y 5,0 años.

La mediana de la diferencia de la edad al inicio del tratamiento con la edad al diagnóstico entre los tipos de crisis es estadísticamente igual entre las medianas de ellos. ($p = 0,8033$). (Gráfico 11).

En general, la dosis de diazepam intrarectal suministrada a los pacientes fue de 0,5 mg/Kg para el 56,8% de ellos, seguido por dosis de 0,3 mg/Kg para el 20,5% de los pacientes; al discriminarlo por sexo se les suministró más dosis de 0,5 mg/kg de diazepam a las mujeres que a los hombres. Sin embargo, no hay asociación entre los porcentajes de dosis suministrados por sexo; es decir, la variable dosis de diazepam suministrada es independiente del sexo del paciente. (Chi-cuadrado = 5,1378; $p = 0,273$). (Gráfico 12).

En cuanto a la frecuencia de crisis en el hogar pre y post tratamiento se documentó que las crisis diarias pre-diazepam se presentaban en el 62,2% (28) de los pacientes, luego de aplicado el diazepam se redujeron a la tercera parte diariamente y se prolongaron a semanales y mensuales; en los pacientes que presentaron las crisis pre-diazepam semanales no hubo cambios y en los 9 pacientes que presentaron las crisis pre-diazepam mensualmente, solamente 1 paso a tener crisis diarias y 5 de ellos semanales. (Gráfico 13).

Con respecto al número de consultas al servicio de emergencias pretratamiento se presentaron entre una y siete consultas, mientras que este número en los pacientes

post tratamiento disminuyeron a un rango de cero a dos consultas, con dos casos atípicos de tres y siete consultas. (Gráfico 14).

En promedio el número de consultas al servicio de emergencias pretratamiento es de $3,4 \pm 1,6$ consultas, el número promedio de consultas al servicio de emergencias post tratamiento es de $0,9 \pm 1,4$ consultas y la diferencia del número de consultas pretratamiento con el número de consultas post tratamiento es de $2,6 \pm 2,0$ consultas; es decir, hubo una disminución en el promedio de consultas, con una P estadísticamente significativa 0,000. (Gráfico 25) (Cuadro 4 y 6)

El número de consultas al servicio de emergencias pretratamiento de los pacientes se distribuye aproximadamente normal. (Gráfico 16)

Para comprobar el supuesto de normalidad de la variable número de consultas al servicio de emergencias pretratamiento, se utilizó la prueba de Shapiro-Francia, en la que se prueban las siguientes hipótesis, utilizando un nivel de significancia del 5%:

Ho: La variable número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento se distribuyen normalmente

Ha: La variable número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento no se distribuye normalmente

Se concluye que la variable número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento no puede considerarse que se distribuyan normalmente. (Cuadro 5)

El 77,5% del número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento de los pacientes están entre ninguna y una consulta. (Gráfico 17)

El número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento disminuye con respecto al número de consultas pre tratamiento. (Cuadro 6)

Con respecto a los efectos adversos solo un 6,7% de los pacientes los presentaron. Los efectos adversos presentados fueron: depresión respiratoria (1 paciente al que los padres administraban el tratamiento con más frecuencia de lo recomendado), irritación local (2 pacientes) (Gráfico 18)

Se documentó que el 64,4% de los padres no presentaron ningún problema para la administración del fármaco en el hogar, un 17,8% presentaron: relajación de esfínteres y leve derrame del medicamento al colocarlo (#4), 2 madres presentaron temor para la colocación con la primera dosis. (Gráfico 19)

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado en nuestro país en pacientes pediátricos epilépticos refractarios con prescripción domiciliar de diazepam IR. Se considera que la población de este estudio puede tener un sesgo de selección ya que hay pacientes que utilizan servicios de atención medica privada por lo que no estarían registrados en este grupo.

La diferencia de géneros en el presente estudio no fue estadísticamente significativa.

La mayoría de los pacientes provino de San José lo cual puede ser esperable por la densidad poblacional.

Existen pocos estudios sobre el uso de diazepam IR para el manejo de pacientes epilépticos refractarios a nivel internacional, sin embargo, los que se encuentran disponibles, constatan que el diazepam IR es una alternativa práctica a la terapia convencional. Se absorbe rápidamente, tiene un inicio de acción corto y es eficaz para prevenir las convulsiones febriles y terminar estatus epilépticos.^{4,7} Además de que los padres u otros cuidadores pueden ser entrenados fácilmente para administrar medicamentos por vía rectal en el hogar, reduciendo así las visitas a urgencias y las hospitalizaciones.

En general se reporta que el tratamiento convencional de las convulsiones prolongadas y el estado epiléptico implica la administración parenteral. Lo usual es usar una benzodiazepina de acción corta, como el diazepam IV, seguido de fenitoína o fenobarbital ^{4,11}. Sin embargo hay que tener en cuenta que la administración IV de estos medicamentos está asociado a reacciones adversas como hipotensión, arritmias cardíacas, o depresión del sistema nervioso central. Como por ejemplo el estudio de Seigler y cols en donde se documentó una disminución en la incidencia de estos efectos adversos al usar diazepam IR, y es por esto que se ha considerado como una buena opción.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio el uso domiciliar de DZP IR es efectivo, seguro y disminuye gastos médicos relacionados con convulsiones severas.

Muy similar a estudios realizados en otras latitudes en donde se demuestra un buen registro de seguridad de este y una incidencia extremadamente baja de enfermedad sistémica^{5,7,10}.

La administración rectal de diazepam fue efectiva en el tratamiento agudo de las convulsiones en el 80% de los casos. En el 2.2% el tratamiento falló, mientras que en un 15% no se logró documentar. Se pudo observar una reducción del número de consultas al servicio de emergencias antes y después del tratamiento con DZ IR estadísticamente significativo con una P de 0,000. Lo cual concuerda con estudios internacionales realizados en Dinamarca y Estados Unidos donde se reporta una efectividad entre el 80-85% (7,10).

Se logró además identificar que la cantidad de efectos adversos es mínima y que los padres tienen un adecuado manejo del medicamento si se les explica de manera correcta cómo se debe utilizar. Lo que indirectamente impacta reduciendo el estrés familiar, permitiéndole a los miembros de la familia disfrutar de un estilo de vida más normal o tranquilo.

El 64,4% de los padres no presentó ningún problema para la administración del fármaco en el hogar, un 17,8% presentaron: relajación de esfínteres y leve derrame del medicamento al colocarlo (#4), 2 madres presentaron temor para la colocación con la primera dosis. Siendo la administración incompleta o derrame del fármaco las complicaciones de administración más frecuentes según lo documentado por Seigler et al y Hoppu et al en sus respectivos estudios (5,13).

En cuanto al beneficio económico que puede obtener el hospital, se estima un ahorro anual de ¢ 1770165 por paciente atribuible a la disminución de consultas a M6, que viene siendo un estimado conservador ya que no incluye factores como transporte, estudios de laboratorio o gabinete y el uso de múltiples medicamentos.

Según el modelo tarifario de seguro de salud del último semestre de este año de la CCSS, solo el ingreso a sala de agudos de estos pacientes tiene un costo de 680623 colones, a esto debemos sumarle el costo por cada hora restante en sala de observación (95 mil primera hora, 19 mil la segunda hora, 16 500 la tercera y 17 800 colones de la cuarta en adelante) y la colocación inmediata de un medicamento intravenoso que tiene un costo 8922 colones, más un 25% de gastos administrativos ¹², siendo esto lo más básico en la atención del paciente.

Por todo esto creemos que la vía rectal puede ser una ayuda muy importante para tratar crisis epilépticas en el hogar, lugares apartados o sin personal capacitado para inyecciones endovenosas. Y teniendo en cuenta que el diazepam en gel utilizado

en países desarrollados puede llegar a ser hasta 10 veces más costoso que la ampolla de diazepam utilizada en nuestro medio y con los datos obtenidos podemos concluir que el uso de diazepam intrarectal con jeringa y solución IV es igualmente efectivo que el reportado usando diazepam en gel en otras latitudes. Por lo que se podría protocolizar en estos pacientes, como una terapia efectiva y segura.

CONCLUSIONES

1. En nuestro país la epilepsia refractaria no muestra diferencia significativa con respecto al sexo.
2. Las tres provincias con mayor prevalencia fueron tres las cuatro provincias del valle central (San José, Heredia y Alajuela).
3. La edad al diagnóstico de los pacientes se presenta en el 80,0% de los pacientes fue menor a dos años.
4. El tipo de crisis más frecuente al diagnóstico son las tónico clónicas generalizadas (48.9 % pacientes).
5. Los 3 antiepilépticos más utilizados previo al inicio de diazepam fueron el Valproato de Sodio, benzodiazepinas (clonazepam) y la lamotrigina.
6. El 75% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente iniciaron el tratamiento con diazepam a los 8,1 años.
7. La dosis de DZP IR mayoritariamente utilizada fue de 0,5 mg/kg, viéndose una tendencia a utilizar dosis más alta en mujeres.
8. Se logró documentar una disminución estadísticamente significativa en el número de consultas al servicio de emergencias por status convulsivos posterior al inicio de diazepam IR domiciliar. El 77,5% del número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento de los pacientes están entre ninguna y una consulta.
9. Al haber una disminución tan importante en el número de consultas al servicio de M6 hay una disminución directa en los costos en que incurre la institución, generando un beneficio económico para la misma.
10. Además, se demostró una reducción en el número de crisis aproximadamente a la tercera parte en los pacientes que presentaban crisis diarias posterior a inicio del tratamiento con diazepam IR.
11. Con respecto a los efectos adversos solo un 6,7% de los pacientes los presentaron, y los mismos no fueron graves.
12. Más de la mitad de los padres no tuvieron ningún problema en la administración del medicamento.
13. El beneficio económico que puede obtener el hospital, se estima un ahorro anual de 1770165 colones por paciente atribuible a la disminución de consultas a M6.

14. Este trabajo presenta un análisis retrospectivo del impacto médico, psicosocial y económico del uso domiciliario de DZP IR en pacientes epilépticos refractarios en CR.

LIMITACIONES Y SEGOS

- El presente estudio tiene todas las limitaciones y sesgos inherentes a un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, como por ejemplo la capacidad de controlar variables, que además ha sido elaborado con datos aportados por el expediente electrónico del Hospital Nacional de Niños y una pequeña entrevista a los padres.
- Debido a la modalidad de recolección hay datos valiosos para el estudio que no se pudieron recabar.

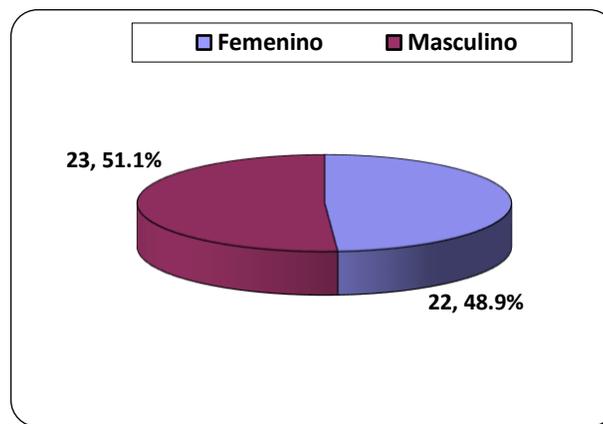
RECOMENDACIONES

1. Incentivar el uso de DZP IR en el hogar para el control de crisis convulsivas en pacientes con epilepsia refractaria que presentan crisis prolongadas.
2. Asegurarse de dar las instrucciones a los padres sobre la identificación de las circunstancias requeridas para la administración del diazepam IR, preparación y administración de la dosis de forma segura.
3. Dar seguimiento periódico a los pacientes para garantizar que los padres/cuidadores sigan siendo competentes en proporcionar tratamiento.
4. Debido a que no hay un producto comercial disponible en la CCSS, se deben armar kits que contengan solución inyectable de diazepam, agujas, jeringas y lubricante mediante el trabajo multidisciplinario con farmacia.
5. Mantener una adecuada comunicación entre enfermeras, farmacéuticos y médicos son esenciales para asegurar que las familias puedan obtener y administrar el DZP IR sin inconvenientes.
6. Promover en la consulta externa charlas educativas respecto al uso de diazepam como tratamiento de rescate pre hospitalario de crisis convulsivas prolongadas.
7. En un futuro se podría ampliar y enriquecer la información y los datos obtenidos mediante un estudio head to head de efectividad entre el Diastat (diazepam en gel) y el diazepam IR utilizado en nuestro medio.
8. Realizar una mejor recolección de datos y plasmarlos en el expediente de una manera completa y adecuada a la hora de la consulta.

ANEXOS

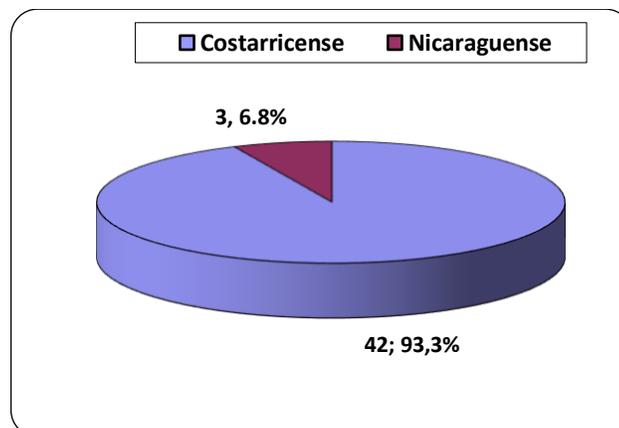
GRÁFICOS

Gráfico 1: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



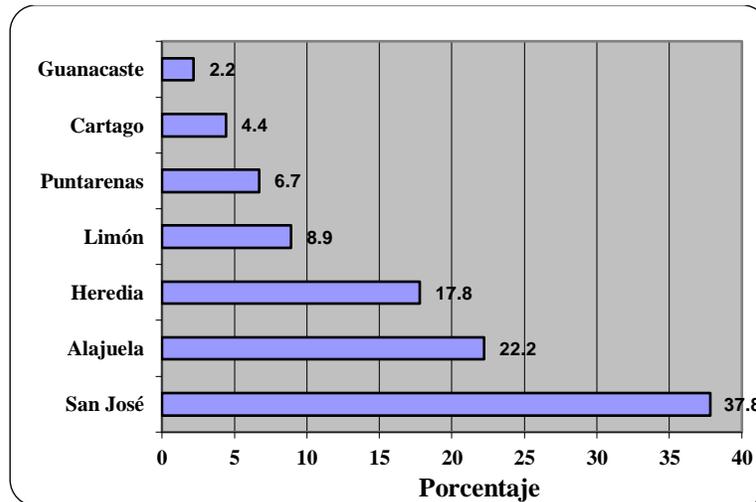
Fuente: Expedientes

Gráfico 2: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de la nacionalidad de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



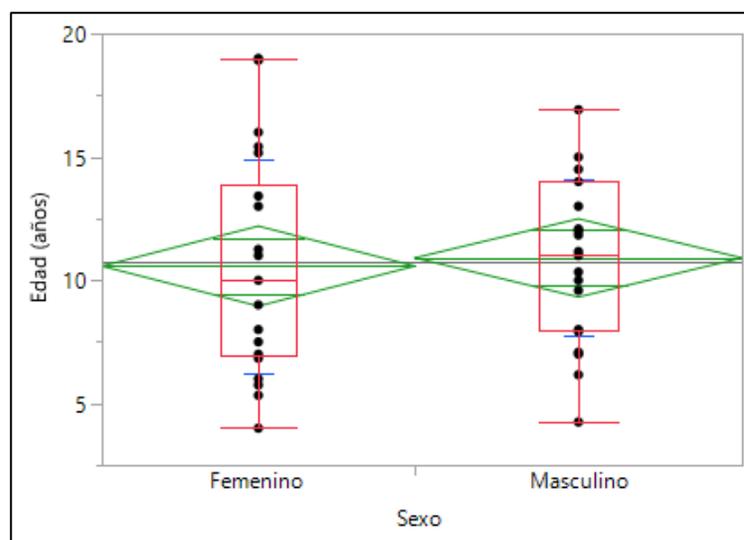
Fuente: Expedientes

Gráfico 3: Costa Rica: Distribución relativa de la provincia de residencia de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Gráfico 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Gráfico 5: Costa Rica. Histograma de frecuencias de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)

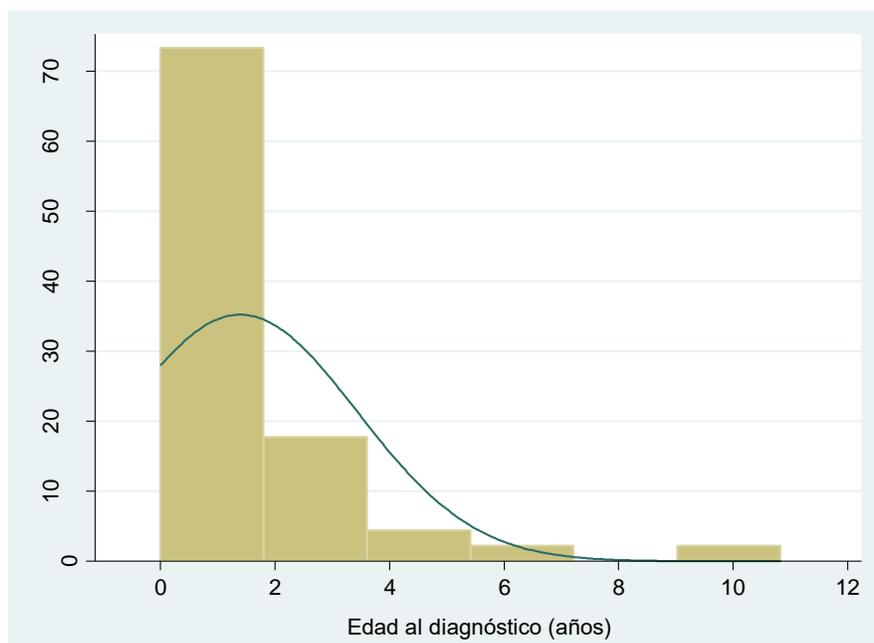
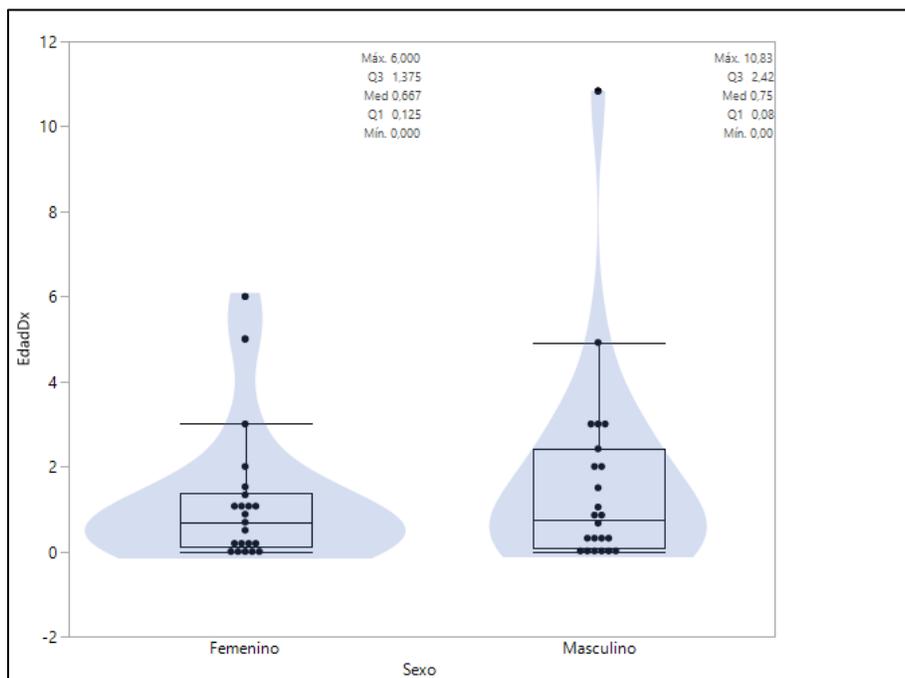
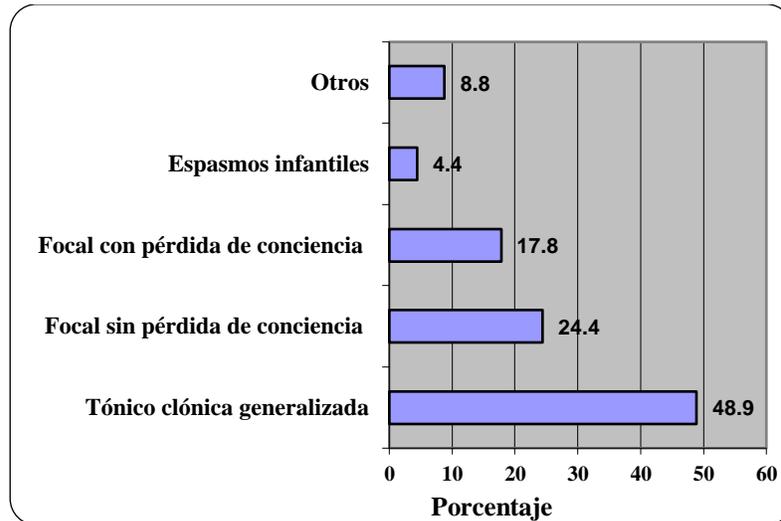


Gráfico 6: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



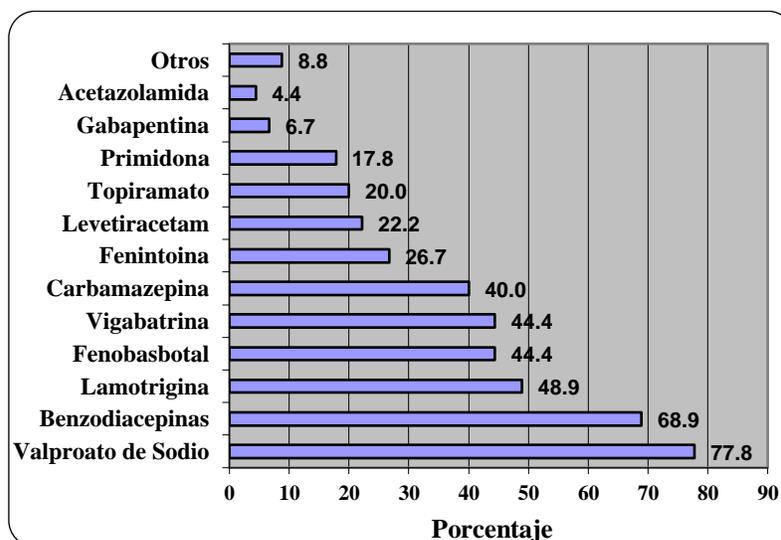
Fuente: Expedientes.

Gráfico 7: Costa Rica: Distribución relativa del tipo de crisis presentados por los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



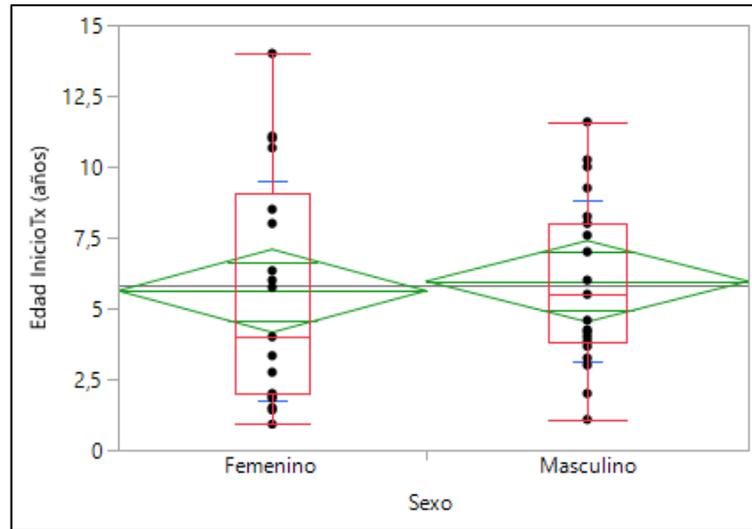
Fuente: Expedientes.

Gráfico 8: Costa Rica: Distribución relativa del tipo de medicamentos antiepilépticos utilizados en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



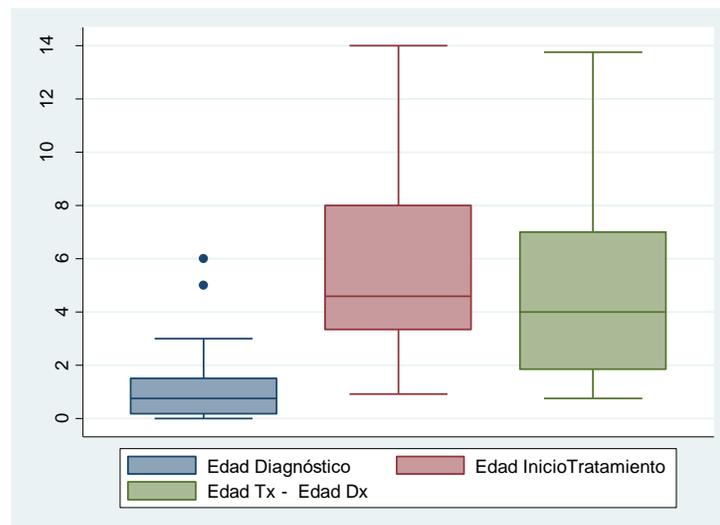
Fuente: Expedientes.

Gráfico 9: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al inicio del tratamiento (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



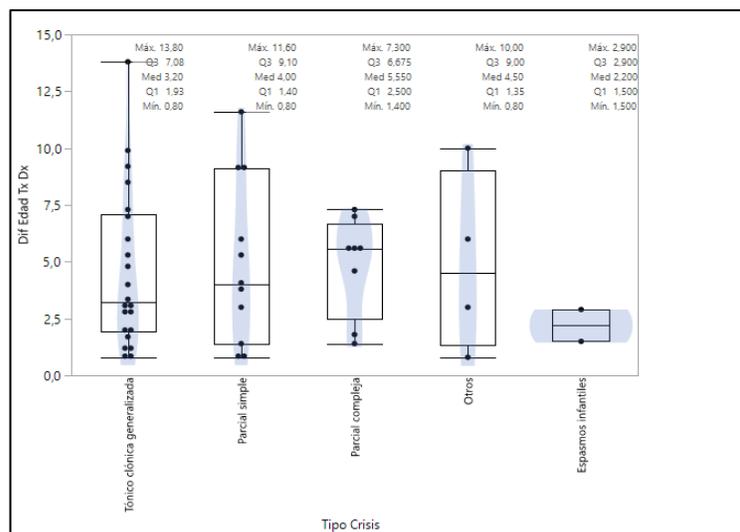
Fuente: Expedientes.

Gráfico 10: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico y la edad al inicio del tratamiento en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = pacientes)



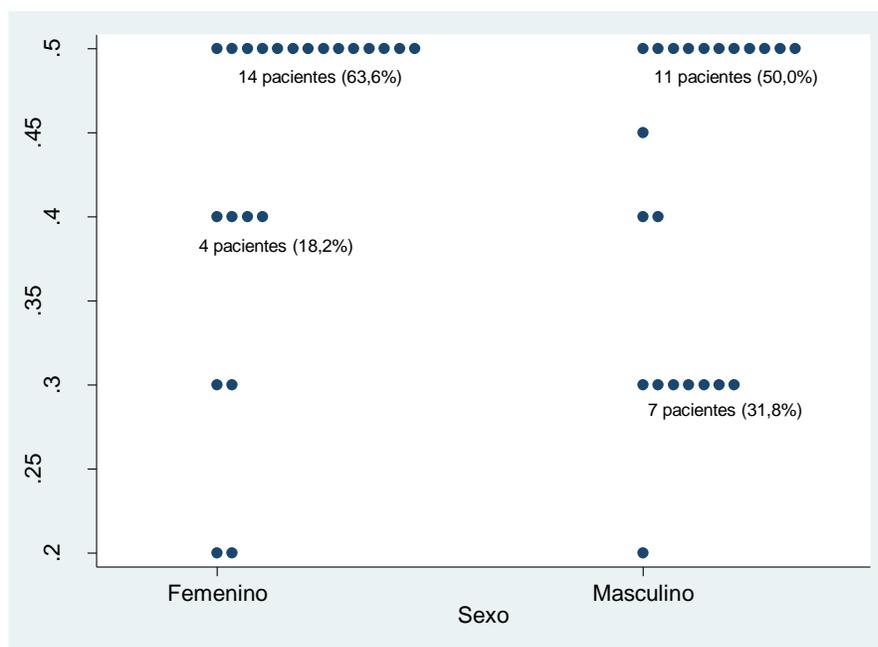
Fuente: Expedientes.

Gráfico 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la diferencia de edad (años) (Tx – Dx) por tipo de crisis de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.



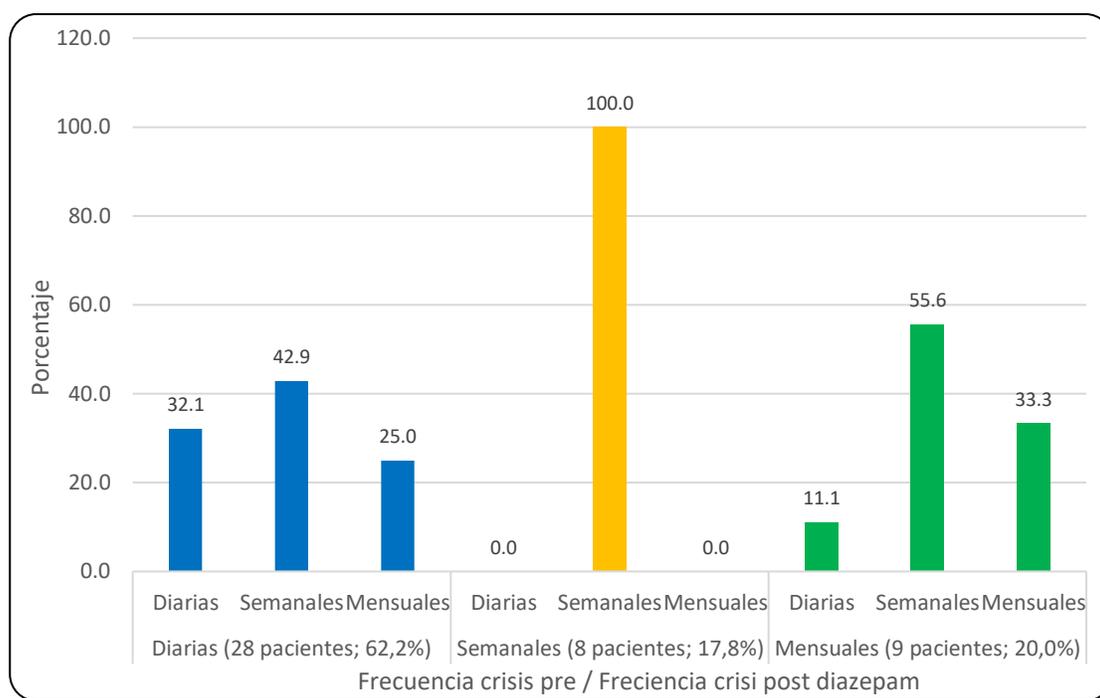
Fuente: Expedientes.

Gráfico 12: Costa Rica. Dosis de diazepam intrarectal utilizadas por sexo en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 44 pacientes)



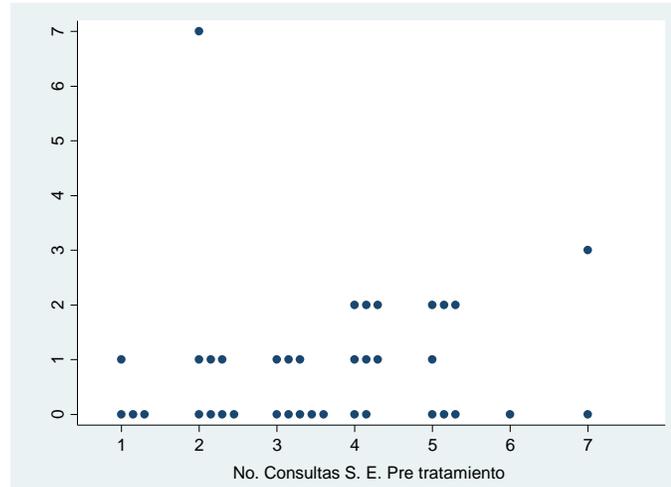
Fuente: Expedientes.

Gráfico 13: Costa Rica: Relación entre la frecuencia de crisis pre y post diazepam presentados por los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



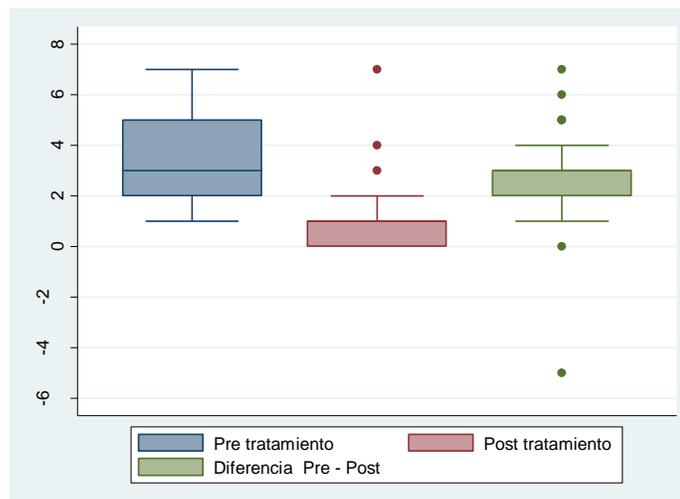
Fuente: Expedientes.

Gráfico 14: Costa Rica. Número de consultas al servicio de emergencias pre y post tratamiento en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)



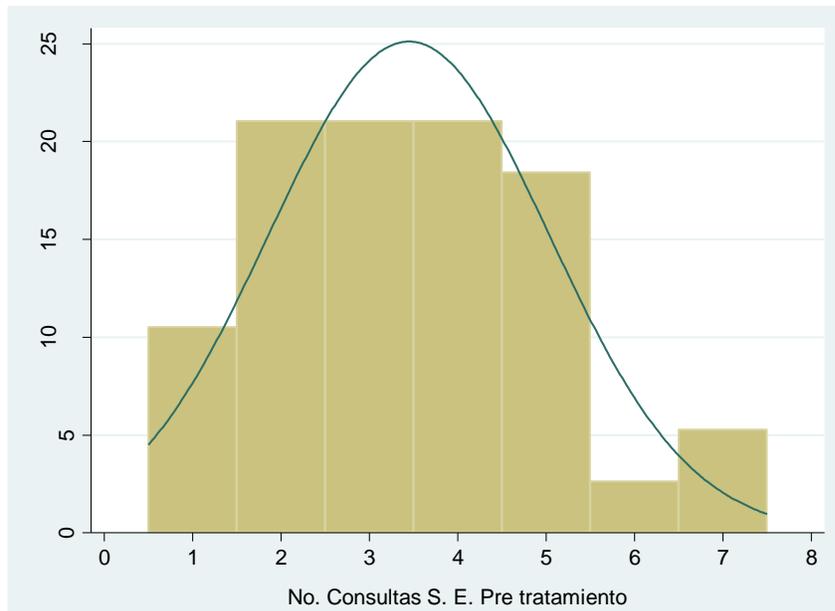
Fuente: Expedientes.

Gráfico 15: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de consultas al servicio de emergencias pre, post tratamiento y la diferencia entre pre y post en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)



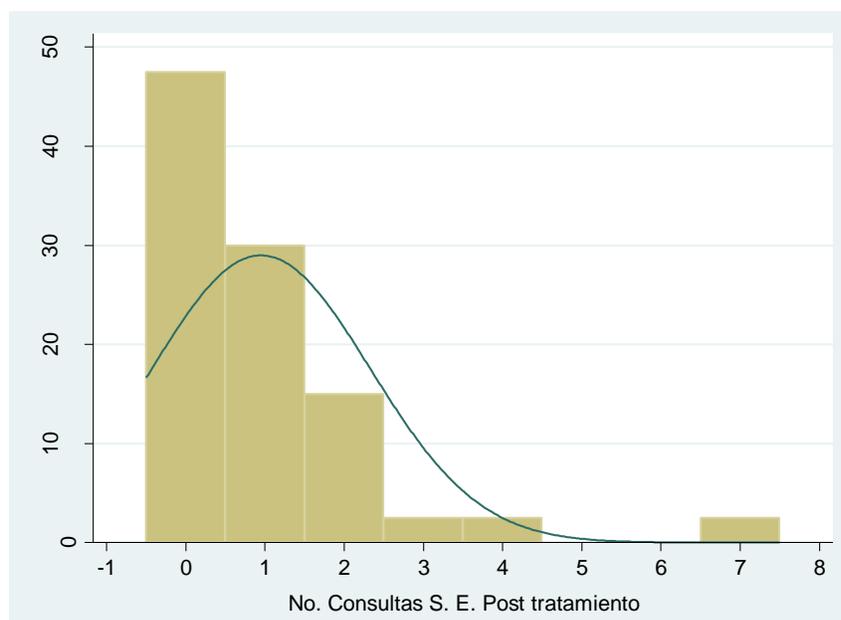
Fuente: Expedientes

Gráfico 16: Costa Rica. Histograma de frecuencias del número de consultas al servicio de emergencias pre tratamiento de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 38 pacientes)



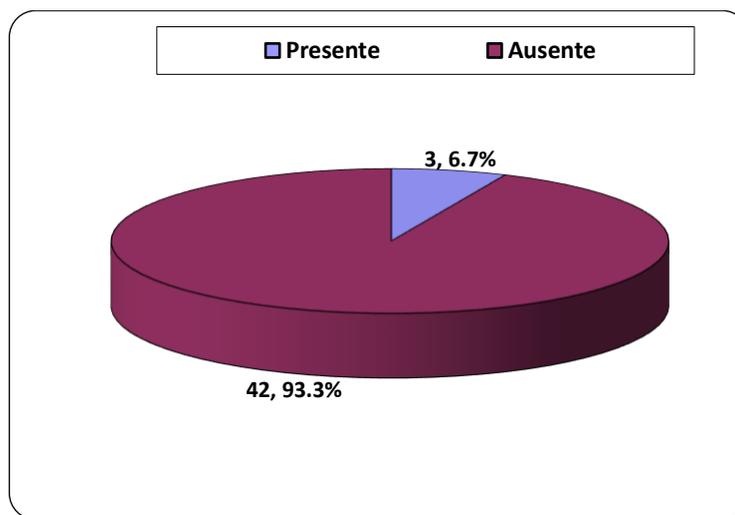
Fuente: Expedientes.

Gráfico 17: Costa Rica. Histograma de frecuencias del número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 40 pacientes)



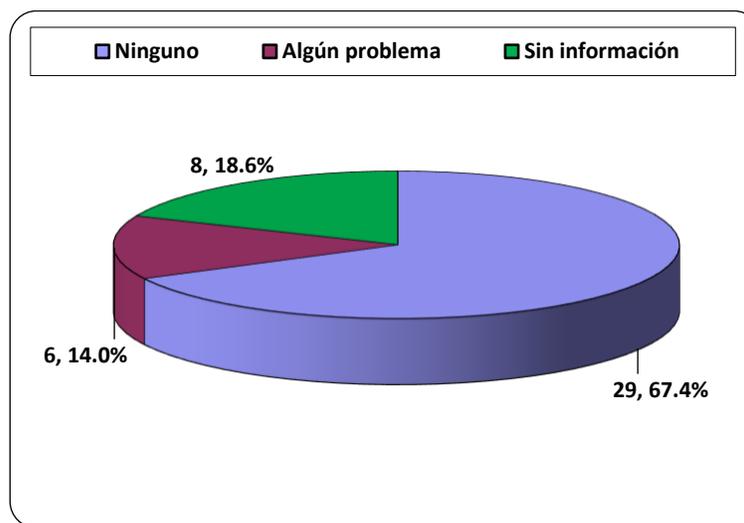
Fuente: Expedientes.

Gráfico 18: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de los efectos adversos en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



Fuente: Expedientes

Gráfico 19: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de los efectos adversos en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)



Fuente: Expedientes

CUADROS

Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba Levene
									Límite inferior	Límite superior	Valor de p	
Total	45	10,7	3,7	4,0	19,0	7,7	11,0	13,7				
Femenino	22	10,6	4,3	4,0	19,0	7,0	10,0	13,8	8,9	12,2	0,7683	0,1289
Masculino	23	10,9	3,2	4,3	16,9	8,0	11,0	14,0	9,3	12,5		

Fuente: Expedientes.

Cuadro 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
Total	45	1,4	2,0	0,0	10,8	0,1	0,7	2,0	-		
Femenino	22	1,2	1,6	0,0	6,0	0,1	0,7	1,4	490,0	0,126	0,7230
Masculino	23	1,6	2,4	0,0	10,8	0,1	0,8	2,4	544,0		

Fuente: Expedientes.

Cuadro 3: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al inicio del tratamiento (años) por sexo de los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018. (N = 45 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba Levene
									Límite inferior	Límite superior	Valor de p	
Total	45	5,8	3,4	0,9	14,0	3,3	4,6	8,1				
Femenino	22	5,6	3,9	0,9	14,0	2,0	4,0	9,0	4,2	7,1	0,7398	0,1277
Masculino	23	6,0	2,9	1,1	11,6	3,8	5,5	8,0	4,5	7,4		

Fuente: Expedientes.

Cuadro 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de consultas al servicio de emergencias pre, post tratamiento y la diferencia entre pre y post en los pacientes a los que se les suministró diazepam intrarectal pre hospitalario. Pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente. Servicio de Neurología de HNN en el periodo de enero del 2010 a enero del 2018.

No. Consultas S. E.	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Pre tratamiento	38	3,4	1,6	1,0	7,0	2,0	3,0	5,0
Post tratamiento	40	0,9	1,4	0,0	7,0	0,0	1,0	1,0
Diferencia Pre - Post	38	2,6	2,0	-5,0	7,0	2,0	3,0	3,2

Fuente: Expedientes.

Cuadro 5: Pruebas de normalidad para la variable número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento, por medio de la prueba Shapiro-Francia.

Pacientes	W'	V'	Valor z	Valores de p
40	0,84026	7,001	3,628	0,00014*

* La variable no se distribuyen normalmente con un nivel de significancia del 5%.

Cuadro 6: Pruebas de rangos con signo de Wilcoxon para la relación entre el número de consultas al servicio de emergencias pre y post tratamiento.

Diferencia	Rangos	N	Rango promedio	Suma rangos	Estadístico de prueba	Valor de p
	Negativos	36	33,5	33,5		
No. Consultas Pre Tx -	Positivos	1	18,6	669,5	-4,828	0,000
No. Consultas Post Tx	Empates	1				
	Total	38				

Fuente: Expedientes.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del estudio: Uso del diazepam intrarectal pre hospitalario en la reducción de la duración del status epiléptico, reducción de consultas o estancia hospitalaria por estatus epiléptico en los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Nacional de Niños de enero del 2010 a enero del 2018.

Investigadores:

- María Gabriela Brenes Meléndez (Residente de pediatría)
- Sixto Bogantes Ledezma (Medico asistente del servicio de neurología)

- Criterios de inclusión de los participantes:

Todo paciente epiléptico refractario, definido como aquel niño epiléptico en el que no se logra controlar sus crisis a pesar del uso de al menos dos fármacos anticonvulsivantes a dosis terapéuticas en al menos un año.

Rango de edad: Niños de 1 a 13 años al inicio del tratamiento

Género: no se excluye ninguno

Etnia: no se excluye ninguno

Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: se incluirán pacientes pediátricos que pertenecen a una población vulnerable.

Pruebas de laboratorio y Gabinete: No aplica

Otros:

Todos los pacientes registrados en farmacia donde se prescribió diazepam ampollas para uso domiciliario.

Firma de asentimiento y consentimiento: se realiza consentimiento telefónico para encuesta, se solicita excepción para asentimiento informado.

- Criterios de exclusión

Pacientes con información incompleta. Esto se definirá como la ausencia de más del 50% de las variables a recolectar.

- Identificación del Paciente _____
- Sexo
 1. Masculino
 2. Femenino
- Edad (meses) _____
- Nacionalidad _____
- Provincia de Residencia
 - a) San José
 - b) Alajuela
 - c) Cartago
 - d) Heredia
 - e) Guanacaste
 - f) Puntarenas
 - g) Limón
- Edad en que se realizó el diagnóstico _____
- Tipo de crisis:
 - a) Parcial simple
 - b) Parcial compleja
 - c) Espasmos infantiles
 - d) Tónico clónica generalizada
 - e) Otros _____
- Frecuencia crisis pre- diazepam IR:
 - a) Diarias
 - b) Semanales
 - c) Mensuales
- Medicamentos antiepilépticos utilizados:
 - a) Fenobarbital
 - b) Fenitoina

- c) Vigabatrina
- d) Valproato de sodio
- e) Benzodiacepinas
- f) Lamotrigina
- g) Topiramato
- h) Levetiracetam
- i) Primidona
- j) Gabapentina
- k) Acetazolamida
- l) Otros _____

- Inicio del tratamiento con diazepam IR
- Dosis utilizada de diazepam IR
- Frecuencia de crisis post- diazepam IR
 - a) Diarias
 - b) Semanales
 - c) Mensuales
- Número de consultas al servicio de emergencias pre tratamiento con diazepam IR
- Número de consultas al servicio de emergencias post tratamiento con diazepam IR
- Existencia de efectos adversos a partir del inicio del diazepam
 - a) Presente
 - b) Ausente
- Tipo de efecto secundario
 - a) Respiratorias
 - b) Irritación local

- Problemas para la administración en el hogar
- Recolector de datos: _____
- Fecha de recolección: _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti A, Scheffer I, 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):1515-1523.
- 2) Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- 3) Brodie M. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*. 2011; 2011:29-30.
- 4) Kriel R, Cloyd J, Hadsall R, Carlson A, Floren K, Jones-Saete C. Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: Efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis. *Pediatric Neurology*. 1991;7(1):13-17.
- 5) Seigler R. The administration of rectal diazepam for acute management of seizures. *The Journal of Emergency Medicine*. 1990;8(2):155-159.
- 6) Agarwal S, Kriel R, Brundage R, Ivaturi V, Cloyd J. A pilot study assessing the bioavailability and pharmacokinetics of diazepam after intranasal and intravenous administration in healthy volunteers. *Epilepsy Research*. 2013;105(3):362-367.
- 7) L. Kriel, MD, James C. Cloyd, Ronald S. Hadsall, PhD, Angeline M. Carlson, Kelly L. Floren, Carolyn M. Jones-Saete, RN: Home Use of Rectal Diazepam for Cluster and Prolonged Seizures: Efficacy, Adverse Reactions, Quality of Life, and Cost Analysis. University of Minnesota; Minneapolis, September 1990.
- 8) Lambrechtsen F, Buchhalter J. Aborted and refractory status epilepticus in children: A comparative analysis. *Epilepsia*. 2008;49(4):615-625.

- 9) Milligan N, Dhillon S, Richens A, Oxley J. Rectal diazepam in the treatment of absence status: a pharmacodynamic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1981;44(10):914-917.
- 10) Knudsen F. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Archives of Disease in Childhood*. 1979;54(11):855-857.
- 11) Lombroso CT. Intermittent home treatment of status and clusters of seizures. *Epilepsy* 1989;30(Suppl 2): S 11-4.
- 12) Modelo tarifario del seguro de salud del II semestre del 2019 de la CCSS. (Dirección financiera contable),: 7, 9,10.
- 13) Hoppu K, Santavuori P. Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. *Acta Paediatr Stand*.1981;70:369-72.
- 14) SIFA (Sistema integrado de farmacia), del Hospital Nacional de Niños, proporcionado por el servicio de farmacia del HNN.
- 15) Diazepam Prices,,Coupons and Patient Assistance Programs – Drugs-com.