



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO
XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

TÍTULO

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
EPILEPSIA EN SUJETOS CON TROMBOSIS
VENOSA CEREBRAL EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI”**

Tesis

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. LUIS CARLOS REYES SOSA**

**TUTOR PRINCIPAL
DR. JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DEL 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:	
NOMBRE:	Julián Alberto Hernández Domínguez
MATRICULA:	98382752
ADSCRIPCIÓN:	Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
CARGO INSTITUCIONAL:	Médico de base de Neurología
SERVICIO:	Neurología clínica
DOMICILIO:	Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación
	Cuauhtémoc, CP 06720, Ciudad de México, México.
CORREO:	carlosjuhd@gmail.com
TELÉFONO:	5556276900 ext 21504
INVESTIGADOR ASOCIADO:	
NOMBRE:	Luis Carlos Reyes Sosa
MATRICULA:	991446060
ADSCRIPCIÓN:	Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
CARGO INSTITUCIONAL:	Residente de Tercer año de Neurología Clínica
SERVICIO:	Neurología Clínica
CORREO:	luis.carlos.reyes.sosa@gmail.com
TELÉFONO:	991446060
DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO:	“Factores de riesgo asociados a epilepsia en sujetos con trombosis venosa cerebral en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”
No. Páginas	55
Año	2023
No. De Registro	R-2023-3601-089



UMAE Hospital de Especialidades
Bernardo Sepúlveda Gutiérrez
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Fecha: 17 de abril del 2023

Comité Local de Investigación en Salud
Comité de Ética en Investigación
Presente

En mi carácter de encargada de la Dirección General de la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI. declaro que no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en esta Unidad, el protocolo de investigación con título "**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA EN SUJETOS CON TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**", que será realizado por el **Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez**, como tutor y el **Dr. Luis Carlos Reyes Sosa**, residente de 5to año de neurología; como Investigadores Responsables, siendo un estudio **descriptivo, analítico y transversal**, en el servicio de **Neurología** en caso de que sea aprobado por ambos Comités de Evaluación. El estudio no requiere de recursos financieros.

Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial.

Atentamente

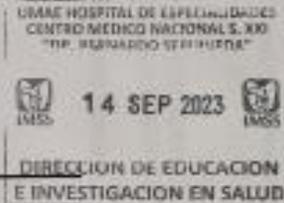
Dra. Natividad Neri Muñoz
Encargada de la Dirección

Vo Bo.


DR. JORGE MORENO PALACIOS
Médico
HOSP. ESPECIALIDADES
C.M.N.S. XXI
Mat. 99374731

"Factores de riesgo asociados a epilepsia en sujetos con trombosis venosa cerebral en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DAMINGUEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

TUTOR DE TESIS

DOCTOR

JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DAMINGUEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi madre, la mujer más trabajadora y dedicada que he conocido. Su cariño y apoyo incondicional fueron mi principal motivación para seguir adelante todos estos años. Lo dedico también a Indira Campos García, por su amor y tolerancia durante todos estos años. A mis amigos y colegas de la residencia, por demostrarme todos los días que este país se mantiene en pie por el esfuerzo incansable de profesionistas como ustedes.

INDICE

RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO.....	10
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
RECUROS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD.....	31
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53

ABREVIATURAS

EEG: electroencefalograma

FAC: fármaco anticrisis

HI: Hemorragia intracerebral

HSA: hemorragia subaracnoidea

ILAE: International League Against Epilepsy

ISCVT: International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis

mRS: escala de Rankin modificado

OMS: Organización Mundial de la Salud

SNC: sistema nervioso central

TVC: trombosis venosa central

RESUMEN

TÍTULO DEL PROYECTO:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA EN SUJETOS CON TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Reyes Sosa, Luis Carlos ¹. Hernández Domínguez, Julián Alberto ²

¹ Residente de 3er año de Neurología. H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

² Médico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCION: La epilepsia es la enfermedad neurológica grave con mayor prevalencia a nivel mundial. Entre las diversas causas de epilepsia adquirida en adultos, se encuentran las alteraciones estructurales y, entre ellas, las causas vasculares. Las causas vasculares son la principal etiología adquirida de epilepsia estructural en adultos y, dentro de este grupo de enfermedades encontramos a la trombosis venosa cerebral.

La trombosis venosa cerebral se caracteriza por la oclusión de los vasos que drenan la sangre del encéfalo, por la formación o migración de trombos o coágulos. Suele predominar en pacientes del sexo femenino, en edad reproductiva, con otros factores de riesgo como condiciones reumatológicas, hematológicas, oncológicas o infecciosas. Los pacientes con TVC pueden presentarse con una gran variedad de síntomas, los cuales van en relación con la estructura venosa afectada, así como a la severidad de la afección parenquimatosa y la presencia de hipertensión intracraneal. Dentro de la presentación clínica, la TVC puede presentar de manera común crisis epilépticas en su fase aguda. Sin embargo, una porción de los pacientes, presentarán crisis tardías, que aumentarán el riesgo de recurrencia y, por definición, serán diagnosticados con epilepsia. Este estudio busca determinar los

factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia en pacientes con TVC en la población mexicana.

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia posterior a un cuadro de trombosis venosa profunda del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI en un período de enero del 2017 a enero del 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS: **Tipo de Estudio:** Retrospectivo, descriptivo-analítico, transversal. **Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de trombosis venosa cerebral que hayan sido hospitalizados del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Muestreo:** Pacientes con diagnóstico confirmado por imagen de trombosis venosa cerebral que hayan estado hospitalizados en el periodo de enero 2017 a enero del 2023.

Análisis estadístico: Análisis estadístico descriptivo: Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión. Análisis estadístico inferencial: Para las variables cuantitativas, se realizarán pruebas de normalidad; para el análisis bivariado se utilizará la prueba de T de Student o la prueba de U de Mann Whitney, así también para las variables cualitativas se realizará Chi cuadrada. Análisis multivariado se tomarán en cuenta aquellas tengan significancia estadística ($P < 0.05$).

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: El hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con un expediente clínico electrónico y un archivo clínico donde se guardan expedientes clínicos por un período de 5 años de acuerdo con la norma oficial del expediente clínico. Durante su hospitalización a los pacientes con trombosis venosa cerebral se les realizó un interrogatorio detallado, exploración clínica, notas de evolución y estudios de extensión de laboratorio y gabinete. Se realizará recolección de datos de expedientes clínicos de paciente con el diagnóstico desde enero de 2017 a enero de 2023 el registro de información por medio de la plataforma. El análisis estadístico por medio de SPSS V27. En cuanto a los recursos financieros no se requirieron.

EXPERIENCIA DE GRUPO: Esta unidad al ser una unidad de referencia más grandes de tercer nivel en el país, tiene el material para estudios de imagenología definitivo de pacientes con trombosis venosa cerebral, así como para su abordaje y el manejo de sus complicaciones. Se cuenta con la experiencia necesaria para detección de dichos casos, así como la posibilidad de seguimiento de los pacientes por medio de consulta externa.

MARCO TEÓRICO

Definición de epilepsia

De acuerdo con el consenso del 2017 de la ILAE, una crisis epiléptica consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro [1]. Mientras, la epilepsia es definida como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición anormalmente incrementada a la aparición de crisis epilépticas [2]. Este incremento en el riesgo suele asociarse a condiciones que impliquen un porcentaje de recurrencia mayor al 60% en los dos años próximos a la primera crisis. Por ello, la ILAE ha definido operacionalmente los criterios para el diagnóstico de epilepsia de la siguiente manera: se requiere la presencia de al menos dos crisis epilépticas que se presenten con una diferencia de más de 24 horas; en caso de una única crisis epiléptica, si ésta es no provocada (o refleja) y se asocia a una probabilidad de presentar nuevas crisis en los 10 años siguientes similar al riesgo general (al menos el 60%) tras dos crisis no provocadas; en caso de integrar un síndrome epiléptico [3].

Epidemiología de la epilepsia

La epilepsia es el trastorno neurológico grave más común a nivel mundial y de acuerdo con cifras de la OMS, afecta aproximadamente a 50 millones de personas de todas las edades a nivel mundial [4]. Se estima que el riesgo de muerte prematura en personas con epilepsia es hasta tres veces mayor que el de la población en general y que la muerte súbita en epilepsia es superada solamente por los infartos cerebrales en cuanto a la cantidad de años de vida perdidos por

enfermedades neurológicas crónicas [5]. En México no hay estudios realizados a grandes poblaciones que estimen el impacto de esta enfermedad sobre su población. Sin embargo, un estudio publicado en 2021 estimó que la prevalencia de esta condición en Latinoamérica ronda los 14 casos por cada 1000 habitantes, mientras que la incidencia fue de 111 casos por cada 100,000 habitantes-año. Estas cifras son mayores que las reportadas en países desarrollados y suelen atribuirse al agrupamiento de varios factores de riesgo comunes para los países en desarrollo como las infecciones, el uso de alcohol o la consanguinidad [6].

Clasificación de las crisis y tipos de epilepsia

Las manifestaciones clínicas que pueden asociarse a una crisis epiléptica son sumamente extensas, por lo que la ILAE ha elaborado detallada clasificación de las crisis basándose en su semiología. Estas se dividen en crisis focales, generalizadas y de inicio desconocido, cada una con subcategorías para crisis que presentan manifestaciones predominantemente motoras o no motoras. Las crisis focales se clasifican además en aquellas que cursan con o sin alteración del nivel de consciencia. Por su patrón de propagación puede usarse el término “focal a bilateral” y, en caso de no contar con suficiente información, pueden mantenerse como “no clasificables” [1].

Una vez que el paciente es diagnosticado con epilepsia de acuerdo con los criterios comentados, ésta debe clasificarse en focal, generalizada, combinada o desconocida, usualmente basándose en la semiología de la crisis, pero con apoyo del electroencefalograma. El tercer paso implica la integración de síndromes epilépticos usando la semiología de las crisis, el electroencefalograma y los estudios de neuroimagen, así como otras características de cada síndrome como la edad al inicio y el momento de la remisión (según corresponda), los desencadenantes de las crisis, la variación diurna y el pronóstico. Al mismo tiempo se debe abordar la etiología de las crisis y las comorbilidades asociadas (problemas de aprendizaje, psicológicos y de comportamiento) [7]. Dentro de la clasificación etiológica, se reconocen causas estructurales, genéticas, infecciosas, metabólicas, inmunitarias;

reconociendo que el paciente puede presentar más de un factor etiológico como causa de su cuadro. Dentro de las causas estructurales, los infartos cerebrales son la principal causa identificable de crisis epilépticas en países de ingresos elevados [8].

Fisiopatología de la epilepsia y el concepto de epileptogénesis

El término epileptogénesis engloba los mecanismos por los cuales el tejido del sistema nervioso central adquiere la capacidad de generar crisis de manera espontánea. Pero más allá de esto, implica el desarrollo de una condición epiléptica y de su subsecuente progresión una vez que esta condición se encuentra establecida. Es importante resaltar de esta forma la naturaleza progresiva de la epileptogénesis [9]. Existe una gran heterogeneidad con respecto a los mecanismos de los insultos potencialmente epileptogénicos. Esto se ve plasmado en los distintos modelos animales creados para desenmascarar los mecanismos comunes en los distintos insultos epileptogénicos [10].

Desde mediados del siglo XX, se fundaron las bases para la creación de modelos animales que semejaran en mayor o menor medida en proceso de epileptogénesis. Inicialmente se identificó que ciertos estímulos específicos podían desencadenar crisis epilépticas (ictiogénesis). Sin embargo, en 1969 al estudiar los procesos de aprendizaje en ratas que recibían estímulos eléctricos a nivel cortical, se observó que su aplicación en regiones específicas del sistema límbico provocaba una predisposición al desarrollo de crisis más allá de la descarga inicial. Posteriormente al realizar estudios para evaluar este fenómeno, se notó que la aplicación de descargas eléctricas lo suficientemente intensas como para inducir crisis epilépticas, se asociaba a cambios permanentes en el umbral epileptogénico por una reorganización compleja de la función neuronal, más que por el daño neuronal asociado a la descarga. Asimismo, se demostró que el establecimiento de un foco epiléptico en un hemisferio podía facilitar el desarrollo de un segundo foco en regiones del sistema límbico contralateral [11].

Esto fundó la base para el modelo de “encendido” o “kindling” el cual intenta explicar al proceso de epileptogénesis como un mecanismo por el cual, la inducción repetida de crisis epilépticas mediante estímulos eléctricos (o de otro tipo) en estructuras del SNC, genera un incremento en el riesgo de presentar nuevas crisis epilépticas. Posteriormente distintos modelos que imitaban a insultos cerebrales específicos surgieron, como el de estado epiléptico excitotóxico, el modelo de lesión cerebral traumática, así como modelos que ya lograban la inducción de una epileptogénesis crónica como la ligadura de la arteria cerebral media, la aplicación cortical de endotelina 1 y la fototrombosis cortical [10]. Estos últimos modelos se enfocan en los mecanismos vasculares de epileptogénesis y han mostrado de forma consistente que el incremento del riesgo de desarrollar epilepsia está en relación con la cantidad de corteza cerebral involucrada. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes se mantienen desconocidos hasta el día de hoy, aunque se cree pueden estar relacionados con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica [12].

Manejo del paciente con epilepsia

Para la mayoría de los pacientes con epilepsia, los fármacos anticrisis (FAC) son la principal modalidad de tratamiento. Tienen el objetivo principal de controlar las crisis de la manera más temprana y sin efectos adversos, lo que puede mejorar la calidad de vida. Se ha comprobado que el control de las crisis disminuye la morbilidad asociada a la epilepsia y el riesgo de muerte asociado a las crisis, principalmente a las crisis motoras. La elección del medicamento está determinada por las situaciones individuales del paciente, tal como su edad, sexo, deseo de concepción, comorbilidades y tolerabilidad, además del tipo de crisis o síndrome epiléptico presentado [13].

El tratamiento médico suele iniciarse tras la segunda crisis o ante un paciente con una crisis única asociada a factores que incrementen el riesgo de presentar recurrencia, como la presencia de anomalías estructurales en el estudio de neuroimagen, un EEG con anomalías epileptiformes, que la crisis presentada

fuera nocturna o un antecedente de un insulto cerebral previo [14]. Asimismo, puede considerarse iniciar tratamiento desde la primera crisis para pacientes que deseen minimizar el riesgo de recurrencia por motivos personales (motivos de trabajo o la necesidad de operar un vehículo) [15].

Tratamiento farmacológico de la epilepsia

Hasta 1990 había seis fármacos anticrisis aprobados como primera línea para el manejo de la epilepsia (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, ácido valproico y benzodiazepinas). Estos fármacos fueron clasificados como de "primera generación". La "segunda generación" consistió en ocho fármacos que fueron aprobados de 1990 al 2010 (vigabatrina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina y zonisamida). La "tercera generación" consistió en otros diez fármacos aprobados en la última década (lacosamida, rufinamida, retigabina, clobazam, perampanel, eslicarbazepina, brivaracetam, cannabidiol, cenobamato, y estiripentol), ocho de ellos son utilizados en el tratamiento de la epilepsia resistente, mientras que eslicarbazepina y lacosamida pueden utilizarse en el tratamiento de pacientes con epilepsia focal recientemente diagnosticada. [16]

Epilepsia refractaria

La epilepsia resistente a tratamiento es aquella en la que hay falla para lograr una remisión sostenida de las crisis, a dos esquemas de fármacos anticrisis bien tolerados y adecuadamente seleccionados (ya sea en monoterapia o en combinación. En estos casos, deben descartarse otras causas de falla al tratamiento y asegurarse que el diagnóstico es correcto [17].

Una falla aparente a la terapia farmacológica no necesariamente indica que los FAC estándar no funcionarán. Antes, deben excluirse causas alternativas como falta de apego al tratamiento, presencia de desencadenantes (infecciones, abuso de drogas, consumo de alcohol, etc.), crisis que no son epilépticas, un diagnóstico incorrecto del tipo de crisis o síndrome epiléptico, reconsiderar el uso inadecuado

de FAC o la presencia de interacciones entre ellos [18]. El diagnóstico diferencial suele llevarse a cabo con métodos disponibles en centros especializados en epilepsia, como el monitoreo video electroencefalográfico. Si se confirma el diagnóstico se puede pasar a otras formas de tratamiento no farmacológico, entre las que destacan la cirugía de epilepsia, terapias de neuromodulación (estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda) o medidas no invasivas como la dieta cetogénica.

Definiendo la trombosis venosa cerebral

Como se mencionó previamente, en el adulto, las causas estructurales de epilepsia suelen ser variadas, pero entre ellas se encuentran las causas vasculares. Una de las menos frecuentes, pero que presentan una alta relación con el desarrollo de crisis es la trombosis venosa cerebral. La trombosis venosa cerebral, abarca tanto a la oclusión secundaria a formación de trombos a nivel de los grandes senos venosos duros, como la oclusión de las venas cerebrales corticales. De hecho, es común que los trombos se formen en el sistema dural y migren a las venas corticales [19].

El drenaje venoso del cerebro es recolectado en su mayoría por los senos transversos y sigmoideos en la base del cráneo. Las venas cerebrales se dividen en grupos superficiales y profundos. El sistema superficial drena las venas corticales y a estructuras adyacentes a la corteza, mientras que el sistema profundo drena a las estructuras de sustancia blanca profunda y a los núcleos, así como las estructuras adyacentes a los ventrículos y las cisternas. Las venas corticales superficiales suelen estar interconectadas por las venas anastomóticas superior de Trolard e inferior de Labbé, las cuales drenan en el seno sagital y en el seno transversos respectivamente [20]. El sistema venoso profundo drena por las venas cerebrales internas y las venas basales, las cuales se unen en la gran vena de Galeno hacia el seno recto. Las variaciones en el sistema venoso profundo suelen ser la regla y la atrofia de una parte, suele ser compensada por el desarrollo de otra.

Factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa cerebral

El reporte del estudio VENOST realizado en 2017, reportó que la mayor parte de los casos fueron reportados en mujeres (67.9%). De hecho, los factores de riesgo ginecológicos abarcaron el grupo más grande, presentándose en el 41.7% de los pacientes. 18.33% de los pacientes se encontraban en el puerperio, 13.9% se hallaban usando anticonceptivos orales y 9.5% cursaban con un embarazo al momento de la trombosis. En 26.4% de los pacientes se encontraron condiciones protrombóticas y 10.8% de los pacientes presentaban enfermedades reumatológicas. 8.1% de los pacientes cursaban con una TVC asociada a infección, ya fuera local o sistémica (la etiología infecciosa fue más común en hombres) [21]

Cuadro clínico del paciente con trombosis venosa cerebral

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con trombosis venosa cerebral están determinadas, al menos en parte, por la localización del vaso afectado. En el año 2004 el ISCVT, reportó cuál era el orden de frecuencia de las estructuras venosas afectadas. El principal seno afectado era el seno sagital superior (62%), el seno transversal izquierdo (44.7%), el seno transversal derecho (41.2%), el seno recto (18%), el sistema de venas profundas (10.9%), las venas corticales (17.1%), las venas yugulares (11.9%) y el seno cavernoso (1.3%) [22].

La presentación clínica de la TVC puede ir desde síntomas menores a cuadros que amenazan la vida de los pacientes. Pueden clasificarse en síndromes clínicos considerando el sitio predominante de la oclusión. La afección del seno sagital superior suele asociarse a cefalea (secundaria a un incremento de la presión intracraneal), déficits neurológicos focales (pérdida hemisensitiva, hemiparesia o hemianopsia), así como crisis epilépticas. La oclusión del seno transversal típicamente causa un infarto hemorrágico temporoparietal, con cefalea, afasia (si el lado afectado es el izquierdo) y crisis epilépticas. La afección del seno sigmoideo puede asociarse a dolor mastoideo o neuropatías de nervios de cráneo bajos. La trombosis de las venas del sistema profundo causa alteración de la alerta y, en ocasiones, parálisis de la mirada. Por último, la trombosis del seno cavernoso suele

causar afección en las estructuras que atraviesan a éste (nervios de cráneo III, IV, V, VI y plexo simpático carotídeo) [23]. La mayoría de los pacientes se presentan de forma subaguda entre las 48 horas y las 2 semanas a partir del inicio de los síntomas; un tercio de los pacientes pueden presentarse de forma más aguda semejando los síntomas de un infarto cerebral o con una cefalea en "thunderclap" imitando cuadros de HSA [24].

Estudios de imagen para el diagnóstico de TVC

El estudio de imagen es necesario para establecer el diagnóstico. La angiografía por substracción digital es considerada el estándar para el diagnóstico, sin embargo, por motivos prácticos y de seguridad, ha sido reemplazada por la resonancia magnética que permite visualizar lesiones del parénquima, la imagen de los vasos y los coágulos o por la tomografía contrastada cuya principal utilidad se halla en su accesibilidad y que puede utilizarse ante ciertas contraindicaciones para la adquisición de la resonancia magnética [25].

Factores pronósticos en TVC

En el VENOST el desenlace fue favorable en la mayoría de los pacientes con un mRS 0-1 en el 78.4% de los pacientes y de 2 en 11.7% de los pacientes. Solo 10% presentaron un mRS de 3-5 y ningún paciente falleció a consecuencia de su TVC. Esto durante el primer mes tras su egreso. Entre los factores de mal pronóstico reportados encontramos la edad avanzada (>50 años), la presencia de lesiones parenquimatosas, particularmente lesiones hemorrágicas, un cuadro clínico con alteración de la alerta, el antecedente de cáncer y el sexo masculino [26].

Estudios de epilepsia y TVC

A diferencia de los infartos cerebrales por oclusión arterial, los pacientes con TVC tienen un riesgo mayor de presentar crisis epilépticas durante la fase aguda de un cuadro de trombosis venosa cerebral. Esto está documentado en diversos estudios. El estudio VENOST, identificó las crisis como una de las formas clínicas de

presentación más comunes de los cuadros de TVC, presentándose en 26.7% de los pacientes [21]. Esto se demuestra también a largo plazo, en el desarrollo de epilepsia, ya que tanto los resultados del estudio VENOPORT como los del ISCVT reportaron el desarrollo de crisis remotas en el seguimiento en el 11% y 10.6% de los pacientes, respectivamente [22,26].

La clasificación más precisa de las crisis asociadas a TVC fue realizada por Ferro et al, quien organizó a las crisis en tres grupos. Las crisis de presentación (antes del diagnóstico de TVC), las crisis tempranas (entre los primeros 14 días después del diagnóstico de TVC) y las crisis tardías, después de 14 días tras el diagnóstico de TVC [26]. Sin embargo, la mayoría de los estudios, incluyendo los del consorcio de TVC usan los términos de crisis tempranas (dentro de los primeros 7 días) y crisis tardías (después de los primeros 7 días) para clasificar a las crisis en relación con su aparición temporal.

Muchos son los factores que han sido postulados para predecir las crisis, tanto las sintomáticas agudas, como las crisis de inicio tardío. De acuerdo con un artículo original de Ferro, publicado en el 2003, las crisis tardías, fueron más frecuentes en pacientes con crisis sintomáticas agudas y que presentaron datos compatibles con hemorragias en el estudio de neuroimagen (tomografía o resonancia magnética). En este estudio, ni la presencia de crisis sintomáticas agudas o crisis remotas, afectó la mortalidad a largo plazo [27]. Asimismo, este artículo consideraba que el mayor riesgo de recurrencia de crisis se producía durante el primer año posterior al cuadro de TVC.

Se puede dividir a los predictores para el desarrollo de epilepsia en factores etiológicos, clínicos (signos y síntomas) y anatómicos (por estudios de imagen). En el estudio de Davoudi et al (Tabla 1), la trombofilia fue el único factor etiológico asociado al desarrollo de epilepsia. Otros factores reportados en este estudio fueron la pérdida de la consciencia como presentación clínica, las lesiones supratentoriales, las lesiones en los lóbulos occipitales, temporales y parietales, la afección del seno sigmoideo y las crisis tempranas [28].

TABLA 1. INVESTIGACIONES PREVIAS

Estudio	Pacientes	Resultados
Davoudi et al 2014	94 pacientes reclutados. Se compararon factores demográficos, clínicos e imagenológicos entre los pacientes o y sin crisis tempranas y tardías.	Los factores asociados a crisis tardías fueron la pérdida de la alerta durante la presentación (OR 5.11), lesiones supratentoriales (OR 9.04), lesiones en los lóbulos occipital, temporal y parietal (12.75), trombofilia (OR 5.87), crisis en la fase aguda (13.14) y trombosis del seno sigmoideo (OR 12.5)
Sánchez-van Kamen et al 2020	1127 pacientes con diagnóstico de TVC, recabados de 12 centros de atención diferentes	11% de los pacientes experimentaron una o más crisis tardías. El tiempo promedio para la primera crisis tardía fue de 5 meses. Los predictores de crisis tardías fueron el antecedente de estatus epiléptico (HR 7), crisis agudas sin estado epiléptico (HR 4.1), hemorragia intracerebral (HR 1.9), hematoma subdural (HR 2.3), y hemicraniectomía descompresiva (HR 4.2)

En un estudio de 2018, que revisó los resultados de 63 artículos, desde 1966 hasta 2016 y reportó que la presencia de hemorragia en el estudio de imagen en admisión fue considerada un factor de riesgo más para el desarrollo de crisis, así como la presencia déficits neurológicos motores [29].

Actualmente, las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la TVC publicadas en 2017, recomiendan el inicio de fármacos anticrisis solo en pacientes con lesiones supratentoriales y crisis con el fin de prevenir crisis recurrentes tempranas, sin embargo, no emite recomendaciones respecto al tratamiento de las crisis tardías [30]. Asimismo, un artículo del 2020, que incluyó a 1,127 pacientes

con TVC, reportó que el 70% de los que presentaron crisis tardías, tuvieron crisis tardías recurrentes en su seguimiento promedio a 2.6 años, después de la primera crisis tardía. Esto hace que, en este grupo de pacientes, el diagnóstico de epilepsia sea razonable después de la primera crisis tardía, en acuerdo con la definición de la ILAE. En este estudio los predictores de crisis tardías fueron la presencia de un estado epiléptico en la fase aguda, las crisis sintomáticas agudas (sin estado epiléptico), hemorragias intracraneales, hematomas subdurales y hemicraniectomía descompresiva [31].

En la literatura mexicana no existen estudios dirigidos a determinar los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia en pacientes con cuadros de trombosis venosa cerebral específicamente. Sin embargo, entre 2002 y 2004 se llevó a cabo en 25 hospitales del país el estudio RENAMEVASC, el cual recabó y analizó los datos de 2000 pacientes con todas las formas de enfermedad vascular cerebral. Con estos datos se realizó un análisis de los datos de los pacientes que presentaron TVC. En total se recabaron 59 pacientes, que daban cuenta del 3% del total de los pacientes. De ellos el 20.3% presentó crisis durante el seguimiento. No se especifica si estas fueron tempranas o tardías [32].

JUSTIFICACIÓN

La trombosis venosa cerebral es una causa relativamente rara de infartos cerebrales. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con infartos arteriales, estos pacientes desarrollan de forma más frecuente crisis epilépticas, tanto en su presentación clínica en agudo, como crisis recurrentes a largo plazo.

Al momento no hay estudios en población mexicana que se enfoquen en determinar los factores de riesgo para el desarrollo de crisis tardías y epilepsia en pacientes con TVC. Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia a nivel nacional, ideal para llevar a cabo el estudio, considerando la escasa cantidad de casos de TVC. El reconocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de crisis tardías y, por tanto, de epilepsia, puede llevar a mejorar el tratamiento de estos

pacientes, a través de un seguimiento más estrecho y facilitaría la decisión de los clínicos para iniciar manejo con fármacos anticrisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizan cerca de 2000 valoraciones anuales por parte del servicio de neurología. Entre las 10 principales causas de ingreso a nuestro servicio se encuentra la enfermedad cerebrovascular, la cual ocupa el noveno lugar. La trombosis venosa cerebral representa el 0.5% de todos los tipos de infarto cerebral [33]. La incidencia anual estimada va desde 1 a 12 casos por millón de adultos por año [32]. Asimismo, se estima que hasta el 40% de los pacientes presentarán crisis sintomáticas agudas, mientras que un 11% presentarán crisis tardías.²³ Pese a esto, todos los datos presentados provienen de estudios realizados con pequeñas cohortes extranjeras, por lo que no hay información sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de crisis tardías en la población mexicana. Dentro de las secuelas asociadas a TVC, la epilepsia es una importante limitante tanto en el aspecto funcional como en el emocional, impactando la calidad de vida y la capacidad laboral de los pacientes. Esto es de especial importancia ya que el grupo demográfico afectado, son las mujeres jóvenes en edad fértil. Pese a que actualmente no hay forma de revertir el proceso de epileptogénesis, la detección oportuna de los factores asociados al desarrollo de epilepsia podría mejorar el tratamiento, facilitando la decisión de iniciar manejo con fármacos anticrisis y seguimiento de este grupo de pacientes por lo que se sugiere la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia en pacientes que sufrieron un cuadro de trombosis venosa cerebral?

*Se comenzará una vez autorizado por los comités.

HIPÓTESIS

Hipótesis:

La presencia de ciertos factores demográficos, clínicos, laboratoriales o imagenológicos se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar crisis tardías y epilepsia en pacientes que presentaron un episodio de trombosis venosa cerebral.

Hipótesis nula:

La presencia de ciertos factores demográficos, clínicos, laboratoriales o imagenológicos no se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar crisis tardías y epilepsia en pacientes que presentaron un episodio de trombosis venosa cerebral.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia posterior a un cuadro de trombosis venosa profunda.

Objetivos particulares

- Determinar las características demográficas y clínicas al inicio del cuadro clínico de los pacientes con trombosis venosa cerebral
- Especificar el seno venoso afectado en los pacientes con trombosis venosa cerebral
- Definir el tipo de lesión cerebral asociado a trombosis venosa cerebral por estudios de neuroimagen
- Establecer el perfil etiológico de los pacientes con trombosis venosa cerebral
- Especificar que pacientes con epilepsia y TVC cumple criterios para epilepsia refractaria
- Caracterizar el tipo de crisis epiléptica en los pacientes con trombosis venosa cerebral

- Determinar las diferencias clínicas y radiológicas de los sujetos con trombosis cerebral que desarrollaron epilepsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio analítico-descriptivo, transversal, casos y controles. Se considerará relación 1:2 para casos (TVC con epilepsia) y controles (TVC sin epilepsia).

- Por su objetivo: analítico-descriptivo
- Por asignación de la maniobra: observacional
- Por su temporalidad: transversal
- Por recolección de los datos: retrospectivo
- Por la direccionalidad de la obtención de la información: retrolectivo

Ubicación espacial y temporal:

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades. Ciudad de México

Enero 2017 - Enero 2023

Tipo de muestreo: no probabilístico, por conveniencia.

Criterios de inclusión (para los casos y controles:

- Pacientes con diagnóstico de trombosis venosa cerebral confirmada por estudio de venotomografía, venorresonancia magnética o angiografía por substracción digital.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que cuenten con un expediente clínico completo

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes sin expediente clínico completo

Criterios de eliminación:

- Pacientes con diagnóstico de trombosis cerebral que hayan fallecido durante el internamiento

Tamaño de la muestra:

Dado que la frecuencia de epilepsia en la población general es de 4% y la de epilepsia en sujetos con trombosis venosa cerebral se ha reportado entre 11% [22,26] a un 70% [31].

Para calcular el tamaño de muestra en diseños de casos y controles no pareados, se basa en la de cálculo de diferencia de proporciones, asignando el valor de P1 a la frecuencia de exposición en los casos y P2 a la frecuencia de exposición en los controles, con un 95% de confianza y poder de 90%.

$$n = (P1Q1 + P2Q2) * K (P1 - P2)^2$$

En donde:

n= número de casos y numero de controles que se necesitan

P1= Proporción esperada del factor en estudio en el grupo de casos

Q1= 1-P1

P2= Proporción del factor en estudio en el grupo de controles

Q2= 1-P2

K (constante)= $(Z\alpha + Z\beta)^2 = 8.6$

$$[(0.4) (0.6) + (0.04) (0.96)] (8.6) (0.4 - 0.04)^2 = 2.39$$

$$0.1296 = 18.47$$

Número de controles por número por caso (c)= 2

$$N = 18.47$$

Fórmula para obtener número de controles:

$$N (1 + c) 2c$$

$$18.47(1 + 2) 2(2) = 55.41$$

$$4 = 13.85$$

Es decir 14 casos y 28 controles.

VARIABLES

TABLA 2. VARIABLES				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición / categoría
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento determinado en el tiempo	Edad en años indicada por el expediente clínico electrónico al momento del diagnóstico de TVC	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Género	Condición biológica que distingue al hombre de la mujer	Sexo definido en el expediente clínico a través del interrogatorio y la observación del fenotipo del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre (H) Mujer (M)
Comorbilidades	Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente al paciente	Enfermedades concomitantes referidas en el apartado de antecedentes personales patológicos	Cualitativa nominal politómica	DM2 HAS Enf. Hematológicas Enf. Oncológicos Enf. Reumatológicas SARS COV2

Trombosis venosa cerebral	Oclusión de los grandes senos duros y de las venas corticales por coágulos	Oclusión de senos duros o venas corticales corroborada por estudios de imagen (angioTC, angio RM o angiografía por sustracción digital)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Seno afectado por la trombosis venosa cerebral	Seno venoso o vena cortical ocluida por coágulos	Seno venoso o vena cortical afectada en estudio de neuroimagen	Cualitativa nominal politómica	1) Seno sagital superior 2) Seno transverso 3) Seno sigmoideo 4) Seno cavernoso 5) Sistema venoso profundo 6) Venas corticales 7) Más de un seno afectado
Tiempo de evolución	Tiempo desde el inicio de sus síntomas hasta el momento del diagnóstico de TVC	Tiempo desde el inicio de los síntomas, hasta el diagnóstico, referido en las notas del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Días

Epilepsia	Trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continuada a la generación de crisis epilépticas	Crisis no provocada que ocurra después de los primeros 7 días tras el inicio de los síntomas de TVC	Cualitativa nominal dicotómica	Sí (S) No (N)
Tipo de crisis epiléptica	La ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una descarga neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro, que puede clasificarse por sus características en focales y generalizadas, motoras y no motoras	Clasificación del tipo de crisis de acuerdo a lo referido en las características semiológicas descritas en el expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	1) Generalizadas con actividad motora 2) Generalizada sin actividad motora predominante a) Focales motoras b) Focales no motoras
Ventilación mecánica	Es definida como la aplicación de presión positiva a los pulmones vía un tubo	Pacientes que requirieron intubación y ventilación mecánica posterior al	Cualitativa nominal dicotómica	Sí (S) No (N)

	endotraqueal o tubo de traqueostomía	inicio de síntomas de TVC y hasta su egreso hospitalario		
Lesión parenquimatosa cerebral asociada a TVC	Daño a las estructuras encefálicas adyacentes a los senos venosos afectados por la TVC	Presencia de lesiones hemorrágicas, edema o gliosis adyacentes a los senos venosos afectados, apreciables en los estudios de neuroimagen	Cualitativa nominal politómica	a) Hemorragia subaracnoidea (HS) b) Infarto venoso (IV) c) Hemorragia intraparenquimatosa (HI)
Localización de la lesión	Localización del Daño neuronal ocasionado por una enfermedad primaria o secundaria del sistema nervioso	Ubicación del daño cerebral de acuerdo al lóbulo cerebral o segmento de tallo afectado de acuerdo a lo reportado por los estudios de neuroimagen	Cualitativa nominal politómica	Frontal Temporal Parietal Occipital Tálamo Cerebelo Tallo

PROCEDIMIENTOS

- Localizar expedientes de pacientes con el diagnóstico de trombosis venosa cerebral a su alta hospitalaria, que mantengan seguimiento por la consulta externa de neurología.
- Revisión de expediente clínico para búsqueda de variables demográficas, clínicas, de laboratorio y reportes de venotomografía, venorresonancia magnética o angiografía por substracción digital
- Determinar al subgrupo de pacientes con epilepsia de acuerdo con los criterios de la ILAE y sus esquemas de tratamiento con fármacos anticrisis
- Registro de la información en Hoja de recolección de datos (Microsoft Excel)
- Se realizará análisis Estadístico SPSS v27

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas serán descritas como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas serán descritas como media, \pm DE, o mediana (rangos intercuartílicos) 25-75 de acuerdo con la distribución de los datos. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizará prueba U de Mann-Whitney o T de Student de acuerdo con la distribución de datos para el cálculo de las razones de momios de las características clínicas e imagenológicas asociadas a TVC. Así también, para las variables cualitativas se realizará Chi cuadrada. Se realizará un análisis multivariado de regresión logística múltiples; se establecerá un valor p menor a 0.05 como significancia estadística. Se utilizará SPSS v.27 como paquete estadístico y Excel para la recolección de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

La información se obtendrá del expediente clínico en físico y electrónico de los pacientes que hayan sido ingresados a hospitalización a cargo del servicio de Neurología del Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico de trombosis venosa cerebral.

Este estudio se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. El presente estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humano adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia de junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Mundial Venencia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, así como por la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Riesgos:

Esta investigación se considera **sin riesgo**, de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en sujetos con diagnóstico de trombosis venosa cerebral que estuvieron hospitalizados en nuestra unidad de enero del 2017 a abril del 2023, y que los datos que se analizarán son aquellos obtenidos dentro de los procedimientos estándar del Servicio de Neurología y que dichos procedimientos (evaluación neurológica clínica, revisión de expediente y de estudios de gabinete y de laboratorios) no son de ninguna manera invasivos, y que la información actual solamente se encuentra en los expedientes y que dichos pacientes algunos ya no se encuentra en seguimiento en nuestra Unidad, se solicita una exención del consentimiento informado se anexa dicho documento.

En la realización de este trabajo se respetará la moral en todo momento de los pacientes incluidos. No existirá un beneficio directo para el paciente; con este trabajo se busca la acción y efecto de hacer el bien a los pacientes futuros con el

resultado de este trabajo, es decir, se busca la beneficencia de futuros pacientes con diagnóstico de trombosis venosa cerebral y epilepsia, por lo de manera justa se otorgará el reconocimiento que corresponde a cada paciente incluido en este trabajo, sin ser evidenciada su identidad. La información que se obtenga con el estudio podría ayudar a otras personas en el futuro para instaurar un tratamiento adecuado.

Los propósitos de los médicos que participan en el estudio respecto al uso de los datos personales de los pacientes, y de su salud, no permitirán identificarlo ya que en su lugar se incluirán sus iniciales o folio, fecha de nacimiento. En ninguna circunstancia se identificará por su nombre, ya sea en los informes que se publiquen acerca del estudio, en ninguna otra publicación o presentación científica. Al concluir la investigación no se recogerán datos nuevos de la salud de los pacientes que puedan identificarlo.

La confidencialidad de los datos recopilados se garantiza al encontrarse únicamente en el expediente clínico, cuyo acceso se restringe al personal de salud que labora en el hospital. Estos datos son accesibles únicamente a los investigadores encargados del estudio y no serán utilizados con otros fines, además de los requeridos para completar este estudio.

RECUROS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD

Financiamiento y Factibilidad.

RECURSOS HUMANOS:

- 1.- Luis Carlos Reyes Sosa, residente de 3er año de Neurología del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 2.- Asesor de Tesis: Dr. Hernández Domínguez Julián Alberto, Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FÍSICOS Y TÉCNICOS: El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo con la norma oficial del expediente clínico.

RECURSOS FINANCIEROS: Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Investigador.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

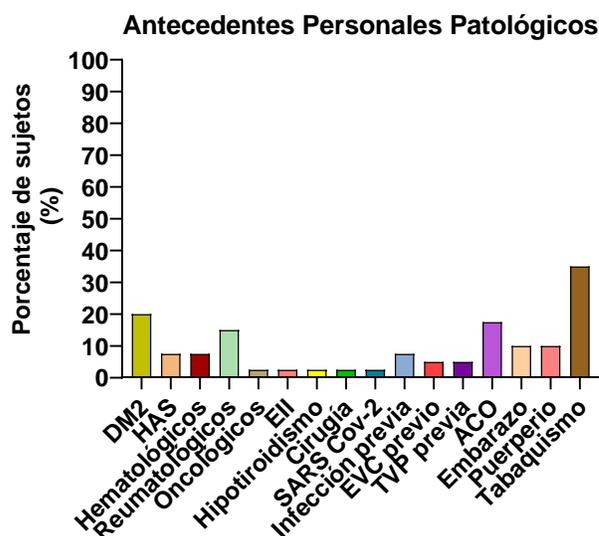
Actividad	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abril 2023	May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ago 2023
Revisión de la literatura										
Elaboración marco teórico										
Solicitud de autorización										
Revisión de expediente y recolección de datos										
Procesamiento y análisis estadístico										
Análisis de resultados										
Conclusiones										
Presentación de proyecto										

RESULTADOS

Objetivo 1. Determinar las características demográficas y clínicas al inicio del cuadro clínico de los pacientes con trombosis venosa cerebral

Se analizaron 40 sujetos con antecedente de trombosis venosa cerebral, los cuales tuvieron una media de edad de 39.525 ± 14.653 años, con un predominio del sexo femenino con 29 (72.5%) y 11 hombres (27.5%).

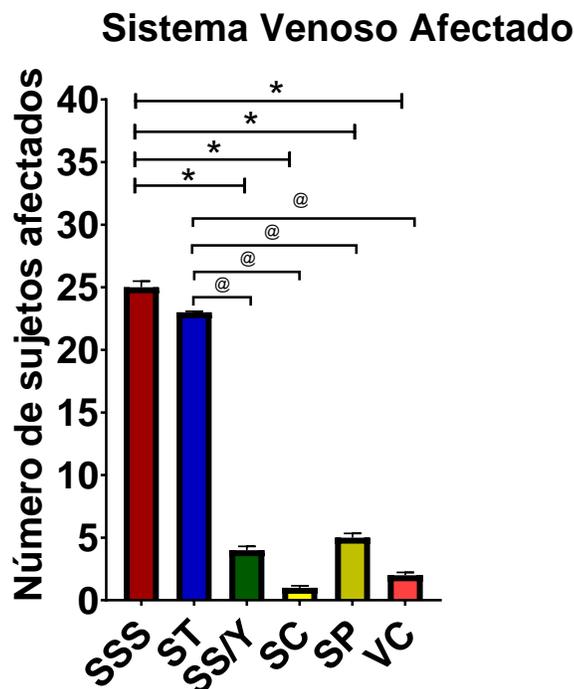
En cuanto a los antecedentes personales patológicos: 8 (20%) sujetos eran portadores de Diabetes mellitus tipo 2, 3 (7.5%) Hipertensión Arterial Sistémica, 3 (7.5%) padecían alguna enfermedad hematológica, 6 (15%) algún problema reumatológicos, 1 (2.5%) algún antecedente oncológico, 1(2.5%) fue portador de hipotiroidismo, 1 (2.5%) tenía diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), 2 (5%) haber presentado un infarto cerebral previo, 2 (5%) haber tenido una trombosis venosa profunda, 7 (17.5%) estaban consumiendo anticoagulantes orales, solo 1 (2.5%) tuvo una cirugía previa, en cuanto a infecciones: 1 (2.5%) mencionó haber presentado infección previa por SARS Cov-2, 3 (7.5%) cualquier otro tipo de infección previa, 14 (35%) refirieron hábito tabáquico recurrente, 8 (20%) usaban ACO al momento del cuadro, 4 (10%) fueron portadoras de embarazo y 4 (10%) antecedente de puerperio.



Grafica 1. Distribución porcentual de los principales antecedentes personales patológicos. Se observó diferencia significativa entre grupos $p < 0.001$, Kruskal-Wallis 1V, esta diferencia no se corroboró en el análisis post hoc, $p > 0.05$, post hoc Tukey.

Objetivo 2. Especificar el seno venoso afectado en los pacientes con trombosis venosa cerebral

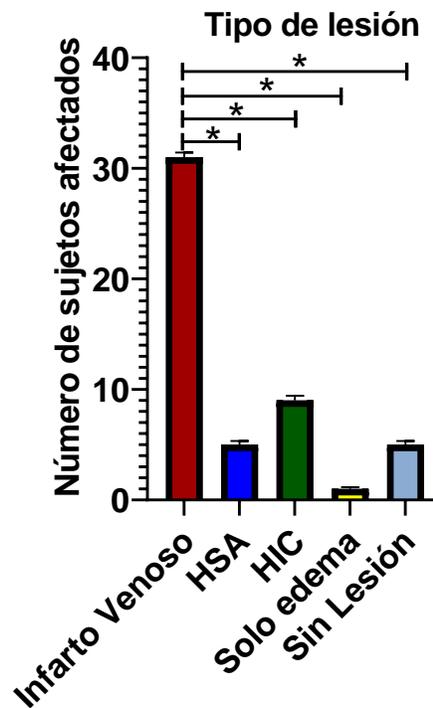
Se revisó el tipo de drenaje venoso afectado en los 40 sujetos de estudio, encontrando que el seno más afectado fue el Seno Sagital Superior (SSS) con 25 (62.5%) de los individuos, seguido del Seno Transverso (ST) con 23 (57.5%), Seno Sigmoideo/Yugular (SS/Y) con 4 (10%), Seno Cavernoso (SC) con 1 (5%), Sistema Profundo (SP) con 5 (12.5%) y Venas Corticales 2 (5%). Existiendo una diferencia significativa entre el SSS y ST con respecto a SS/Y, SC, SP y VC respectivamente $p < 0.05$, sin diferencias entre SSS y ST.



Gráfica 2. Tipo de drenajes venosos afectados en Trombosis Venosa Cerebral. En los 40 sujetos de estudio, los 2 drenajes más afectados fueron el SSS (62.5%) y ST (57.5%), los cuales no mostraron una diferencia significativa entre ellos, pero si respecto a SS/Y, SC, SP y VC respectivamente $p < 0.05$, Los valores representan el número de sujetos afectados \pm DE. Kruskal-Wallis 1V-post hoc Tukey, * $p < 0.05$ vs SSS, @ $p < 0.05$ vs ST.

Objetivo 3. Definir el tipo de lesión cerebral asociado a trombosis venosa cerebral por estudios de neuroimagen

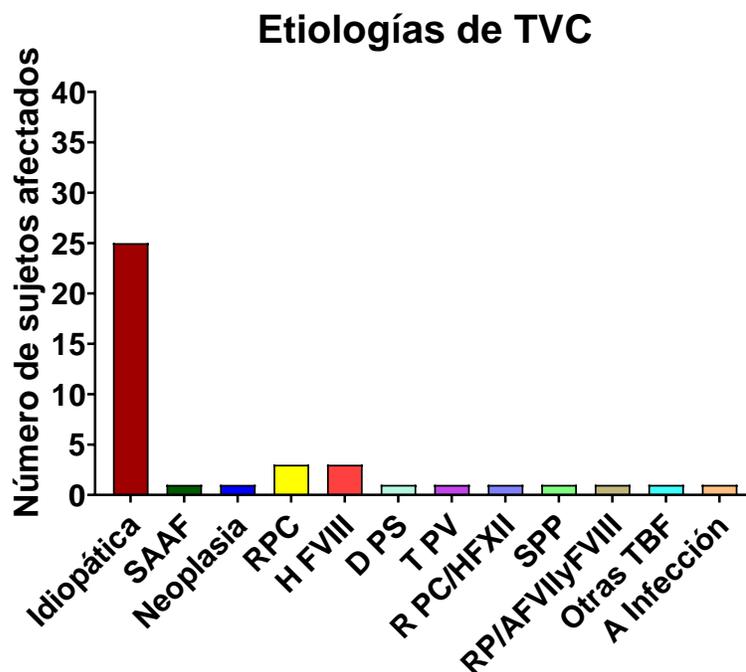
Se analizó el tipo de lesión secundaria Trombosis Venosa Cerebral (TVC) en los 40 sujetos de estudio, encontrando el Infarto Venoso (IV) como la complicación más frecuente con 31 (77.5%) afectados, seguido de la Hemorragia Intracraneal (HIC) con 9 (22.5%), Hemorragia Subaracnoidea (HSA) con 5 (12.5%), Edema Aislado (EA) con 1 (2.5%) sujeto afectado; adicionalmente no se documentó lesión (SL) en 5 pacientes (12.5%). Al comparar el tipo de lesión se encontró una diferencia significativa entre el infarto venoso con respecto a HSA, HIC, EA y SL respectivamente, $p < 0.05$



Gráfica 3. Tipo de lesión secundaria a Trombosis Venosa Cerebral. En los 40 sujetos de estudio, el Infarto Venoso (IV) fue la complicación más frecuente con 31 (77.5%) la cual fue estadísticamente significativa con la HSA, la HIC y EA, así como el no documentarse lesión (SL) $p < 0.05$. Los valores representan el número de sujetos afectados \pm DE. Kruskal-Wallis 1V-post hoc Tukey, $*p < 0.05$ vs Infarto Venoso.

Objetivo 4. Establecer el perfil etiológico de los pacientes con trombosis venosa cerebral

Se analizó la etiología de la Trombosis Venosa Cerebral (TVC) en los 40 sujetos de estudio, encontrándose sin causa identificada o idiopática en 25 sujetos (62.5%), seguido de 3 (7.5%) asociados a hiperactividad del Factor VIII (H FVIII) y 3 (7.5%) a resistencia a la proteína C (RPC) así como 1 sujeto (2.5%) en cada una de las siguientes: asociado a neoplasia, Deficiencia de Proteína S (D PS), Trombocitopenia inducida por vacunación (T VP), Resistencia a la proteína C, Hipoactividad del FXII (R PC/HFXII), síndrome de plaqueta pegajosa (SPP), Resistencia a la proteína C, aumento de FVII y FVIII, hiperhomocisteinemia (R P/AFVII y FVIII, HH), Otras trombofilias primarias ((Otras TBF) y asociada a infección (A. Infección). Sin diferencia significativa entre sí, $p:1.0$, debido a que las diferencias de medias no fueron suficientemente grandes.

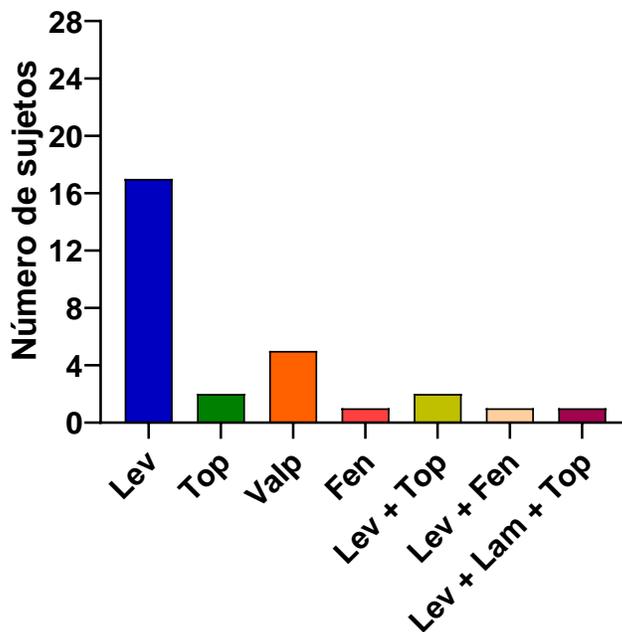


Gráfica 4. Etiología de la Trombosis Venosa Cerebral. En los 40 sujetos de estudio, la cual causa idiopática fue la más frecuente con 62.5%, seguidos de la resistencia a proteína C e hiperactividad de Factor VII con 7.5% respectivamente, existiendo solo 1 sujeto (2.5%) en el resto de las etiologías. Sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre sí, $p:1.00$. Los valores representan el número de sujetos afectados. Kruskal-Wallis 1V.

Objetivo 5. Especificar qué pacientes con epilepsia y TVC cumplen criterios para epilepsia refractaria

De los 40 pacientes con TVC, 28 (70%) desarrollaron epilepsia estructural, en los cuales se identificó al levetiracetam (Lev) como fármaco más empleado en monoterapia en 17 (60.71%), seguido de valproato (Valp) con 5 (17.85%), Topiramato (Top) con 2 (7.14%) y Fenitoína (Fen) en 1 (3.57%) sujeto. En cuanto a las combinaciones de tratamientos, la terapia dual estuvo presente en 2 formas: Levetiracetam más Topiramato con 2 (7.14%) y Levetiracetam más Fenitoína con 1 (3.57%), por último, hubo necesidad de terapia triple con Levetiracetam más Lamotrigina más Topiramato en 1 (3.57%) sujeto para lograr el control de crisis, el cual operativamente se definió como paciente portador de epilepsia farmacorresistente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sí.

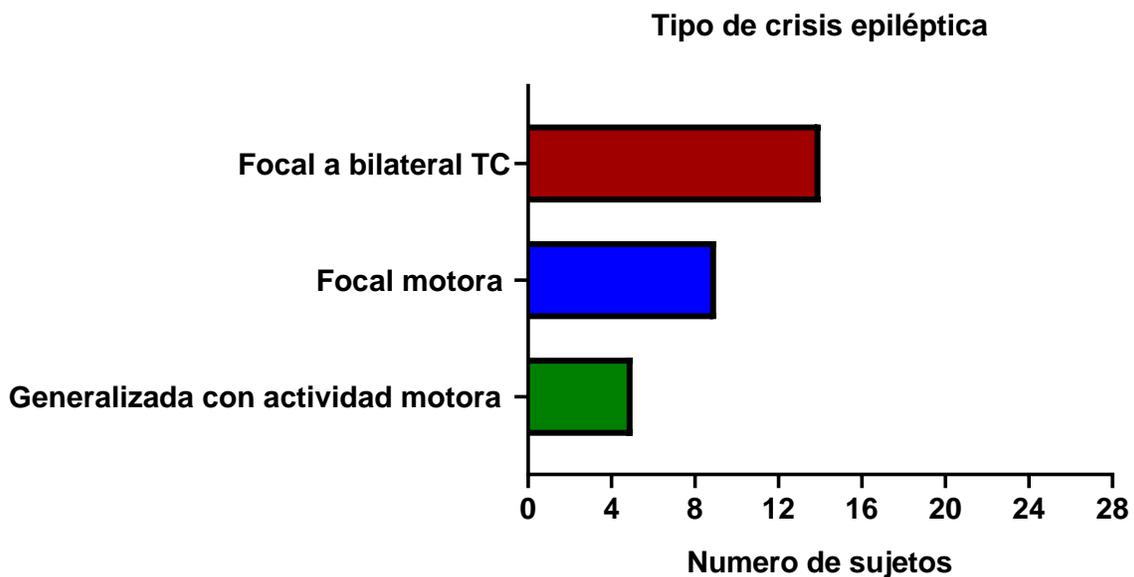
Tratamiento en epilepsia estructural por TVC



Gráfica 5. Tratamiento antiepiléptico empleado los pacientes que desarrollaron epilepsia estructural por TVC. En los 40 sujetos de estudio, el 70% presentó epilepsia estructural y solo el 2.5% de la muestra, presentó epilepsia farmacorresistente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sí, $p:1.00$. Los valores representan el número de sujetos afectados. Kruskal-Wallis 1V.

Objetivo 6. Caracterizar el tipo de crisis epiléptica en los pacientes con trombosis venosa cerebral

De los 28 sujetos identificados con epilepsia estructural sobrevenida posterior a 1 evento de Trombosis Venosa Cerebral, se identificó a 14 (50%) sujetos con semiología de focal a bilateral Tónico Clónica, 9 (32.14%) tipo focal motora y 5 (17.85%) tipo generalizada con actividad motora. No se observó diferencia significativa entre el tipo de crisis epiléptica presentada.



Gráfica 6. Tipo de crisis epiléptica presente en sujetos con epilepsia estructural por TVC. En los 28 sujetos con epilepsia farmacorresistente, se identificó 3 fenotipos de crisis epiléptica, la más frecuente fue la focal a bilateral en el 50%, seguido de focal motora con el 31.14% y generalizada con actividad motora en el 17.85%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sí, $p:1.00$. Los valores representan el número de sujetos afectados. Kruskal-Wallis 1V.

Objetivo 7. Determinar las diferencias clínicas y radiológicas de los sujetos con trombosis cerebral que desarrollaron epilepsia (tabla 3)

Tabla 3. Características basales de la población (n=40)					
	Pacientes con Crisis tardías n=28	Pacientes sin Crisis tardías n=12			
Variable	No. casos /No. de casos sin factor (%)		TVC con crisis tardías vs sin crisis		P
			OR	IC 95%	
>45 años	12/16 (43)	4/8 (33.3)	1.50	0.3646 - 6.1717	0.57
<45 años	16/12 (57)	8/4 (66.6)	0.66	0.1620 - 2.7430	0.57
Masculino	7/21 (25)	4/8 (33)	0.66	0.1527 - 2.9108	0.58
Femenino	21/7 (75)	8/4 (67)	1.50	0.3436 - 6.5492	0.58
Antecedentes personales patológicos					
Diabetes	6/22 (21)	2/12 (17)	1.36	0.2331 - 7.9762	0.73
Hipertensión	3/25 (11)	0/12 (0)	3.43	0.1642 - 71.7004	0.42
Enfermedades hematológicas	2/26 (7)	1/11 (8)	0.84	0.0693 - 10.3276	0.89
Enfermedades reumatológicas	5/23 (18)	1/11 (8)	2.39	0.2485 - 23.0104	0.45
Enfermedades oncológicas	1/27 (4)	0/12 (0)	1.36	0.0518 a 35.8703	0.85
Trombosis venosa profunda	2/26 (7)	0/12 (0)	2.35	0.1052 - 52.8801	0.58
Infección sistémica reciente	2/26 (7)	1/11 (8)	0.84	0.0693 - 10.3276	0.89
Enfermedad vascular cerebral previa	2/26 (7)	0/12 (0)	2.35	0.1052 - 52.8801	0.58
Relación a embarazo	3/25 (11)	5/7 (42)	0.16	0.0320 - 0.8824	0.03*

Anticonceptivos hormonales	6/22 (21)	1/11 (8)	3.00	0.3202 - 28.1053	0.33
Tabaquismo	10/18 (36)	4/8 (33)	1.11	0.2665 - 4.6321	0.88
Manifestaciones clínicas al momento de la TVC					
Crisis epiléptica temprana	19/9 (68)	4/8 (33)	4.22	1.0017 - 17.7962	0.04*
Cefalea	25/3 (90)	6/6 (50)	16.66	3.0584 - 90.8249	0.001**
Vértigo	6/22(22)	0/12 (0)	7.22	0.3748 - 139.1550	0.19
Parálisis de nervios de cráneo	0/28 (0)	2/10 (17)	0.19	0.0033 - 1.6650	0.10
Alteración de la alerta	6/22 (21)	2/10 (17)	1.36	0.2331 - 7.9762	0.73
Deterioro cognitivo	9/19 (32.1)	2/10 (17)	0.73	0.4271 - 13.1328	0.32
Síntomas motores	10/18 (36)	4/8 (33)	1.11	0.2665 - 4.6321	0.88
Síntomas sensitivos	6/22 (21)	1/11 (8)	3.00	0.3202 - 28.1053	0.33
Deterioro de la agudeza visual	2/26 (7)	2/10 (17)	0.38	0.0475 - 3.1136	0.37
Manejo avanzado de la vía aérea	6/22 (21)	2/10 (17)	1.36	0.2331 - 7.9762	0.73
Manejo neuroquirúrgico	2/26 (7)	1/11 (8)	0.84	0.0693 - 10.3276	0.89
Drenaje venoso afectado					
Seno sagital superior	18/10 (64)	7/5 (58)	1.28	0.3223 - 5.1297	0.72
Seno transverso	16/12 (57)	7/5 (58)	0.95	0.2420 - 3.7486	0.94
Seno sigmoideo y/o yugular	3/25 (11)	1/11 (8)	1.32	0.1232 - 14.1448	0.81
Seno cavernoso	0/28 (0)	1/11 (8)	0.81	0.0051 - 3.5499	0.22

Sistema venoso profundo	4/24 (14)	1/11 (8)	0.22	0.1830 - 18.3708	0.60
Trombosis de venas corticales	1/27 (4)	1/11 (8)	0.40	0.0234 - 7.1079	0.53
Sin lesiones acompañantes	2/26 (7)	3/9 (25)	0.23	0.0331 - 1.6110	0.13
Complicaciones asociadas a TVC					
Hemorragia subaracnoidea	5/23 (18)	0/12 (0)	5.85	0.2986 - 114.6557	0.24
Infarto venoso	22/6 (79)	9/3 (75)	0.28	0.0679 - 1.1724	0.08
Hemorragia intraparenquimatosa	9/19 (32)	0/12 (0)	12.17	0.6496 - 228.3660	0.09†
Edema cerebral	1/27 (4)	0/12 (0)	1.36	0.0518 - 35.8703	0.85
Manifestaciones clínicas tardías posteriores a la TVC					
Secuelas	24/4 (86)	5/7 (42)	8.40	1.7629 - 40.0252	0.007**
Vértigo	1/27 (4)	0/12 (0)	1.36	0.0518 - 35.8703	0.85
Cefalea	7/21 (25)	0/12 (0)	8.72	0.4581 - 166.0271	0.14
Déficit motor o sensitivo	13/15 (46)	0/12 (0)	21.77	1.1751 - 403.4822	0.03*
Déficit cognitivo	11/17 (40)	1/11 (8)	7.11	0.8021 - 63.1622	0.07
Parálisis facial	0/28 (0)	3/9 (25)	0.04	0.0022 - 1.0084	0.05
Déficit visual	2/26 (7)	3/9 (25)	0.23	0.0331 - 1.6110	0.13
Discapacidad significativa	9/19 (32)	4/8 (33)	0.94	0.2248 - 3.9930	0.94

Tabla 3. Variables clínicas de los pacientes con y sin desarrollo de crisis tardías posterior a 1 evento de TVC . De las características evaluadas, la relación de la TVC con embarazo, la presentación clínica con crisis temprana y el déficit motor posterior a un evento de TVC fueron de significancia clínica* $p < 0.05$, sin embargo, la presencia de cefalea y la presencia de secuelas fueron los resultados con mayor significancia estadística ** $p < 0.05$. †La hemorragia intraparenquimatosa, debió ser analizada posteriormente con el test de Fisher ante la incapacidad de obtener la razón de momios.

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, la epilepsia es el trastorno neurológico grave más común en todo el mundo, afectando a aproximadamente 50 millones de personas. Entre las causas estructurales de epilepsia en adultos, la enfermedad vascular cerebral es la principal en países de ingresos elevados. En este grupo de enfermedades, la trombosis de las estructuras del sistema venoso cerebral es relativamente rara en comparación con la aterosclerosis o el cardioembolismo. Sin embargo, llama la atención que, debido a las diferencias en su mecanismo fisiopatológico y anatómico, los síntomas clínicos son más variados, incluyendo la presencia de crisis epilépticas como una manifestación inicial del cuadro clínico. Se ha intentado relacionar estos patrones clínicos con la obstrucción de partes específicas del sistema venoso, pero la constancia de estos patrones no puede garantizarse debido a la amplia variabilidad en la conformación del sistema venoso de cada individuo.

Además, en general, los pacientes con trombosis venosa cerebral suelen tener un buen pronóstico. Según el estudio VENOST, el 78.4% de los pacientes experimentaron una recuperación favorable (mRS 0-1) [26]. Parte de esta discapacidad se debe al desarrollo posterior de crisis epilépticas en los pacientes, que requieren tratamientos prolongados o permanentes con medicamentos antiepilépticos. Estudios previos han informado que hasta el 10-11.6% de los pacientes desarrollan epilepsia, identificando como factores de riesgo más importantes la presencia de hemorragias parenquimatosas y crisis epilépticas sintomáticas agudas. Esto contrasta con lo observado en nuestra práctica clínica en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se observa una mayor proporción de pacientes con epilepsia como secuela después de un episodio de trombosis venosa cerebral (70% contra el 11% reportado en los estudios comentados). Es relevante en la atención clínica, ya que estos pacientes requieren tratamiento a largo plazo con medicamentos antiepilépticos, lo que implica un aumento en los costos de atención y una mayor exposición al riesgo de efectos secundarios asociados con estos medicamentos.

Otros factores identificados en estudios con poblaciones más pequeñas incluyen la presencia de trombofilia primaria, lesiones supratentoriales y la afectación del seno sigmoideo.

En este estudio se incluyeron 40 pacientes con el diagnóstico confirmado de trombosis venosa cerebral mediante estudios de neuroimagen, 28 (70%), cumplieron con los criterios de la ILAE para epilepsia en valoraciones realizadas a su egreso, mientras de 12 pacientes (30%), no desarrollaron epilepsia durante su seguimiento. El diagnóstico de TVC se corroboró con venorresonancia magnética, venotomografía o angiografía por substracción digital. Se realizó un análisis de frecuencias para describir las características de la población, antecedentes médicos, datos de presentación, resultados de los estudios de imagen y secuelas en los pacientes. Se emplearon medidas de tendencia central, como la media y la mediana, para describir estas variables. Luego, se dividieron a los pacientes en dos grupos: aquellos sin crisis tardías y aquellos con crisis tardías que cumplían la definición de epilepsia. Se calculó la razón de momios (odds ratio) para cada variable con el objetivo de determinar qué factores de riesgo se asociaron al desarrollo de epilepsia en los pacientes.

En cuanto a las características demográficas, la edad promedio de los pacientes fue de 39.5 años, y predominaron las mujeres (72.5%). Respecto a los antecedentes médicos, destacaron la diabetes mellitus tipo 2 (20%), episodios previos de trombosis venosa profunda (17.5%), tabaquismo (35%), uso de anticonceptivos orales (20%) y antecedentes de embarazo o puerperio (10% cada uno). Estos factores son congruentes con la literatura, que describe la trombosis venosa cerebral como una enfermedad característica de pacientes jóvenes en comparación con otras causas de enfermedad vascular cerebral, con predominio en mujeres y asociación con factores de riesgo específicos como el embarazo, el puerperio y el uso de anticonceptivos hormonales, todos relacionados con efectos procoagulantes. Sin embargo, al analizar el riesgo de desarrollo de epilepsia, no se encontró una relación estadísticamente significativa con ninguno de estos factores, excepto para la relación con el embarazo. Las pacientes con trombosis venosa

cerebral que estaban embarazadas al momento del episodio tuvieron una razón de momios de 0.16 ($p=0.03$), lo que se traduce en una reducción del riesgo del 84% en comparación con el grupo de referencia. Esto es algo no reportado previamente en la literatura a nivel mundial y que puede traducir la presencia de factores particulares en las pacientes embarazadas que provocan cuadros de menor severidad o menor daño cortical, lo que podría traducirse a un menor riesgo de presentar crisis, aunque se requieren más estudios para confirmar este hallazgo.

Se evaluaron los síntomas de presentación para determinar su asociación con el desarrollo posterior de epilepsia, y se encontró una relación entre la presencia de crisis tempranas (menos de 7 días después del inicio del episodio) y una razón de momios de 4.22 (IC 95% 1.0017 - 17.7962, $p<0.05$), lo que concuerda con hallazgos previos. No obstante, se observó que la presencia de cefalea se asoció con una razón de momios de 16.6 (IC 95% 3.0584 - 90.8249, $p<0.05$), lo cual no había sido reportado en estudios anteriores.

En cuanto a las características de las imágenes, los senos más afectados fueron el seno sagital superior (62.5%) y el seno transversal (57.5%), a menudo afectados simultáneamente. La lesión cerebral acompañante más común fue el infarto venoso (77.5%), seguido de la hemorragia intracraneal (22.5%) y el edema aislado (2.5%). Al analizar el riesgo de epilepsia, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la afectación de un seno en particular o la presencia de una lesión asociada específica. No obstante, la presencia de una hemorragia intraparenquimatosa mostró una tendencia significativa hacia el desarrollo de epilepsia. Dado que uno de los valores era "0", no fue posible obtener una razón de momios confiable, por lo que se realizó una tabla de contingencia (tabla 4) para aplicar el test exacto de Fisher, obteniéndose un valor de $p= 0.0051$, lo que implica una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hemorragia intraparenquimatosa y el desarrollo de epilepsia.

Tabla 4. Hemorragia intraparenquimatosa asociada a epilepsia				
	Con epilepsia	Sin epilepsia	Total	p*
Con HIP	9	10	19	0.0051
Sin HIP	0	12	12	
Total	9	22	31	
*Test de Fisher				

En cuanto a la distribución etiológica, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como idiopáticos (62.5%), y el resto se distribuyó entre diferentes trastornos hematológicos, sin diferencias estadísticamente significativas. La etiología no se asoció al desarrollo de epilepsia.

Con relación a las secuelas, definidas como un Rankin modificado de 1 o más, se observó que su presencia se asoció con la aparición de crisis epilépticas, con un OR de 8.4 (IC 95% 1.7-40). De igual manera, los pacientes con secuelas motoras o sensitivas presentaron un riesgo aumentado de crisis epilépticas, con un OR de 21.77 (IC 95% 1.17-403, $p=0.03$).

Entre los pacientes que desarrollaron epilepsia, la mayoría presentó crisis focales a bilaterales con actividad tónico-clónica (32.14%), seguidas de crisis focales motoras (32.14%) y crisis generalizadas (17.85%).

CONCLUSIONES

El propósito de este estudio es presentar un análisis exhaustivo de las características sociodemográficas de los pacientes que recibieron el diagnóstico de trombosis venosa cerebral (TVC) durante un período continuo de seis años, abarcando desde el año 2017 hasta el 2023. Los resultados de nuestra investigación armonizan en gran medida con los hallazgos internacionales previamente documentados en la literatura científica. En nuestra muestra, observamos un grupo de pacientes relativamente jóvenes, mayoritariamente compuesto por mujeres. También identificamos la presencia de factores de riesgo que han sido asociados a la TVC, tales como el embarazo, el puerperio y el uso de anticonceptivos orales. Además del ya conocido incremento asociado al hábito tabáquico. Sin embargo, una de las diferencias más llamativas, fue que una proporción mucho mayor de pacientes con TVC terminan desarrollando epilepsia al valorarlos durante su seguimiento en consulta externa. Esto no presenta una justificación clara, por lo que se realizó un análisis de cada variable para determinar si existen factores no identificados en estudios previos que aumenten el riesgo de desarrollar epilepsia.

Un análisis más detenido de las variables demográficas y clínicas reveló que la presencia de crisis sintomáticas agudas y de cefalea se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia como consecuencia de la TVC. Asimismo, se observó que aquellos pacientes que experimentaron déficits sensitivos y motores, así como la aparición de secuelas en general, presentaron un incremento en el riesgo de epilepsia. Estos resultados sugieren una posible correlación entre la gravedad del daño cerebral y el posterior desarrollo de epilepsia en este grupo de pacientes.

En relación con la localización de la TVC en el sistema venoso cerebral, los senos venosos más afectados fueron el seno sagital superior (SSS) y el seno transversal (ST), lo cual coincide con los patrones descritos en la literatura científica internacional. Es importante mencionar que, a pesar de estos hallazgos significativos, al examinar los datos provenientes de los estudios de imagen, **no pudimos establecer una asociación estadísticamente relevante entre la**

afectación de un seno venoso específico y el riesgo de epilepsia. Sin embargo, resulta relevante destacar que la presencia de **hemorragia intraparenquimatosa demostró una relación significativa**, validada mediante el test de Fisher, con el posterior desarrollo de epilepsia, reforzando así la importancia de este factor en la evolución clínica de los pacientes con TVC.

En resumen, este estudio aporta valiosa información sobre la trombosis venosa cerebral en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Además, identifica factores de riesgo relacionados con el desarrollo de epilepsia y presenta hallazgos clínicos y radiológicos significativos en esta población. Aunque nuestros resultados están en concordancia con lo observado en la literatura científica internacional, es esencial subrayar que todavía queda por esclarecer la razón detrás del aumento en la frecuencia de casos de epilepsia en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
4. Guekht A, Brodie M, Secco M, Li S, Volkens N, Wiebe S. The road to a World Health Organization global action plan on epilepsy and other neurological disorders. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1057-1063.
5. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr;105:106949.
6. Alva-Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejón O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, Morán-Mariños C, Farroñay C, Pacheco-Mendoza J, Metcalf T, Burneo JG, Pacheco-Barrios K. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. 2021 Apr;62(4):984-996.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.

8. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abraira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, Bentes C, Zelano J, Koepp MJ. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021 Apr;38(4):285-299.
9. Pitkänen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):231-41.
10. Becker AJ. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Feb;44(1):112-129.
11. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 1969 Nov;25(3):295-330.
12. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):185-197.
13. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):446-56.
14. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):689-701.
15. Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Feb;22 (1):38-50.
16. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2022 Apr 5;327(13):1269-1281.
17. Yoo JY, Panov F. Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Apr;25(2):362-380.
18. Engel J Jr. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Mar;17(1):S12-S17.
19. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):59-64.
20. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:4-15.
21. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of

- 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):1848-1857.
22. Ferro JM, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004 Mar;35(3):664-70.
23. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol.* 2020 Oct;20(5):356-367.
24. Alimohammadi A, Kim DJ, Field TS. Updates in Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Jan;24(1):43-50.
25. Sadik JC, Jianu DC, Sadik R, Purcell Y, Novaes N, Saragoussi E, Obadia M, Lecler A, Savatovsky J. Imaging of Cerebral Venous Thrombosis. *Life (Basel).* 2022 Aug 10;12(8): 1215.
26. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. results of the VENOPORT study. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(4):272-8.
27. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group [Venoport]. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):78-83.
28. Davoudi, V., & Saadatnia, M. (2014). Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure*, 23(2), 135-139.
29. Mehvari Habibabadi J, Saadatnia M, Tabrizi N. Seizure in cerebral venous and sinus thrombosis. *Epilepsia Open.* 2018 Jun 8;3(3):316-322.
30. Ferro, J. M., Bousser, M. G., Canhão, P., Coutinho, J. M., Crassard, I., Dentali, F., ... & European Stroke Organization. (2017). European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology. *European stroke journal*, 2(3), 195-221.

31. van Kammen, M. S., Lindgren, E., Silvis, S. M., Hiltunen, S., Heldner, M. R., Serrano, F., & Coutinho, J. M. (2020). Late seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology*, 95(12), e1716-e1723.
32. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, Torres-Anguiano C, González-Padilla C, Arauz A, León-Jiménez C, Murillo-Bonilla LM, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementería F, Cantú-Brito C; RENAMEVASC investigators. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Jul;21(5):395-400.
33. Bousser, M. G., & Ferro, J. M. (2007). Cerebral venous thrombosis: an update. *The Lancet Neurology*, 6(2), 162-170.

ANEXOS

ANEXO 1: Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

 **GOBIERNO DE MÉXICO** 

Fecha: 26 de abril del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del **Hospital de Especialidad del CMN Siglo XXI** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA EN SUJETOS CON TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre y número de seguridad social
- b) Edad
- c) Sexo
- d) Comorbilidades
- e) Fecha de inicio de los síntomas
- f) Cuadro clínico y estudios de gabinete
- g) Fecha de ingreso
- h) Fecha de diagnóstico
- i) Esquemas de tratamiento

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer maluso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA EN SUJETOS CON TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO**

 **2022 Flores**
Año de Magón



GOBIERNO DE
MÉXICO



MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI cuyo propósito es producto para la realización de tesis. Estando en conocimiento de que en

caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez

Categoría contractual:

Médico Adscrito al Servicio de Neurología H.E. C.M.N. Siglo XXI. IMSS

Investigador(a) Responsable



ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
DATOS GENERALES			
Nombre del paciente			
Número de seguridad social			
Género (marcar con una X)	Hombre	Mujer	
Edad			
Comorbilidades (marcar con una X)	DM2	HAS	Enf. Reuma
	Enf. Hemato	Enf. oncológicas	SARS COV2
CUADRO CLÍNICO			
Fecha de inicio de los síntomas			
Fecha de ingreso			
Fecha de diagnóstico de trombosis venosa cerebral			
LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES			
Estructura vascular afectada (seno o vena ocluida) (marcar con una X)	S. sagital	S. transverso	S. sigmoideo
	S. venoso profundo	Venas corticales	Seno cavernoso
			2 ó más senos afectados
Localización de las lesiones			
MANEJO AVANZADO DE LA VÍA AÉREA			
El paciente requirió manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica invasiva (marcar con una X)	SÍ		NO
CRISIS EPILÉPTICAS			
Presentó crisis epilépticas (marcar con una X)	SÍ		NO
Fecha de inicio de las crisis epilépticas			
Tipo de crisis presentadas (marcar con una X)	Generalizadas con actividad motora		Generalizadas sin actividad motora
	Focales con actividad motora		Focales sin actividad motora