

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Estudio multicéntrico: eficacia del uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico. Quito, Ecuador 2019-2021

**Carlos Gabriel Flores Enderica, MD.
Autor**

**Fabricio González-Andrade, MD, PhD.
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de especialista en Neurocirugía

Quito, 15 de noviembre de 2022

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**Estudio multicéntrico: eficacia del uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico.
Quito, Ecuador 2019-2021**

Carlos Gabriel Flores Enderica

Nombre del Director del Programa: Julio César Enríquez Viteri, MD.
Título académico: Neurocirujano.
Director del programa de: Especialización en Neurocirugía.

Nombre del Decano del colegio Académico: Henry Vásconez, PhD.
Título académico: Director Académico de la Escuela
Decano del Colegio: de Especialidades Médicas, USFQ

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados: Edison Iván Cevallos Miranda, MD.
Título académico: Decano del Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, 15 de noviembre de 2022

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Carlos Gabriel Flores Enderica

Código de estudiante: 00204049

C.I.: 0103769113

Lugar y fecha: Quito, 14 de noviembre de 2022.

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en: <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a los pacientes, ellos son la causa y el fin de este largo camino; quienes, con paciencia y confianza en nuestras manos, luchan contra la enfermedad todos los días, y en quienes de una u otra manera nos convertiremos todos en algún momento.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros y colegas de profesión, maestros y personal administrativo del programa, quienes han contribuido de manera espectacular con nuestro desarrollo profesional; a mi familia que siempre ha estado a mi lado para apoyarme con paciencia y ánimo.

RESUMEN

Contexto: el uso de fenitoína para la prevención de crisis convulsivas postraumáticas está recomendado por varias guías de práctica clínica; sin embargo, la evidencia con la que se respalda su uso parece no ser suficiente.

Propósito: Los objetivos de la investigación fueron determinar y cuantificar la eficacia de la administración profiláctica de fenitoína para prevenir el desarrollo de crisis convulsivas postraumáticas en pacientes con traumatismo craneoencefálico, describir la relación entre las características biológicas, clínicas e imagenológicas de los pacientes para estudiarlos como factores predictores en el desarrollo de crisis convulsivas y su desenlace clínico.

Métodos: Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo. Los pacientes fueron atendidos e ingresados en los hospitales de Especialidades Eugenio Espejo (MSP) y Carlos Andrade Marín (IESS), Quito-Ecuador entre marzo del 2019 y abril del 2021; se recopiló información de 386 pacientes, 193 en cada hospital con diagnóstico de trauma craneoencefálico. Se conformaron 2 cohortes de estudio: un grupo de pacientes que recibió fenitoína como profilaxis para crisis convulsivas postraumáticas (n=193) y otro que no recibió anticonvulsivantes (n=193). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de epilepsia. La hipótesis del estudio consideró que existen diferencias en la frecuencia con la que los pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico presentan crisis convulsivas en dependencia de si recibieron profilaxis con fenitoína.

Resultados: El 17,36% de los pacientes desarrollaron crisis convulsivas durante la hospitalización (profilaxis: 13,47% vs. no profilaxis: 21,24%; p: 0,044), la profilaxis con fenitoína disminuyó el riesgo para desarrollar crisis convulsivas (OR: 0.577; p: 0,035); las lesiones tipo hematoma subdural (62,69%) y contusión (44,78%) fueron las más frecuentes en los pacientes con crisis convulsivas. El sexo femenino (OR: 1,83; p: 0,036), la lesión única (OR: 1,74; p: 0,044), la lesión tipo hematoma subdural (OR: 1,845; p: 0,025) y el debut con estatus epiléptico (OR: 188,657; p: <0,001) estuvieron asociados al desarrollo de crisis convulsivas.

Los efectos secundarios de la medicación se documentaron en menos del 5% de los pacientes, no se observaron diferencias en la mortalidad de ambos grupos.

Conclusión: la administración de fenitoína como profilaxis disminuye la probabilidad de desarrollar crisis convulsivas en pacientes con trauma craneoencefálico; los efectos secundarios fueron poco frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento con fenitoína.

Palabras clave (MESH): traumatismo craneoencefálico, fenitoína, crisis convulsivas, profilaxis.

ABSTRACT

Multicenter study: efficacy of use of phenytoin as prophylaxis of seizures in patients with traumatic brain injury. Quito, Ecuador 2019-2021

Context: use of phenytoin to prevent posttraumatic seizures is recommended by some clinic practice guidelines, nevertheless the evidence supporting it appears not to be enough.

Aim: to determine and measure the efficacy of the prophylactic use of phenytoin to prevent seizures in patients affected by traumatic brain injury; describe the association between its biological, clinical, and radiological characteristics to study them as prognostic factors affecting the development of seizures and the outcome.

Methods: An epidemiological, observational, descriptive, retrospective, and longitudinal study was performed with 2 cohorts of patients. They attended to specialty hospitals Eugenio Espejo (MSP) and Carlos Andrade Marín (IESS), in Quito-Ecuador from March 2019 to April 2021; data was gathered from 386 patients, 193 from each hospital and 2 cohorts were built: one received phenytoin as prophylaxis (n=193) for seizures and the other did not receive any (n=193). Patients with prior diagnosis of epilepsy were excluded. Hypothesis considered differences of frequency of seizures between the two groups in dependence of being treated with phenytoin as prophylaxis.

Results: 17,36% of patients developed seizures during hospitalization (prophylaxis: 13,47% vs. no prophylaxis: 21,24%; p: 0,044), prophylaxis decreased the risk to develop seizures (OR: 0.577; p: 0,035); injuries as subdural hematoma (62,69%) y contusion (44,78%) were the most frequent. Female sex (OR: 1,83; p: 0,036), single injury (OR: 1,74; p: 0,044), subdural hematoma (OR: 1,845; p: 0,025) and status epilepticus (OR: 188,657; p: <0,001) were associated with development of seizures. Secondary effects of medication were present in less than 5% of patients and mortality was not influenced.

Conclusion: the use of phenytoin effectively decreases the risk of develop seizures in patients with traumatic brain injury; secondary effects of medication were not frequent.

Keywords (MESH): traumatic brain injury, phenytoin, seizures, prophylaxis.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	9
ÍNDICE DE TABLAS	12
INTRODUCCIÓN	13
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN.....	41
REFERENCIAS.....	42
ÍNDICE DE ANEXOS	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes con trauma craneal según grupo de estudio y características clínicas.	21
Tabla 2. Distribución de pacientes con trauma craneal según desarrollo de crisis convulsivas y características clínicas.	24
Tabla 3. Distribución de pacientes con trauma craneal según desenlace y características clínicas.	26
Tabla 4. Regresión lineal para el desarrollo de crisis convulsivas y desenlace fallecido, de acuerdo con características clínicas.....	28
Tabla 5. Relación multivariante para predecir crisis convulsivas y desenlace fallecido en pacientes con trauma craneal, de acuerdo con características clínicas.....	29
Tabla 6. Tabla de contingencia para desarrollo de crisis convulsivas y desenlace fallecido con factores estudiados.....	30

INTRODUCCIÓN

El uso de fenitoína como profilaxis de crisis convulsivas postraumáticas ha sido recomendado en varias guías de manejo para traumatismo craneoencefálico a pesar de que no cuenta con estudios de buena calidad que respalden su indicación; en varias revisiones se hace hincapié en la necesidad de estudios adicionales que puedan determinar la pertinencia de su uso rutinario como parte del protocolo de atención en traumatismo craneoencefálico. La bibliografía disponible no es concluyente con relación al uso rutinario del fármaco como profilaxis de crisis convulsivas postraumáticas; sin embargo, varios estudios han reportaron beneficios para la disminución de crisis tempranas. El fármaco en cuestión no está libre efectos secundarios, adversos y/o colaterales; sus beneficios en el tratamiento profiláctico de crisis convulsivas y su seguridad con esta indicación no han sido probados hasta ahora en nuestra población.

Se considera que hasta el 6% de las epilepsias son secundarias a traumatismo craneoencefálico (1); el riesgo de desarrollo de crisis convulsivas aumenta conforme lo hace la severidad del trauma (50% para trauma leve, tres veces más para el trauma moderado y 17 veces más para el trauma grave, todo esto en relación con la población general) (2). Las crisis convulsivas postraumáticas pueden ser consideradas tempranas cuando ocurren dentro de los 7 días posteriores al traumatismo, y tardías cuando ocurren después de los 7 primeros días (3). Se han determinado 3 tipos de crisis convulsivas posteriores a un traumatismo craneoencefálico: tempranas con características ocasionales, tempranas con probabilidad de diagnóstico diferencial y tardías con curso crónico o epilepsia postraumática (4). En el traumatismo craneoencefálico, las crisis convulsivas pueden presentarse en aproximadamente 10-15% de los pacientes; también se ha descrito que entre 20% y 50% de ellos, presentan actividad eléctrica anormal en el electroencefalograma (3,5).

La epilepsia postraumática se define como la recurrencia de crisis después de los 7 primeros días posteriores al trauma craneoencefálico (3). Los subgrupos considerados con mayor riesgo

incluyen a pacientes con edad menor o igual a 65 años, alcoholismo crónico, hematoma subdural, hematoma epidural, hematoma intraparenquimatoso, puntuación en la escala de coma de Glasgow menor a 10, crisis convulsivas tempranas o inmediatas, inconsciencia o amnesia postraumática mayor a 24 minutos, contusión cortical, intervalo de tiempo hasta obedecer órdenes de una semana o más, fractura lineal o deprimida de cráneo sin levantamiento, laceración dural secundaria al trauma, lesiones penetrantes en cráneo, fracturas de base de cráneo, actividad eléctrica anormal en electroencefalograma relacionada al sitio de la lesión cerebral, al menos una pupila no reactiva y lesiones a nivel parietal en tomografía axial computada de cráneo; de todos estos grupos, hasta un 20% de los pacientes desarrolló epilepsia en los estudios consultados (3–6).

La fenitoína ha sido considerada beneficiosa para la profilaxis de convulsiones postraumáticas tempranas según el ensayo clínico controlado aleatorizado de Temkin (RR: 0.27; IC-95%: 0.12-0.62; $p < 0.001$) y sus posteriores revisiones; además se ha tomado como recomendación IIA en las “Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition” (3,7,8). Un meta-análisis de 10 ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se administró fenitoína como profilaxis, demostró reducción en la aparición de crisis convulsivas en los 7 días siguientes al trauma craneoencefálico, aunque pasado este lapso de tiempo no se evidenció beneficio (1,5,7).

El metaanálisis de Thompson publicado en 2015, que incluyó 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados de diferentes calidades, reporta que el tratamiento con un antiepiléptico disminuyó el riesgo de una crisis convulsiva temprana en comparación con placebo y/o atención estándar (CR: 0.42; IC-95%: 0.23-0.73). No se encontró evidencia de una diferencia en el riesgo de aparición de crisis convulsivas tardías entre grupos tratados con antiepilépticos y placebo o atención estándar (CR: 0.91; IC-95%: 0.57-1.46). No existieron diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos comparados (CR: 1.08; IC-95%: 0.79-1.46). Todos los hallazgos fueron determinados con pruebas de muy baja calidad. No se encontraron beneficios del

tratamiento con fenitoína en comparación con otros antiepilépticos como tratamiento de crisis convulsivas tempranas (CR: 0.66; IC-95%: 0.2-2.12) o tardías (CR: 0.77; IC-95%: 0.46-1.30) (9).

El estudio de Bhullar, et al., cuestiona la eficacia de la profilaxis con fenitoína en un estudio retrospectivo en el que se evidenció una mayor frecuencia de crisis convulsivas en el grupo tratado con profilaxis (4%), con relación al grupo sin profilaxis (2.3%); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Como dato adicional, se encontró que los pacientes tratados con profilaxis antiepiléptica tuvieron una estancia hospitalaria significativamente más larga y peor desenlace funcional basado en la puntuación de la Glasgow Outcome Scale (2.9 vs. 3.4; $p < 0.01$) y la escala modificada de Rankin (2.3 ± 1.7 vs. 3.1 ± 1.5 ; $p = 0.02$) (10).

La fenitoína pertenece al grupo de las hidantoínas, es un fármaco utilizado como anticonvulsivante; su mecanismo de acción es limitar la difusión de descargas y su propagación a nivel de las células neuronales mediante el bloqueo de los canales de sodio de las membranas celulares, lo que explica además su efecto antiarrítmico en las fibras de Purkinje (11–13). El tratamiento con fenitoína requiere tomar precauciones en casos de pacientes con arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria debido a que puede exacerbar su sintomatología; también su dosificación debe ser modificada y monitorizada en pacientes con insuficiencia renal. Su prescripción está contraindicada en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca, insuficiencia hepática y deficiencia de sus enzimas metabólicas. Todos estos efectos pueden tener mayor frecuencia en pacientes añosos (11,14).

Estimula la secreción de glucagón por lo que puede alterar la secreción de insulina y producir hiperglucemia, reduce los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas y el respectivo aumento de la hormona estimulante de la tiroides (11,14); favorece la osteopenia y/o osteoporosis por su interferencia con la vitamina D, disminuye la sensibilidad de los receptores colinérgicos y puede agravar los síntomas de los pacientes con miastenia gravis (11). Se reportan interacciones con amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, clopidogrel, fluconazol, fluoxetina, fluvastatina,

diazepam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, tiagabina, opiramida y sonazabina, fluvoxamina, isoniazida, ketoconazol, metronidazol, ketoconazol, leflunomida, miconazol, modafinilo, omeprazol, ranitidina, ritonavir, sertralina, sulfonamidas, trimetoprim y zafirlukast, oxcarbazepina, topiramato y lidocaína, produciendo disminución de su aclaramiento y aumentando la probabilidad de toxicidad por fenitoína. Debe considerarse que de la misma manera puede aumentar el metabolismo de los fármacos nombrados anteriormente (11).

La eficacia de fármacos como: inhibidores de la proteasa anti-retrovírica, atorvastatina, bupropión, glucósidos cardíacos, corticosteroides, delavirdina, doxiciclina, guanfacina, quinidina, tamoxifen, toramifen, simvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus y anticonceptivos hormonales pueden verse reducidos por la administración concomitante de fenitoína (11). La interacción con warfarina es compleja debido al desplazamiento de las proteínas plasmáticas a las que se une, con lo que aumentan los niveles de warfarina; aunque la administración de fenitoína a largo plazo puede producir un aumento del metabolismo de warfarina, reduciendo su eficacia (11,12). El tramadol disminuye el umbral convulsivo causando interferencias en el efecto de la fenitoína, de la misma manera su metabolismo se ve aumentado con lo que disminuye su eficacia analgésica (11). La administración conjunta de dopamina y fenitoína intravenosas pueden producir hipotensión súbita y parada cardíaca (11).

Los objetivos de la investigación fueron determinar y cuantificar la eficacia de la administración profiláctica de fenitoína para prevenir el desarrollo de crisis convulsivas postraumáticas en pacientes con traumatismo craneoencefálico, describir la relación entre las características biológicas, clínicas e imagenológicas de los pacientes para estudiarlos como factores predictores en el desarrollo de crisis convulsivas y su desenlace clínico.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio: Estudio epidemiológico, observacional, descriptivo

Número de participantes: 386

Escenarios: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (MSP) y Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (IESS), localizados en la ciudad de Quito-Ecuador. Los pacientes fueron atendidos entre marzo del 2019 y abril del 2021; se recopiló información de 386 pacientes, 193 en cada hospital con diagnóstico de trauma craneoencefálico.

Participantes: Se incluyeron pacientes residentes en Ecuador con diagnóstico de trauma craneoencefálico con edades entre 16 y 93 años, de ambos sexos y de cualquier grupo étnico asistidos en los hospitales mencionados. Se formaron 2 cohortes: un grupo de pacientes que recibió fenitoína como profilaxis para crisis convulsivas postraumáticas (n=193) y otro que no recibió anticonvulsivantes (n=193). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de epilepsia.

Variables: Las características demográficas incorporaron: edad, etnia, antecedente de consumo de alcohol (mayor a 2 veces por semana); las variables clínicas incluyeron: puntuación en la escala de coma de Glasgow al ingreso (total y desglosada por la respuesta motora, verbal y ocular), tipo de lesión en tomografía simple de cráneo (única o múltiple), caracterización de la lesión en tomografía (epidural, subdural, contusión hemorragia subaracnoidea o fractura), tratamiento con cirugía (si/no), debut con estatus epiléptico (si/no), presencia de crisis convulsivas (si/no), tipo de crisis convulsivas (tempranas, tardías o ninguna); las variables de tratamiento incluyeron: medicación utilizada (fenitoína o ninguno), efectos secundarios (si/no), efecto secundario (descrito), días de medicación, seguimiento, días de hospitalización, días de seguimiento y desenlace.

Variables cuantitativas: Las variables cuantitativas incluidas fueron edad, puntuación en la escala de coma de Glasgow y sus componentes motor, verbal y ocular, días de hospitalización, días de seguimiento y días de medicación.

Fuentes de datos: Se obtuvieron los datos requeridos de los registros de atención, bitácoras y censos de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes, los cuales fueron anonimizados antes de su registro y procesamiento, previa autorización de los jefes de servicio de los hospitales participantes (anexos 2 y 3).

Mediciones: La evaluación clínica e imagenológica fue realizada por los médicos de guardia de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes considerando su entrenamiento que permitió una evaluación objetiva y permitió disminuir la discordancia en los hallazgos.

Control del sesgo: Una sola persona (autor) recopiló la información; se utilizó una hoja de recolección de datos estandarizada y elaborada por el autor (anexo 1).

Tamaño del estudio: El presente estudio incluyó 386 pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico, 193 a quienes se les administró fenitoína como profilaxis y 193 a los que no se les administró fenitoína que fueron evaluados, ingresados y/o tratados en los hospitales participantes.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 28, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas continuas, para las variables cuantitativas discretas se utilizaron medidas de tendencia central e intervalos intercuartílicos.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para determinar las variables a considerar en el análisis multivariante, en este sentido para las variables cuantitativas se empleó la prueba de Mann Whitney (no normalidad), mientras para las variables cualitativas se aplicó la prueba Chi-cuadrado y el estadístico exacto Fisher.

Se empleó el análisis multivariado de regresión logística para predecir el desarrollo de crisis convulsivas y desenlace en los pacientes con trauma craneal ingresados a los servicios de

Neurocirugía de los hospitales participantes. La significancia estadística para comparar proporciones, medianas y variables predictoras se estableció con $p: <0,05$.

La hipótesis del estudio consideró que existen diferencias en la frecuencia con la que los pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico presentan crisis convulsivas relacionada con el tratamiento profiláctico a base de fenitoína.

Aspectos éticos: todos los participantes fueron seleccionados en base a los criterios previamente descritos, no existió ningún tipo de discriminación étnica, de género, condición social, económica, credo, religión, ideología política u otra similar. Los principios de beneficencia, equidad, justicia y respeto se garantizan en el proceso y desarrollo de esta investigación. Se respetaron las preferencias, costumbres sociales y culturales conforme lo detalla la carta magna de los derechos humanos. Se realizó una aleatorización y selección equitativa de la muestra de pacientes, tratando de incluir a todos los pacientes posibles, no existieron variaciones en la asignación de sujetos a lo largo del estudio.

No existieron riesgos físicos ni psicológicos para los pacientes ya que se trató de un estudio descriptivo observacional, sin intervención experimental.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito y fue catalogado como “Exento” para el requerimiento de consentimiento informado con Oficio N°. CE-P2020.063TPG (Anexo 4).

Todos los participantes fueron beneficiados al recibir una atención óptima, indistintamente del grupo al que pertenecieron, dirigida a resolver su problema de salud. Esta investigación cumplió con tres principios éticos básicos: el respeto a las personas, la búsqueda del bien y la búsqueda de la justicia. El estudio no tuvo conflictos con los principios de beneficencia, equidad, justicia y respeto en la atención de los pacientes.

Se garantizó la protección de la intimidad personal y la confidencialidad de los datos personales resultado de esta investigación; no se utilizarán los datos relativos a la salud de las

personas con fines distintos a aquellos descritos en los objetivos del estudio. No se entregó ningún tipo de información a terceros. Los datos fueron almacenados en registros manuales, impresos, magnéticos y/o automatizados, y fueron procesados a través de herramientas tecnológicas específicas. No se requirió consentimiento informado individual.

Los investigadores asumen toda la responsabilidad sobre el desarrollo de la investigación y la seguridad de los pacientes, el presente estudio utilizó información consignada en documentos de elaboración propia de los servicios participantes, sin haber generado alteraciones en los registros médicos.

RESULTADOS

Para establecer las diferencias determinadas por la profilaxis con fenitoína, la muestra quedó conformada por 386 pacientes de los cuales 193 pertenecieron al grupo de profilaxis y 193 al grupo de no profilaxis; fueron atendidos en los hospitales de Especialidades Eugenio Espejo (MSP) y Carlos Andrade Marín (IESS) durante los años 2019, 2020 y 2021.

Tabla 1. Distribución de pacientes con trauma craneal según grupo de estudio y características clínicas.

Características clínicas	Total (n=386)	Profilaxis (n=193)	No Profilaxis (n=193)	p-valor
Edad (media \pm DS) ¹	48,25 (\pm 22,36)	44,6 (\pm 21,96)	51,9 (\pm 22,20)	0,0013*
Edad grupos (n (%))²				
<18	8 (2,07%)	7 (3,63%)	1 (0,52%)	
>18-25	69 (17,88%)	42 (21,76%)	27 (13,99%)	
>25-65	198 (51,3%)	102 (52,85%)	96 (49,74%)	0,002*
>65	111 (28,76%)	42 (21,76%)	69 (35,75%)	
Sexo (n (%))²				
Femenino	89 (23,06%)	34 (17,62%)	55 (28,5%)	
Masculino	297 (76,94%)	159 (82,38%)	138 (71,5%)	0,011*
Etnia (n (%))²				
Mestizo	379 (98,19%)	192 (99,48%)	187 (96,89%)	
Afroecuatoriano	4 (1,04%)	1 (0,52%)	3 (1,55%)	0,131
Indígena	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,55%)	
Glasgow total (mediana - IQR)³	12 (11-13)	12 (11-13)	12(11-13)	0,869
Glasgow motor	6 (4-6)	6 (4-6)	5 (4-6)	0,921
Glasgow verbal	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,706
Glasgow ocular	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0,875
Tipo de lesión (n (%))²				
Epidural	141 (36,53%)	69 (35,75%)	72 (37,31%)	0,751
Subdural	194 (50,26%)	88 (45,6%)	106 (54,92%)	0,067
Contusión	187 (48,45%)	99 (51,3%)	88 (45,6%)	0,263
Hemorragia subaracnoidea	125 (32,38%)	59 (30,57%)	66 (34,2%)	0,446
Fractura	179 (46,37%)	89 (46,11%)	90 (46,63%)	0,919
Lesión (n (%))²				
Única	116 (30,05%)	61 (31,61%)	55 (28,5%)	0,505
Múltiple	270 (69,95%)	132 (68,39%)	138 (71,5%)	
Consumo alcohol (n (%))²	42 (10,88%)	25 (12,95%)	17 (8,81%)	0,191
Estatus epiléptico (n (%))²	15 (3,89%)	5 (2,59%)	10 (5,18%)	0,188
Crisis convulsivas (n (%))²	67 (17,36%)	26 (13,47%)	41 (21,24%)	0,044*
Tipo de crisis (n (%))²				
Ninguna	320 (82,9%)	166 (86,01%)	154 (79,79%)	
Tempranas	44 (11,4%)	17 (8,81%)	27 (13,99%)	0,234

Tardías	22 (5,7%)	10 (5,18%)	12 (6,22%)	
Días de medicación (media ± DS)¹	56,02 (±126,17)	74,33 (±145,24)	37,7 (±100,77)	0,004*
Efectos secundarios (n (%))²	16 (4,15%)	9 (4,66%)	7 (3,63%)	0,611
Ninguno	369 (95,6%)	183 (94,82%)	186 (96,37%)	
Hiponatremia	12 (3,11%)	7 (3,63%)	5 (2,59%)	
Mal control	3 (0,78%)	1 (0,52%)	2 (1,04%)	0,610
Desaturación	1 (0,26%)	1 (0,52%)	0 (0%)	
Mareo	1 (0,26%)	1 (0,52%)	0 (0%)	
Seguimiento (n (%))²	242 (62,69%)	118 (61,14%)	124 (64,25%)	0,528
Días de seguimiento (media ± DS)¹	150,76 (±198,2)	184 (±247,01)	117,53 (±124,67)	0,001*
Días de seguimiento grupos (n (%))²				
0-199	267 (69,17%)	128 (66,32%)	139 (72,02%)	
200-399	72 (18,65%)	26 (13,47%)	46 (23,83%)	
400-599	30 (7,77%)	22 (11,4%)	8 (4,15%)	<0,001*
600-799	14 (3,63%)	14 (7,25%)	0 (0%)	
>800	3 (0,78%)	3 (1,55%)	0 (0%)	
Cirugía (n (%))²	205 (53,11%)	94 (48,7%)	111 (57,51%)	0,083
Días de hospitalización (media ± DS)¹	15,17 (±14,4)	14,19 (±13,89)	16,16 (±11)	0,18
Días de hospitalización grupos (n (%))²				
0-14	250 (64,77%)	128 (66,32%)	122 (63,21%)	
15-29	85 (22,02%)	39 (20,21%)	46 (23,83%)	
30-44	29 (7,51%)	16 (8,29%)	13 (6,74%)	0,838
45-59	12 (3,11%)	6 (3,11%)	6 (3,11%)	
60-75	10 (2,59%)	4 (2,07%)	6 (3,11%)	
Desenlace				
Vivo	330 (85,49%)	163 (84,46%)	167 (86,53%)	0,563
Fallecido	56 (14,51%)	30 (15,54%)	26 (13,47%)	

IQR: rango intercuartílico; *: diferencia estadísticamente significativa; 1: diferencia de medias (prueba t); 2: chi cuadrado o test exacto de Fisher; 3: U Mann-Whitney.

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

En la tabla 1 se observa la distribución de los 386 pacientes de acuerdo con sus características clínicas al ingreso. Se observó un predominio de pacientes de sexo masculino en ambos grupos (82,38% y 71,5%) con diferencia estadísticamente significativa determinada por el sexo (p: 0,011), la etnia más frecuente fue la mestiza (98,19%). Por grupos de edad, los pacientes tuvieron en mayor proporción edades entre 25 y 65 años (52,85% - profilaxis y 49,74% - no profilaxis), en el grupo que no recibió profilaxis se observó una mayor proporción de pacientes del grupo de edad mayor a 65 años (35,75%); la distribución por grupos de edad tuvo diferencia estadísticamente significativa (p: 0,002);

la media de edad general fue de 48,25 años y tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (media profilaxis: 44.6 años; media no profilaxis: 51.9 años; p: 0,0013).

En relación con las características del trauma craneal, las medianas de las puntuaciones en la escala de Glasgow total, motor, verbal y ocular fueron de 12, 6, 3 y 3 respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. La lesión múltiple en tomografía de cráneo fue la más frecuente en ambos grupos (profilaxis: 68,39% y no profilaxis: 71.5%) y los hallazgos más frecuentes fueron el hematoma subdural (50,26%), contusión (48,45%), fracturas (46,37%), hematoma epidural (36,53%) y hemorragia subaracnoidea (32,38%), entendiéndose que las lesiones no fueron excluyentes por su carácter múltiple; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas determinadas por las lesiones en tomografía entre los dos grupos.

El consumo de alcohol (mayor a 2 veces por semana) alcanzó una frecuencia general del 10,88%; el 3,89% de los pacientes debutaron con estatus epiléptico y el 17,36% (profilaxis: 13,47% vs. no profilaxis: 21,24%) de los pacientes desarrollaron crisis convulsivas durante la hospitalización con diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p: 0,044). Las crisis convulsivas fueron tempranas en el 11,4% y tardías en el 5,7% de los pacientes, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas en sus proporciones de acuerdo con su distribución por grupo de profilaxis o no profilaxis (p: 0,234).

Entre los pacientes que presentaron crisis convulsivas, recibieron medicación durante una media de 74,33 días en el grupo de profilaxis y de 37,7 días en el grupo de no profilaxis con diferencia significativa (p: 0,004), considerando que en el grupo de no profilaxis solamente recibieron medicación los pacientes que presentaron crisis convulsivas; los efectos secundarios se presentaron en menos del 5% de los pacientes, siendo los más frecuentes la hiponatremia (3,11%) y el mal control de crisis (0,78%).

Los pacientes continuaron con seguimiento ambulatorio en el 62,69% de los casos (profilaxis: 61,14% y no profilaxis: 64,25%) sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa, aunque

determinándose que aquellos que recibieron medicación tuvieron seguimiento prolongado en el grupo de profilaxis (p: <0,001); la media de seguimiento general fue de 150,76 días con diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p: 0,001; profilaxis: 184 días vs. no profilaxis: 117,53 días).

El 53,11% de los pacientes fueron tratados con cirugía, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (p: 0,083); en relación con los días de hospitalización la media general fue de 15,17, sin diferencias entre ambos grupos en las distribuciones continuas o agrupadas por grupos (p: 0,18 y p: 0,838, respectivamente). La mortalidad general alcanzó el 14,51%, sin encontrarse diferencias entre los grupos determinadas por pertenecer al grupo de profilaxis (p: 0.563).

Tabla 2. Distribución de pacientes con trauma craneal según desarrollo de crisis convulsivas y características clínicas.

Características clínicas	Total (n=386)	Crisis (n=67)	No Crisis (n=319)	p-valor
Grupo (n (%))¹				
Profilaxis	193 (50%)	26 (38,81%)	167 (52,35%)	0,044*
No Profilaxis	193 (50%)	41 (61,19%)	152 (47,65%)	
Edad (media ± DS)²	(48,25 ± 22,36)	(54,09 ± 21,81)	(47,02 ± 22,31)	0,018*
<18	8 (2,07%)	0 (0%)	8 (2,51%)	0,013*
>18-25	69 (17,88%)	4 (5,97%)	65 (20,38%)	
>25-65	198 (51,3%)	38 (56,72%)	160 (50,16%)	
>65	111 (28,76%)	25 (37,31%)	86 (26,96%)	
Glasgow total (mediana - IQR)³	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	0,476
Glasgow motor	6 (5-6)	6 (5-6)	5 (5-6)	0,471
Glasgow verbal	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,643
Glasgow ocular	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0,4
Sexo (n (%))¹				
Femenino	89 (23,06%)	22 (32,84%)	67 (21%)	0,037*
Masculino	297 (76,94%)	45 (67,16%)	252 (79%)	
Etnia (n (%))¹				
Mestizo	379 (98,19%)	66 (98,51%)	313 (98,12%)	0,503
Afroecuatoriano	4 (1,04%)	0 (0%)	4 (1,25%)	
Indígena	3 (0,78%)	1 (1,49%)	2 (0,63%)	
Tipo de Crisis (n (%))¹				
Ninguna	320 (82,9%)	2 (2,99%)	318 (99,69%)	<0,001*
Tempranas	44 (11,4%)	44 (65,67%)	0 (0%)	
Tardías	22 (5,7%)	21 (31,34%)	1 (0,31%)	
Alcohol (n (%))¹	42 (10,88%)	8 (11,94%)	34 (10,66%)	0,759
Cirugía (n (%))¹	205 (53,11%)	42 (62,69%)	163 (51,1%)	0,084

Lesión (n (%))¹				
Única	116 (30,05%)	27 (40,3%)	89 (27,9%)	0,044*
Múltiple	270 (69,95%)	40 (59,7%)	230 (72,1%)	
Tipo de lesión (n (%))¹				
Epidural	141 (36,53%)	17 (25,37%)	124 (38,87%)	0,037*
Subdural	194 (50,26%)	42 (62,69%)	152 (47,65%)	0,025*
Contusión	187 (48,45%)	30 (44,78%)	157 (49,22%)	0,509
Subaracnoidea	125 (32,38%)	18 (26,87%)	107 (33,54%)	0,288
Fractura	179 (46,37%)	24 (35,82%)	155 (48,59%)	0,057

IQR: rango intercuartílico; *****: diferencia estadísticamente significativa; **3:** chi cuadrado o test exacto de Fisher; **2:** diferencia de medias (prueba t); **3:** U Mann-Whitney.

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

En la tabla 2 se analiza la distribución de acuerdo con el desarrollo de crisis convulsivas (n=67; %= 17,36%) y las características clínicas de los pacientes, observándose una frecuencia de crisis mayor en el grupo que no recibió profilaxis (61,19%) con diferencia estadísticamente significativa (p: 0,044); se determinaron diferencias por la edad de los pacientes (crisis: 54,09 años vs. no crisis: 47,02 años; p: 0,018); por grupos de edad, el grupo más afectado fue aquel con edades entre 25 y 65 años (56,72%), se observaron diferencias estadísticamente significativas en las proporciones por grupos de edad (p: 0,013). En los pacientes que desarrollaron crisis convulsivas, el sexo masculino tuvo una mayor frecuencia (67,16%), recordando que fue el sexo más frecuente también afectado por trauma, lo cual explica la diferencia estadísticamente significativa encontrada de acuerdo con la proporción por sexo (p:0,037); por etnias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0,503) teniendo en cuenta que las etnias diferentes a la mestiza tuvieron frecuencias muy bajas (menores a 2%).

Por el tipo de crisis, las más frecuentes fueron las tempranas (65,67%) encontrándose diferencias significativas en las proporciones con relación a las crisis tardías (p: <0,001), 1 paciente (0,31%) presentó crisis tardías posterior al tiempo de hospitalización. No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de crisis convulsivas determinadas por el consumo de alcohol o el tratamiento con cirugía (p: >0,05).

Las lesiones múltiples fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron crisis convulsivas (59,7%) y en los que no (72,1%) con diferencia significativa en las proporciones (p:

0,044). De acuerdo con el tipo de lesión, en el grupo de pacientes que desarrollaron crisis convulsivas las más frecuentes fueron: hematoma subdural (62,69%), contusión (44,78%), fractura (35,82%), hemorragia subaracnoidea (26,87%) y hematoma epidural (25,37%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas para hematoma epidural (p: 0,037 - más frecuente en el grupo de no crisis – 38,87%) y hematoma subdural (p: 0,025, en el grupo que tuvo crisis convulsivas).

Tabla 3. Distribución de pacientes con trauma craneal según desenlace y características clínicas.

Características clínicas	Total (n=386)	Fallecido (n=56)	Vivo (n=330)	p-valor
Grupo (n (%))¹				
Profilaxis	193 (50%)	30 (53,57%)	163 (49,39%)	0,563
No Profilaxis	193 (50%)	26 (46,43%)	167 (50,61%)	
Edad (media ± DS)²	(48,25 ± 22,36)	(56,23 ± 24,64)	(46,89 ± 21,69)	0,004*
<18	8 (2,07%)	1 (1,79%)	7 (2,12%)	0,05
>18-25	69 (17,88%)	5 (8,93%)	64 (19,39%)	
>25-65	198 (51,3%)	26 (46,43%)	172 (52,12%)	
>65	111 (28,76%)	24 (42,86%)	87 (26,36%)	
Glasgow total (mediana - IQR)³	12 (11-13)	7 (6-7)	13 (11-13)	<0,001*
Glasgow motor (mediana)	6 (5-6)	4 (3-4)	6 (5-6)	<0,001*
Glasgow verbal (mediana)	3 (3-4)	1 (1-2)	3 (3-4)	<0,001*
Glasgow ocular (mediana)	3 (3-4)	1 (1-2)	4 (3-4)	<0,001*
Sexo (n (%))¹				
Femenino	89 (23,06%)	21 (37,5%)	68 (20,61%)	0,006*
Masculino	297 (76,94%)	35 (62,5%)	262 (79,39%)	
Etnia (n (%))¹				
Mestizo	379 (98,19%)	56 (100%)	323 (97,88%)	0,546
Afroecuatoriano	4 (1,04%)	0 (0%)	4 (1,21%)	
Indígena	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (0,91%)	
Tipo de Crisis (n (%))¹				
Ninguna	320 (82,9%)	46 (82,14%)	274 (83,03%)	0,605
Tempranas	44 (11,4%)	8 (14,29%)	36 (10,91%)	
Tardías	22 (5,70%)	2 (3,57%)	20 (6,06%)	
Alcohol (n (%))¹	42 (10,88%)	2 (3,57%)	40 (12,12%)	0,057
Cirugía (n (%))¹	205 (53,11%)	23 (41,07%)	182 (55,15%)	0,051
Lesión (n (%))¹				
Única	116 (30,05%)	18 (32,14%)	98 (29,7%)	0,712
Múltiple	270 (69,95%)	38 (67,86%)	232 (70,3%)	
Tipo de lesión (n (%))¹				
Epidural	141 (36,53%)	10 (17,86%)	131 (39,7%)	0,002*
Subdural	194 (50,26%)	34 (60,71%)	160 (48,48%)	0,091
Contusión	187 (48,45%)	27 (48,21%)	160 (48,48%)	0,97

Subaracnoidea	125 (32,38%)	33 (58,93%)	92 (27,88%)	<0,001*
Fractura	179 (46,37%)	23 (41,07%)	156 (47,27%)	0,39

IQR: rango intercuartílico; *: diferencia estadísticamente significativa; 3: chi cuadrado o test exacto de Fisher; 2: diferencia de medias (prueba t); 3: U Mann-Whitney.

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

La tabla 3 analiza la distribución de acuerdo con el desenlace (fallecido; n=56) de acuerdo con las características clínicas de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas determinadas por las proporciones de pertenecer al grupo de profilaxis (p: 0,563), grupo de edad (p: 0,05), etnia (p: 0,546), tipo de crisis (p: 0,605), consumo de alcohol (p: 0,057), tratamiento con cirugía (p: 0,051) ni tipo de lesión única o múltiple (p: 0,712).

La edad de los pacientes fallecidos fue significativamente (p: 0,004) mayor (56,23 años) a la de los pacientes con desenlace vivo (46,89 años), observándose una mayor mortalidad en los grupos de pacientes con edades entre 25 años y 65 años (46,43%) y mayor a 65 años (42,86%). Los pacientes fallecidos tuvieron menores puntuaciones en las escalas de Glasgow total, motor, verbal y ocular comparados con los pacientes con desenlace vivo (p: <0,001); el sexo masculino tuvo una mayor frecuencia de fallecimientos (62,5%), recordando que fue el sexo más frecuente también afectado por trauma, lo cual explica la diferencia estadísticamente significativa encontrada de acuerdo con la proporción por sexo (p:0,006).

En relación con los hallazgos en tomografía, el hematoma subdural (60,71%) fue el más frecuente en el grupo de pacientes fallecido, para el grupo de pacientes con desenlace vivo el hematoma subdural y las contusiones fueron los hallazgos más frecuentes con 48,48%. Las lesiones tipo hematoma epidural (p: 0,002) y hemorragia subaracnoidea (p: <0,001) demostraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por desenlace fallecido o vivo. La hemorragia subaracnoidea alcanzó una frecuencia de 58,93% y el hematoma epidural del 17,86% en el grupo de pacientes fallecidos; para el grupo de pacientes vivos, la hemorragia subaracnoidea tuvo una frecuencia de 27,88% y el hematoma epidural un 39,7%.

Tabla 4. Regresión lineal para el desarrollo de crisis convulsivas y desenlace fallecido, de acuerdo con características clínicas.

Variables	Crisis convulsivas					Desenlace fallecido				
	B	ET	Beta	t	p-valor	B	ET	Beta	t	p-valor
Glasgow total	0,01	<0,001	0,09	1,85	0,06	-0,03	0,004	-0,37	-7,88	<0,001*
Sexo	-0,03	0,04	-0,03	-0,70	0,48	-0,07	0,04	-0,08	-1,72	0,09
Etnia	0,04	0,09	0,02	0,47	0,64	-0,01	0,08	-0,01	-0,17	0,86
Grupo (profilaxis)	0,05	0,04	0,06	1,33	0,18	-0,05	0,03	-0,07	-1,54	0,12
Epidural	-0,01	0,05	-0,02	-0,29	0,78	-0,02	0,05	-0,03	-0,47	0,64
Subdural	0,05	0,04	0,07	1,28	0,20	0,02	0,04	0,03	0,63	0,53
Contusión	0,01	0,04	0,01	0,19	0,85	-0,01	0,04	-0,01	-0,25	0,80
Subaracnoidea	<0,001	0,04	<0,001	0,03	0,98	0,17	0,04	0,22	4,43	<0,001*
Fractura	0,04	0,04	0,05	0,88	0,38	0,05	0,04	0,08	1,31	0,19
Lesión (única)	-0,09	0,06	-0,11	-1,59	0,11	-0,06	0,05	-0,07	-1,03	0,30
Alcohol	0,04	0,06	0,03	0,71	0,48	-0,05	0,05	-0,05	-1,00	0,32
Cirugía	0,04	0,04	0,06	1,11	0,27	-0,11	0,03	-0,15	-3,07	0,002*
Estatus epiléptico	0,86	0,09	0,44	9,31	<0,001*	0,16	0,09	0,09	1,85	0,07
Edad	<0,001	<0,001	0,07	1,24	0,22	0,002	<0,001	0,15	2,73	0,006*

*: **significancia estadística**

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

En la tabla 4 se observan los cálculos de regresión lineal para buscar dependencia entre el desarrollo de crisis convulsivas, desenlace fallecido y las características clínicas de los pacientes. Para el desarrollo de crisis convulsivas, se observó significancia estadística en la presentación de estatus epiléptico (p: <0,001); no se encontraron relaciones de dependencia con las demás variables estudiadas. Para dependencia entre el desenlace fallecido y las características clínicas de los pacientes, se observó significancia estadística en la puntuación de Glasgow total (p: <0,001), presencia de hemorragia subaracnoidea en tomografía simple de cráneo (p: <0,001), tratamiento con cirugía (p: 0,002) considerando que aquellos pacientes con puntuaciones en la escala de Glasgow tienen ya una mayor mortalidad asociada y por lo tanto, mayor indicación para cirugía y la edad (p: 0,006) que de acuerdo a lo observado en la tabla 3, el promedio de edad fue mayor en los pacientes fallecidos con significancia estadística; no se encontraron relaciones de dependencia con las demás variables estudiadas.

Tabla 5. Relación multivariante para predecir crisis convulsivas y desenlace fallecido en pacientes con trauma craneal, de acuerdo con características clínicas.

Crisis convulsivas Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC – OR 95%	
					L. Inferior	L. Superior
Epidural	0,161	0,124	0,724	1,175	0,478	2,884
Subdural	-0,447	1,384	0,239	0,639	0,303	1,346
Contusión	0,009	<0,001	0,980	1,009	0,459	2,218
Subaracnoidea	0,004	<0,001	0,991	1,004	0,469	2,148
Fractura	-0,431	1,031	0,309	0,649	0,282	1,493
Lesión (única)	0,798	2,191	0,138	2,222	0,772	6,399
Alcohol	-0,427	0,818	0,365	0,652	0,258	1,646
Cirugía	-0,283	0,738	0,390	0,753	0,395	1,436
Estatus epiléptico (no)	-23,111	<0,001	0,998	0,000 ^a	-	-
Grupo (profilaxis)	-0,425	1,804	0,179	0,653	0,351	1,215
Sexo (femenino)	0,238	0,448	0,503	1,269	0,631	2,552
Desenlace: fallecido Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC - 95%	
					L. Inferior	L. Superior
Epidural	0,504	1,237	0,266	1,656	0,680	4,028
Subdural	-0,596	2,718	0,099	0,550	0,271	1,119
Contusión	-0,017	0,002	0,963	0,982	0,462	2,087
Subaracnoidea	-1,598	17,792	<0,001*	0,202	0,096	0,425
Fractura	-0,522	1,812	0,178	0,593	0,277	1,268
Lesión	0,716	1,874	0,170	2,048	0,733	5,715
Alcohol	1,107	2,041	0,153	3,027	0,662	13,835
Cirugía	0,597	3,071	0,079	1,818	0,931	3,548
Estatus epiléptico (no)	-1,519	5,246	0,021*	0,218	0,059	0,803
Grupo (profilaxis)	0,324	1,011	0,314	1,383	0,735	2,603
Sexo (femenino)	0,630	3,447	0,063	1,878	0,965	3,653

a: cálculo no posible por frecuencia de 0 en el grupo sin crisis convulsivas; *: significancia estadística

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

En el análisis multivariante para predecir el desarrollo de crisis convulsivas no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ($p: >0,05$) con los factores estudiados que fueron seleccionados basados en la regresión lineal previa y diferencias basadas en la normalidad (tablas 1-4). Para la predicción del desenlace fallecido, considerando las mismas variables estudiadas que fueron seleccionados basados en la regresión lineal previa y diferencias basadas en la normalidad (tablas 1-4), se encontraron predicciones negativas (protectoras) con la presencia de hemorragia subaracnoidea ($p: <0,001$) y estatus epiléptico ($p: 0,021$) disminuyendo la probabilidad de desenlace fallecido un 80%

(OR: 0.202 - ausencia de hemorragia subaracnoidea) y del 79% (OR: 0,21 - ausencia de estatus epiléptico).

Tabla 6. Tabla de contingencia para desarrollo de crisis convulsivas y desenlace fallecido con factores^a estudiados.

Variables	Crisis convulsivas				IC - OR 95%	
	Si (n=67)	No (n=319)	Odds Ratio	p-valor	L. Inferior	L. Superior
Edad (menor a 35 años) ^b	12	121	0,357	0,001*	0,183	0,693
Profilaxis	26	167	0,577	0,035*	0,336	0,988
Sexo (Femenino)	22	67	1,83	0,036*	1,032	3,273
Lesión (Única)	27	89	1,744	0,044*	1,01	3,011
Epidural	17	124	0,534	0,037*	0,295	0,968
Subdural	42	152	1,845	0,025*	1,073	3,172
Contusión	30	157	0,836	0,508	0,492	1,42
Subaracnoidea	18	107	0,727	0,288	0,404	1,31
Fractura	24	155	0,59	0,056	0,342	1,019
Estatus epiléptico	15	0**	188,657	<0,001*	11,119	3200,864

Variables	Desenlace: fallecido				IC - OR 95%	
	Si (n=56)	No (n=330)	Odds Ratio	p-valor	L. Inferior	L. Superior
Edad (menor a 35 años) ^b	14	119	0,603	0,117	0,319	1,141
Sexo (femenino)	21	68	2,32	0,004*	1,276	4,22
Lesión (única)	18	98	1,134	0,681	0,62	2,071
Epidural	10	131	0,342	0,002*	0,169	0,693
Subdural	34	160	1,628	0,093	0,918	2,889
Contusión	27	160	0,99	0,972	0,564	1,737
Subaracnoidea	33	92	3,711	<0,001*	2,069	6,657
Fractura	23	156	0,777	0,389	0,437	1,38
Estatus epiléptico	5	10	3,137	0,034*	1,03	9,552

a: estadísticamente significativos por prueba t, diferencia de proporciones, ANOVA, regresión lineal o análisis multivariado (MANOVA); **b:** punto de corte establecido con curva ROC; *: estadísticamente significativo; **: ajustado para eliminar celdas con valor "0".

Fuente: bitácoras de los servicios de Neurocirugía de los hospitales participantes.

Elaboración: Carlos Gabriel Flores.

Se presenta la tabla de contingencia para el cálculo de Odds Ratio entre los pacientes que desarrollaron crisis convulsivas y desenlace fallecido con los diferentes factores estudiados que fueron seleccionados basados en la regresión lineal previa y diferencias basadas en la normalidad (tablas 1-4); para el desarrollo de crisis convulsivas se establecen como factores protectores con significancia estadística a la edad menor a 35 años (OR: 0.357; p: 0,001), la lesión tipo hematoma epidural (OR: 0,534; p: 0,037) y pertenecer al grupo de profilaxis (OR: 0.577; p: 0,035) con la consiguiente reducción

de aproximadamente el 40% de probabilidad de crisis convulsivas; como factores de riesgo para el desarrollo de crisis convulsivas con significancia estadística se identificaron el sexo femenino (OR: 1,83; p: 0,036), la lesión única (OR: 1,74; p: 0,044), la lesión tipo hematoma subdural (OR: 1,845; p: 0,025) y el desarrollo de estatus epiléptico (OR: 188,657; p: <0,001). Para el desenlace fallecido, se estableció como factor protector con significancia estadística a la lesión tipo hematoma epidural (OR: 0,342; p: 0,002) y como factores de riesgo para el desenlace fallecido con significancia estadística se identificaron el sexo femenino (OR: 2,32; p: 0,004), la lesión tipo hemorragia subaracnoidea (OR: 3,711; p: <0,001) y el desarrollo de estatus epiléptico (OR: 3,137; p: 0,034).

DISCUSIÓN

En Estados Unidos, se reportan aproximadamente 2,8 millones de visitas médicas al año en los departamentos de emergencia relacionadas con trauma craneal que produce alrededor de 64.000 muertes anualmente (15,16); en Norteamérica, los grupos de edad más afectados son los adultos mayores (>75 años), los niños (0-4 años) y los adultos jóvenes (18-25 años), principalmente pertenecientes al sexo masculino; para Latinoamérica se reporta mayor afectación en los adultos menores a 45 años (17) y es la primera causa de discapacidad en adultos jóvenes (18); en este estudio el grupo más afectado fue el de los adultos medios (entre 25 y 65 años) con 51.3% y el sexo masculino con el 76,94% de los casos en general; la etnia más frecuente en el estudio fue la mestiza (98,19%), que es mayoritaria en el Ecuador. Se debe considerar que los hospitales que atendieron a los pacientes que formaron parte del estudio pertenecen al tercer nivel de atención de salud, por lo que su epidemiología no podría ser aplicada para la población general, no se encontraron fuentes bibliográficas que aclaren la epidemiología del trauma craneal en Ecuador, aunque varios reportes epidemiológicos sobre trauma craneal en Latinoamérica coinciden en la distribución epidemiológica encontrada durante esta investigación (17,18).

En la conformación de la muestra se observaron diferencias en las características biológicas que pudiesen haber afectado la comparación entre los dos grupos, con predominio de pacientes de sexo masculino en ambos grupos pero con diferencia en proporciones (profilaxis: 82,38% vs. no profilaxis: 71,5%; $p: 0,011$), por grupos de edad, los pacientes tuvieron en mayor proporción edades entre 25 y 65 años (52,85% - profilaxis y 49,74% - no profilaxis), en el grupo que no recibió profilaxis se observó una mayor proporción de pacientes del grupo de edad mayor a 65 años (35,75%) respecto del grupo que recibió profilaxis; la distribución por grupos de edad también tuvo diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,002$); la media de edad general fue de 48,25 años y tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (media profilaxis: 44,6 años; media no profilaxis: 51,9 años; $p: 0,0013$) lo que podría deberse a que pacientes afiliados a la

seguridad social fueron quienes conformaron el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis. El consumo de alcohol (mayor a 2 veces por semana) alcanzó una frecuencia general del 10,88% en la muestra estudiada, sin establecerse diferencias entre grupos por profilaxis, presencia de crisis o mortalidad, contrario a algunos reportes que lo catalogan como factor predictor (2,19,20).

En relación con las características del trauma craneal, los datos tuvieron mayor homogeneidad con medianas de las puntuaciones en la escala de Glasgow total, motor, verbal y ocular de 12, 6, 3 y 3 respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. La lesión múltiple en tomografía de cráneo fue la más frecuente en ambos grupos (profilaxis: 68,39% y no profilaxis: 71,5%) y los hallazgos más frecuentes fueron el hematoma subdural (50,26%), contusión (48,45%), fracturas (46,37%), hematoma epidural (36,53%) y hemorragia subaracnoidea (32,38%) tomando en cuenta que muchos de los pacientes que formaron parte del estudio fueron adultos mayores, no se discriminó entre hematomas subdurales agudos y/o crónicos y correspondieron a todos los grados de trauma craneal (leve, moderado y grave), lo que podría haber sesgado los resultados; las lesiones encontradas en tomografía no fueron excluyentes por su carácter múltiple; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas determinadas por las proporciones en las variables de características clínicas del trauma craneal ni las lesiones observadas en los estudios de tomografía axial computada.

El 53,11% de los pacientes fueron tratados con cirugía, sin encontrarse diferencias significativas entre grupos (profilaxis, desarrollo de crisis convulsivas y desenlace); en relación con los días de hospitalización la media general fue de 15,17, sin diferencias entre ambos grupos en las distribuciones continuas o agrupadas por grupos ($p: 0,18$ y $p: 0,838$, respectivamente); no hubo relación aparente determinada por la presencia de crisis convulsivas que modifique la estancia hospitalaria.

En los pacientes que desarrollaron crisis convulsivas, el sexo masculino tuvo una mayor frecuencia (67,16%), recordando que fue el sexo más frecuente también afectado por trauma, lo cual

explica la diferencia estadísticamente significativa encontrada de acuerdo con la proporción por sexo ($p:0,037$) aunque en el presente estudio hubo evidencia de cierta tendencia a riesgo de desarrollar crisis convulsivas asociada al sexo femenino, resultados que se exponen posteriormente al tratar los factores de riesgo; por etnias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,503$) teniendo en cuenta que las etnias diferentes a la mestiza tuvieron frecuencias muy bajas (menores a 2%).

El 17,36% de los pacientes desarrollaron crisis convulsivas durante la hospitalización (profilaxis: 13,47% vs. no profilaxis: 21,24%), los pacientes que no recibieron profilaxis pero que convulsionaron alcanzaron una frecuencia del 61,19% con diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,044$) respecto con los que convulsionaron en el grupo de profilaxis; se determinaron también diferencias significativas por la edad de los pacientes (crisis: 54,09 años vs. no crisis: 47,02 años; $p: 0,018$) y por grupos de edad ($p: 0,013$), lo cual ha sido reportado previamente con un aumento de la probabilidad de desarrollo de epilepsia postraumática en adultos mayores, siendo una característica muy importante a la hora de seleccionar el medicamento como profilaxis o tratamiento en los casos indicados debido a las características farmacocinéticas, interacciones medicamentosas, efectos cognitivos y efectos secundarios asociados a los anticonvulsivantes; por lo que se recomienda el uso de lamotrigina o levetiracetam en pacientes adultos mayores (21–23). Existió una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que presentaron crisis convulsivas en el grupo que no recibió profilaxis respecto de aquellos con crisis en el grupo que la recibió, en los análisis univariantes, bivariantes y multivariantes no se pudo confirmar esta asociación directamente o factores adicionales que pudiesen contribuir al desarrollo de crisis convulsivas como ha sido reportado por Bullhar, et al., (10); la profilaxis con fenitoína (OR: 0.577; $p: 0,035$) reduce aproximadamente el 40% de probabilidad de desarrollar crisis convulsivas de acuerdo a los resultados del presente estudio; por la metodología utilizada, no supera la calidad de la evidencia existente de acuerdo a los estudios de Temkin y otros, pero confirma sus hallazgos (1,3,6–9).

Las crisis convulsivas fueron tempranas en el 11,4% y tardías en el 5,7% de la muestra general de pacientes con diferencias significativas en las proporciones con relación a las crisis tardías ($p: <0,001$) pero sin evidenciarse diferencias en sus proporciones de acuerdo con su distribución por grupo de presencia de crisis convulsivas durante la hospitalización ($p: 0,234$); los resultados difieren en frecuencia con lo reportado por Englander, et al., en su estudio de seguimiento de epilepsia postraumática en los que se reportaron frecuencias más altas de crisis tardías en el 13,8% de los pacientes (19) a pesar incluso, del uso temprano de profilaxis, y estudios de seguimiento con cohortes más pequeñas de pacientes que reportan las crisis tempranas con una frecuencia de alrededor del 26% asociadas a lesiones hemorrágicas del lóbulo temporal y determinándose como predictores además de epilepsia postraumática (2,6,7,20).

No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de crisis convulsivas determinadas por el consumo de alcohol o el tratamiento con cirugía ($p: >0,05$), aunque reportes previos coinciden en la probabilidad aumentada de desarrollar crisis convulsivas en los pacientes que consumen alcohol rutinariamente y aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos (19).

Las lesiones múltiples fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron crisis convulsivas (59,7%) y también en el grupo de los que no presentaron crisis convulsivas (72,1%) con diferencia significativa en las proporciones ($p: 0,044$). De acuerdo con el tipo de lesión, en el grupo de pacientes que desarrollaron crisis convulsivas las más frecuentes fueron: hematoma subdural (62,69%) y contusión (44,78%) que se conocen como predictoras de la presencia de crisis convulsivas en muestras similares aunque con un orden inverso a lo que se observó en este estudio (6,7,19,20); las fracturas (35,82%) que no fueron caracterizadas como deprimidas, fragmentarias, secundarias a lesión penetrante o asociadas a cuerpos extraños intracraneales (como se describen al estar asociadas con crisis convulsivas en otros estudios); la hemorragia subaracnoidea (26,87%) y el hematoma epidural (25,37%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para hematoma epidural ($p: 0,037$ - más frecuente en el grupo de no crisis – 38,87%) y hematoma subdural

(p: 0,025) que constituyen hallazgos que difieren parcialmente de los estudios reportados sobre epilepsia postraumática en los que se establecen a las contusiones y las lesiones penetrantes como las lesiones principalmente asociadas, seguidas por el hematoma subdural que en este estudio fue la segunda en frecuencia y tuvo significancia estadística (1,6,19).

Se observó significancia estadística en la presentación de estatus epiléptico (3,89% de los pacientes) con regresión lineal (p: <0,001) para el desarrollo de crisis convulsivas, asociación que tiene sentido puesto que el estatus epiléptico, a diferencia de las crisis epilépticas tempranas, tiene mecanismos fisiopatológicos propios que predicen la recurrencia crónica de crisis convulsivas (6); no se encontraron relaciones de dependencia con las demás variables estudiadas que fueron seleccionados basados en la regresión lineal previa y diferencias basadas en la normalidad (tablas 1-4). Llama la atención que no se encontró asociación entre la gravedad del trauma craneal por sí solo y el desarrollo de crisis convulsivas que se han descrito en estudios anteriores (4,6,19,20,24), ni tampoco directamente con el tipo de lesión intracraneal observada en los estudios de imagen en las pruebas de regresión lineal y análisis multivariante; en el cálculo individual de factores se establecen como factores protectores con significancia estadística a la edad menor a 35 años (OR: 0.357; p: 0,001) y la lesión tipo hematoma epidural (OR: 0,534; p: 0,037); como factores de riesgo para el desarrollo de crisis convulsivas con significancia estadística se identificaron el sexo femenino (OR: 1,83; p: 0,036), la lesión única (OR: 1,74; p: 0,044), la lesión tipo hematoma subdural (OR: 1,845; p: 0,025) que fue la más frecuente en la muestra estudiada y el desarrollo de estatus epiléptico (OR: 188,657; p: <0,001).

Los pacientes que presentaron crisis convulsivas recibieron medicación durante una media de 74,33 días en el grupo de profilaxis y en el de no profilaxis fue de 37,7 días (p: 0,004), considerando que en el grupo de no profilaxis solamente recibieron medicación los pacientes que presentaron crisis convulsivas en algún momento de la hospitalización o durante el seguimiento ambulatorio (1 caso); los efectos secundarios se presentaron en menos del 5% de los pacientes,

siendo los más frecuentes la hiponatremia (3,11%) y el mal control de crisis (0,78%), este último puede no considerarse efecto secundario tomando en cuenta que aproximadamente el 30% de pacientes con epilepsia postraumática puede desarrollar resistencia al tratamiento (7,19,20).

Los pacientes continuaron con seguimiento ambulatorio en el 62,69% de los casos de la muestra (profilaxis: 61,14% y no profilaxis: 64,25%) sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de seguimiento, lo cual no es óptimo considerando el nivel de atención de salud en el que fueron atendidos y la gran frecuencia de estados secuelares o discapacidad asociadas a por trauma craneal (18); se determinó que aquellos que recibieron medicación tuvieron un mayor período de seguimiento (grupo de profilaxis, $p: <0,001$); la media de seguimiento general fue de 150,76 días con diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p: 0,001$; profilaxis: 184 días vs. no profilaxis: 117,53 días).

La mortalidad general de los pacientes con trauma craneal alcanzó el 14,51%, considerando que se incluyeron pacientes con diferentes grados de trauma craneal y que a mayor gravedad del trauma (puntuación en escala de coma de Glasgow <8), mayor mortalidad que alcanza hasta un 37% de acuerdo a reportes en latinoamérica (18); no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de profilaxis y no profilaxis ($p: 0,563$), grupo de edad ($p: 0,05$), etnia ($p: 0,546$), tipo de crisis ($p: 0,605$), consumo de alcohol ($p: 0,057$), tratamiento con cirugía ($p: 0,051$) ni tipo de lesión única o múltiple ($p: 0,712$). El sexo masculino tuvo una mayor frecuencia de fallecidos (62,5%), recordando que es el sexo más frecuente también afectado por el trauma craneal en diferentes estudios a nivel mundial (16–18), lo cual explica la diferencia estadísticamente significativa encontrada de acuerdo con la proporción por sexo ($p:0,006$).

La edad de los pacientes fallecidos fue significativamente ($p: 0,004$) mayor (56,23 años) a la de los pacientes con desenlace vivo (46,89 años), observándose una mayor mortalidad en los grupos de pacientes con edades entre 25 años y 65 años (46,43%) y mayor a 65 años (42,86%) que guarda relación con lo reportado en estudios epidemiológicos en los que se describen a los adultos mayores

con peor pronóstico vital y funcional asociado a múltiples comorbilidades e incluso síndromes geriátricos (15,18,21). Los pacientes fallecidos tuvieron menores puntuaciones en las escalas de Glasgow total, motor, verbal y ocular comparados con los pacientes con desenlace vivo ($p: <0,001$) y que se corrobora en estudios que evaluaron el outcome posterior al trauma craneal en Latinoamérica (15,18).

En relación con los hallazgos en tomografía, el hematoma subdural (60,71%) fue el más frecuente en el grupo de pacientes fallecido, para el grupo de pacientes con desenlace vivo el hematoma subdural y las contusiones fueron los hallazgos más frecuentes con 48,48%. Las lesiones tipo hematoma epidural ($p: 0,002$) y hemorragia subaracnoidea ($p: <0,001$) demostraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por desenlace fallecido o vivo, la hemorragia subaracnoidea alcanzó una frecuencia de 58,93% que denota la alta mortalidad asociada, mientras que el hematoma epidural alcanzó una frecuencia 17,86% en el grupo de pacientes fallecidos lo que contrasta con los reportes latinoamericanos (17,18); para el grupo de pacientes vivos, la hemorragia subaracnoidea tuvo una frecuencia de 27,88% y el hematoma epidural un 39,7%, es decir, que los pacientes afectados con hematoma epidural sobrevivieron en una mayor proporción que aquellos que fueron afectados por hemorragia subaracnoidea.

Para examinar la dependencia entre el desenlace fallecido y las características clínicas de los pacientes, se observó significancia estadística en la puntuación de Glasgow total ($p: <0,001$); presencia de hemorragia subaracnoidea en tomografía simple de cráneo ($p: <0,001$); tratamiento con cirugía ($p: 0,002$) considerando que aquellos pacientes con menores puntuaciones en la escala de Glasgow tienen ya una mayor mortalidad asociada y por lo tanto, mayor indicación para cirugía, independientemente del resultado clínico posterior y las posibles complicaciones derivadas de la intervención; y la edad ($p: 0,006$), afirmación descrita en varias revisiones (18,21). Se corroboraron los hallazgos en el estudio multivariante considerando las mismas variables estudiadas que fueron seleccionados basados en la regresión lineal previa y diferencias basadas en la normalidad (tablas 1-

4), se encontraron predicciones negativas (protectoras) con la presencia de hemorragia subaracnoidea ($p: <0,001$) y estatus epiléptico ($p: 0,021$) disminuyendo la probabilidad de desenlace fallecido un 80% (OR: 0.202 - ausencia de hemorragia subaracnoidea) y del 79% (OR: 0,21 - ausencia de estatus epiléptico). En el análisis individual se establecieron como factor protector con significancia estadística la lesión tipo hematoma epidural (OR: 0,342; $p: 0,002$), lo que orienta a un mejor pronóstico después de la lesión traumática y que contrasta con lo evidenciado en el estudio latinoamericano publicado por Bonow en el que se describe al hematoma epidural como factor predictor asociado a mayor mortalidad (18); como factores de riesgo para el desenlace fallecido con significancia estadística se identificaron el sexo femenino (OR: 2,32; $p: 0,004$) que en estudios de revisión bibliográfica coinciden en peores desenlaces y con persistencia prolongada de sintomatología asociada al trauma por mecanismos no entendidos por el momento aunque se sugieren factores intervinientes genéticos, biológicos y hormonales; también debe considerarse la diferencia, tanto en frecuencia como en el mecanismo de trauma craneal que pueden estar relacionados por lo que se requieren mayores y mejores estudios (25,26), la lesión tipo hemorragia subaracnoidea (OR: 3,711; $p: <0,001$) y el desarrollo de estatus epiléptico (OR: 3,137; $p: 0,034$) que aumenta significativamente la mortalidad no solamente asociada a trauma de acuerdo a lo descrito en estudios previos sobre epilepsia postraumática (8, 13), sino en cualquier enfermedad a la que se encuentre asociado.

Los resultados del estudio pudieron haberse visto afectados por las diferencias en la conformación de grupos en variables como edad, sexo y conformación étnica; así mismo el registro de los hallazgos en tomografía y ciertas características del tratamiento como la dosis de fenitoína administrada y precisiones sobre la temporalidad del desarrollo de crisis convulsivas en el seguimiento no fueron homogéneas en los documentos revisados, situación que dificultó la comparación con los hallazgos de otros estudios para su discusión; hacen falta mayores estudios de

seguimiento para determinar si existe algún efecto en la funcionalidad de los pacientes determinada por la administración de fenitoína y la duración de la administración.

CONCLUSIÓN

La administración de fenitoína como profilaxis en los pacientes con trauma craneal disminuye la probabilidad de desarrollar crisis convulsivas, los pacientes con menor edad tienen una menor probabilidad de desarrollar crisis convulsivas y el hallazgo en tomografía simple de cráneo relacionado con mayor frecuencia al desarrollo de crisis convulsivas fue el hematoma subdural. Los efectos secundarios fueron poco frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento con fenitoína.

REFERENCIAS

1. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: The human experience. *Epilepsia*. el 1 de febrero de 2009;50:10–3.
2. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. el 1 de enero de 1998;338(1):20–4.
3. Guidelines for Management of Severe TBI 4th Edition. Brain Trauma Foundation.
4. Jacobi G. Post-traumatic epilepsy. *Monatsschrift Kinderheilkd Organ Dtsch Ges Kinderheilkd*. septiembre de 1992;140(9):619–23.
5. Cabrera A, Martínez O, Ibarra A, Morales R, Laguna G, et al. Traumatismo craneoencefálico severo. *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva* 2009; 23(2): 94-101.
6. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:18–20.
7. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. el 23 de agosto de 1990;323(8):497–502.
8. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. el 1 de mayo de 2013;70(9):759–66.
9. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
10. Bhullar IS, Johnson D, Paul JP, Kerwin AJ, Tepas JJ, Frykberg ER. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg*. enero de 2014;76(1):54–60.
11. FENITOINA EN VADEMECUM [Internet]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f009.htm>
12. Fenitoína. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Fenito%C3%ADna.htm
13. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1):3–14.
14. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: Mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol*. el 1 de agosto de 1986;20(2):171–84.
15. Get the Facts About TBI. Concussion. Traumatic Brain Injury. CDC Injury Center. 2022.
16. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. el 17 de marzo de 2017;66(9):1–16.
17. Cartagena C de IBU de. Epidemiología del trauma craneoencefálico / Epidemiology of cranioencephalic trauma. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg*. el 15 de septiembre de 2018;17(0):3–6.
18. Bonow RH, Barber J, Temkin NR, Videtta W, Rondina C, Petroni G, et al. The Outcome of Severe Traumatic Brain Injury in Latin America. *World Neurosurg*. marzo de 2018;111:e82–90.
19. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. marzo de 2003;84(3):365–73.
20. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, McArthur D, Villablanca P, Ellingson B, et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol Dis*. marzo de 2019;123:115–21.

21. Gardner RC, Dams-O'Connor K, Morrissey MR, Manley GT. Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *J Neurotrauma*. el 1 de abril de 2018;35(7):889–906.
22. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology*. el 23 de noviembre de 2004;63(10 Suppl 4):S40-48.
23. Leppik IE, Bergey GK, Ramsay RE, Rowan AJ, Gidal BE, Birnbaum AK, et al. Advances in antiepileptic drug treatments. A rational basis for selecting drugs for older patients with epilepsy. *Geriatrics*. diciembre de 2004;59(12):14–8, 22–4.
24. Golub VM, Reddy DS. Post-Traumatic Epilepsy and Comorbidities: Advanced Models, Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapeutic Interventions. *Pharmacol Rev*. abril de 2022;74(2):387–438.
25. Gupte R, Brooks W, Vukas R, Pierce J, Harris J. Sex Differences in Traumatic Brain Injury: What We Know and What We Should Know. *J Neurotrauma*. el 15 de noviembre de 2019;36(22):3063–91.
26. Späni CB, Braun DJ, Van Eldik LJ. Sex-related responses after traumatic brain injury: considerations for preclinical modeling. *Front Neuroendocrinol*. julio de 2018;50:52–66.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	45
ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA INVESTIGACIÓN (HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO - MSP).....	46
ANEXO 3: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA INVESTIGACIÓN (HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN - IESS).....	47
ANEXO 4: APROBACIÓN DE PROTOCOLO Y EXENCIÓN PARA CONSENTIMIENTO INFORMADO CESIH – USFQ (IE01-E135.2020-CEISH-USFQ Y OFICIO N°. CE-P2020.063TPG)	48

ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Estudio multicéntrico: eficacia del uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de trauma craneoencefálico. Quito, Ecuador 2020-2021.

Bloque 1. Datos Generales.

Formulario N°: _____

Fecha: __/__/____

Sexo:

Masculino: __; femenino: __

Edad (años cumplidos): ____

Etnia:

Mestizo: __; afrodescendiente: __; nativa amerindia: __; caucásica: __

Grupo de estudio:

A: __; B: __

Bloque 2. Información de ingreso.

Fecha de ingreso al servicio: __/__/____

Puntuación en la Escala de Coma de Glasgow al ingreso:

M: __/6; V: __/5; O: __/4; Total: __/15

Lesión traumática:

Hematoma epidural: __; hematoma subdural: __; hematoma intraparenquimatoso: __; fractura de cráneo: __; lesión penetrante de cráneo: __; ninguna: __

Sitio de lesión:

Frontal: __; parietal: __; temporal: __; occipital: __

Bloque 3. Antecedentes.

Enfermedad/es preexistente/s:

1. _____
2. _____
3. _____

Bloque 4. Seguimiento.

Crisis postraumáticas: si: __; no: __

Fecha de desarrollo de crisis postraumáticas (si las hubo): __/__/____

Efectos (adversos, secundarios, colaterales): si: __; no: __

Descripción de efectos (adversos, secundarios, colaterales):

1. _____
2. _____
3. _____

Desenlace: vivo: __; fallecido: __

Fecha de fin de seguimiento: __/__/____

Investigador (firma y sello): _____

ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA INVESTIGACIÓN (HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO - MSP)



Ministerio de Salud Pública
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Quito D.M., 13 de junio de 2022.

Doctor
Carlos Gabriel Flores Enderica
Médico Residente Posgradista de Neurocirugía
Universidad San Francisco de Quito
Presente.-

De mi consideración:

Luego de expresarle un cordial saludo, me permito informarle que su solicitud para el **acceso a los registros de atención y bitácora diaria** consignada en los archivos de elaboración interna del Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo bajo mi custodia y supervisión **HA SIDO ACEPTADA**; por lo que autorizo a usar dicha información que será entregada de forma anonimizada como indica la "Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Acuerdo Ministerial 0015-2021" para la elaboración del proyecto de titulación de la especialidad de Neurocirugía de la Universidad San Francisco de Quito titulado: "**Estudio multicéntrico: eficacia del uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de trauma cráneo-encefálico. Quito, Ecuador 2020-2021**". Cabe mencionar que bajo ningún motivo se recolectará información que permita la identificación de los pacientes atendidos, respetando los principios de privacidad y discreción para fines investigativos.

Atentamente,

Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"EUGENIO ESPEJO"
Dra. Laura Bottani
NEURÓLOGA
C. I. 4756368039



Dra. Laura Bottani
LIDER DEL SERVICIO DE NEUROCIROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "EUGENIO ESPEJO"

ANEXO 3: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA INVESTIGACIÓN (HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN - IESS)



Quito D.M., 06 de junio de 2022.

DOCTOR

Carlos Gabriel Flores Enderica
Médico Residente Posgradista de Neurocirugía
Universidad San Francisco de Quito

Luego de expresarle un cordial saludo, me permito informarle que su solicitud para el acceso a los registros de atención, censos y bitácoras del servicio de Neurocirugía ha sido **ACEPTADA**; por lo que autorizo a utilizar la información clínica consignada en los archivos de elaboración interna del servicio bajo mi custodia y supervisión para extraer la información de los pacientes atendidos con diagnóstico de trauma craneal en los años 2020, 2021 y 2022, y utilizarlos para su trabajo de tesis titulado: "Estudio multicéntrico: eficacia del uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de trauma cráneo-encefálico. Quito, Ecuador 2020-2021". Cabe mencionar que bajo ningún motivo se autoriza a recolectar información sobre la identificación de los pacientes o sus registros de historia clínica, respetando los principios de privacidad y discreción para fines investigativos.

Atentamente,

Dr. Christian Valencia P
JEFE DE LA UNIDAD
DE NEUROCIROLOGÍA
HCAM
01-01-23-171243444


Christian Eduardo Valencia Padilla
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN.

ANEXO 4: APROBACIÓN DE PROTOCOLO Y EXENCIÓN PARA CONSENTIMIENTO INFORMADO CESIH – USFQ (IE01-E135.2020-CEISH-USFQ Y OFICIO N°. CE-P2020.063TPG)



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Informe de evaluación investigaciones con riesgo mínimo

A. DATOS DE LA INVESTIGACIÓN			
Código CEISH-USFQ	2020-063TPG		
No. informe de evaluación	IE01-E135.2020-CEISH-USFQ	Fecha	15 octubre 2020
Título de la Investigación	Estudio multicéntrico: Eficacia de uso de fenitoina para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de trauma craneo-encefálico. Quito, Ecuador, 2020-2021		
Equipo de investigación	Investigador	Institución	Rol en la investigación
	1_Carlos Gabriel Flores Enderica	USFQ, Neurocirugía	Investigadora principal
	2_Andrea Carolina Ortiz Ordoñez	USFQ	Investigadores junior
	3_Jaime Enrique Lara Lalama 4_Juan Miguel Alemán Iñiguez		
Lugar de implementación	Zona	Provincia-Ciudad	Centros de investigación
	09	Pichincha, DMQ	1_Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín 2_Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
Duración de la Investigación	octubre 2020 a septiembre 2021 (12 meses)		
Breve descripción del estudio	Tipo: observacional, prospectivo, transversal y analítico, multicéntrico de cohortes Objetivo: Determinar eficacia de administración profiláctica de "fenitoina" ... Población: Sujetos adultos. Muestra: 400 pacientes (200 en c/centro). Metodología: Recolección de datos de HC; Comparación de grupos (con y sin profilaxis)		
Historial de la revisión	Recepción de documentos:	17 sep 2020	
	Inicio de revisión:	PR. 17 sep 2020	
	Envío IE al IP:	Ccklist 17 sep; IE01 19 oct	
	Respuestas del IP:		
Revisión de respuestas.			
Revisores	IS, AMM		

RESOLUCIÓN Y JUSTIFICACIÓN		
Período de revisión: Desde el 17 de septiembre hasta el 15 de octubre de 2020		
Revisores	Evaluación	Justificación de la resolución
IS. Revisor de metodología de la investigación	Aprobado	Cumple con los estándares técnicos, metodológicos, éticos y jurídicos
IS, AMM. Revisores de aspectos éticos y bioéticos	Aprobado	Cumple con los estándares técnicos, metodológicos, éticos y jurídicos
Coordinación de Gestión	Aprobado	Se recomienda extender el certificado de exención, solicitando que se tomen en cuenta las observaciones de los aspectos que se han considerado como "no adecuados", en vista de que puede procederse con este estudio y remitir los documentos corregidos antes de iniciar la investigación.



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Certificado de exención

Oficio N°. CE-P2020.063TPG
Quito, 19 de octubre de 2020

Doctor
Carlos Gabriel Flores Enderica
Investigador Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Presente

Referencia: Protocolo 2020-063TPG

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), notifica a usted que analizó la investigación que se describe a continuación:

A. DATOS DE LA INVESTIGACIÓN			
Código CEISH-USFQ	2020-063TPG		
No. Informe de evaluación	1801-EI-35-2020-CEISH-USFQ	Fecha	15 octubre 2020
Título de la Investigación	Estudio multicéntrico: Eficacia de uso de fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de trauma craneo-encefálico. Quito, Ecuador, 2020-2021		
Equipo de Investigación	Investigador	Institución	Rol en la investigación
	1_Carlos Gabriel Flores Enderica	USFQ, Neurocirugía	Investigador principal
	2_Andrea Carolina Ortiz Ordoñez	USFQ	Investigadores junior
	3_Jaime Enrique Lara Lalama 4_Juan Miguel Alemán Riquéz		
Lugar de implementación	Zona	Provincia-Ciudad	Centros de Investigación
	09	Pichincha, DMO	1_Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín 2_Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
Duración de la Investigación	12 meses contados a partir de la fecha de esta exención		
Breve descripción del estudio	Tipo: observacional, prospectivo, transversal y analítico, multicéntrico de cohortes Objetivo: Determinar eficacia de administración profiláctica de Fenitoína?... Población: Sujetos adultos. Muestra: 400 pacientes (200 en cíclico). Metodología: Recolección de datos de HC; Comparación de grupos (con y sin profilaxis)		

Este estudio se cataloga como "axento", de acuerdo con las regulaciones internacionales que rigen las investigaciones en seres humanos.

El CEISH-USFQ otorga este certificado, toda vez que la investigación cumple con uno o más criterios elegibles para una exención:

- Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados obtenidos de registros existentes.
- Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.
- Investigación con recolección de datos de manera anonimizada y de población adulta
- Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.
- Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Documentos revisados que sustentan esta certificación de exento		Versión	Fecha	# págs
1	Solicitud de revisión	VE1.0	17 sep 2020	01
2	Protocolo de investigación	VE1.0	17 sep 2020	08
3	Justificación de no aplicación de Consentimiento informado	VE1.0	17 sep 2020	02
4	Dctos que evidencian idoneidad del IP: 4.1. Hoja de vida de la IP 4.2. Carta de responsabilidades del IP 4.3. Certificados de capacitación en bioética de la IP	-	17 sep 2020	02 02 03
5	Instrumentos a ser utilizados en la investigación: Hoja de recolección de datos.			n.e.

Este certificado tiene una vigencia de un año (365 días) del 19 de octubre de 2020 al 18 de octubre de 2021, tomando en cuenta el periodo de duración del estudio especificado en el Protocolo de investigación presentado (versión E1.0).

Esta certificación aplica solo para las actividades descritas en los documentos revisados según el informe de evaluación No. IE01-E135.2020-CEISH-USFQ. Cualquier modificación a los documentos antes aprobados debe ser notificada a este Comité, para un nuevo análisis y determinación del nivel de riesgo.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
 Correo electrónicos: comitebioetica@usfq.edu.ec

