



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
Manuel Velasco Suarez

MONOTERAPIA CON BENZODIACEPINAS CONTRA COMBINACIÓN DE
BENZODIACEPINAS Y FÁRMACO ANTICRISIS PARA EL TRATAMIENTO DE
CLÚSTER DE CRISIS EPILÉPTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUROLOGÍA

PRESENTA:

JUAN JOSÉ DÍAZ VINTIMILLA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS

DRA. LAURA ELENA HERNÁNDEZ VANEGAS





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

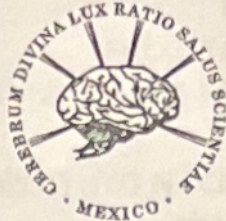
DERECHOS RESERVADOS ©

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.

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2024



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. LAURA ELENA HERNÁNDEZ VANEGAS
TUTORA DE TESIS

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

COAUTORES

"El talento gana partidos, pero el trabajo en equipo y la inteligencia ganan campeonatos."

– Michael Jordan

Daniel Arturo Martínez Piña- Neurología/ Alta especialidad en Nervio y Músculo. Escritura de protocolo, recolección de datos, análisis estadístico, análisis de resultados.

Lorena Belén Yépez Rodríguez. Residente de Psiquiatría. Recolección de datos,

Ángel Uriel Jiménez Jiménez. MPSS de servicio social (2024-2025)- departamento de investigación- llenado de base de datos

José Manuel González Martínez- MPSS de servicio social (2023-2024)- departamento de investigación- llenado de base de datos

Carlos Yoel Castillo Valencia- MPSS de servicio social (2022-2023)- Apoyo en la elaboración del protocolo, elaboración de base y depuración de las bases de urgencias

Daniel Eduardo Aguilera Callejas- MPSS de servicio social (2022-2023)- Apoyo en la elaboración del protocolo, elaboración de base y depuración de las bases de urgencias

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas involucradas en la realización de este trabajo de investigación, en especial a la Dra. Laura Hernández por habernos motivado en la generación de nuevo conocimiento en esta área tan importante de la neurología como es la epilepsia.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, por haberme abierto las puertas y permitirme formarme como neurólogo durante estos tres años.

Por último, a mi apoyo incondicional en la vida, mis padres, en especial a mi papá, el Dr. Fabián Díaz Heredia quien ha sido mi mentor y maestro desde mis primeros pasos en medicina hasta este gran sueño que compartimos: la neurología.

CONTENIDO

1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA	5
2. MARCO TEÓRICO	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4. HIPÓTESIS	13
a. Hipótesis de trabajo.....	13
b. Hipótesis estadística	13
I. Hipótesis nula	13
II. Hipótesis Alternativa	13
5. OBJETIVOS	13
a. Objetivo principal	13
b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales)	14
6. JUSTIFICACIÓN	14
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	15
a. Población de estudio	15
b. Criterios de selección.....	15
I. Población blanco	15
II. Población elegible.....	15
III. Población de estudio	15
IV. Método de muestreo.....	15
V. Tamaño de muestra.....	15
VI. Número total de sujeto	16
VII. Tamaño de efecto.....	16
VIII. Nivel de confianza	16
IX. Poder estadístico	16
c. Criterios de selección.....	16
I. Inclusión.....	16
II. Exclusión	16

III. Eliminación	17
8. VARIABLES	17
9. PLAN ESTADÍSTICO.....	28
a. Descriptivo.....	28
b. Analítico (inferencial)	28
c. Paquetería utilizada.....	29
10. METODOLOGÍA.....	29
a. Recursos humanos.....	30
b. Recursos materiales.....	30
c. Procedimiento de obtención consentimiento informado.....	30
d. Intervención propuesta	30
e. Métodos e instrumentos de recolección de datos.....	30
f. Manejo y procesamiento de datos.....	30
g. Seguridad y reporte de eventos adversos.....	30
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	31
12. CONSIDERACIONES FINANCIERAS	32
13. RESULTADOS	33
14. DISCUSIÓN	38
15. CONCLUSIÓN	44
16. LIMITACIONES.....	44
17. REFERENCIAS	45

1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

Título	Monoterapia con benzodiacepinas contra combinación de benzodiacepinas y fármaco anticrisis para el tratamiento de clúster de crisis epiléptica en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Metodología	longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico.
Duración	Junio 2022- junio 2024.
Centro(s) participantes	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suarez”.
Riesgo de la investigación	No existe riesgo.
Objetivo primario	Determinar cuál es el mejor tratamiento en clúster para prevenir recurrencia de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía: la monoterapia con benzodiacepinas o la combinación de benzodiacepinas con un fármaco anticrisis.
Objetivo secundario	Describir los factores demográficos asociados en clúster de crisis epiléptica en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Conocer los factores de riesgo de clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Determinar las causas de clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

	Comparar la eficacia de fármacos anticrisis en clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Tamaño de muestra	No probabilística, incidental de elección razonada.
Criterios de inclusión principales	Pacientes con epilepsia. Pacientes mayores de 18 años con clúster de crisis. Pacientes con expediente electrónico claro y completo respecto a los medicamentos y dosis empleadas.
Criterios de exclusión principales	Pacientes con estado epiléptico, sin previo tener clúster de crisis. Pacientes que no se puedan contactar o no queden claro los datos en el expediente.
Intervención	No hay intervención.
Métodos estadísticos	El análisis estadístico se realizó con los programas Excel y Jamovi. La estadística descriptiva para las variables categóricas con frecuencia y porcentajes; y las continuas con medidas de tendencia central (media o mediana según las pruebas de normalidad) y de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartiles). En estadística inferencial se determinó distribución normal por prueba Shapiro-Wilk para determinar el tipo de prueba paramétrica o no paramétrica. Para el análisis univariado para la comparación de las variables categóricas se realizó Chi cuadrado o Exacta de Fisher según sea el caso necesario y para las variables cuantitativas se realizó T de

	Student o U de Mann-Withney. Se realizó cálculo de OR e IC 95% para identificar FR para riesgos de recaídas a clúster. Para el análisis multivariado se realizó por medio de Kruskal-Wallis. El objetivo principal se determinó con estimación de Kaplan-Meier.
Palabras clave	Clúster de crisis epiléptica. Fármaco anticrisis. Benzodiacepinas. Epilepsia.

2. MARCO TEÓRICO

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica no transmisible que afecta a 70 millones de personas en todo el mundo. (1) Se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas no provocadas recurrentes. (2) Las crisis epilépticas son episodios breves, de aparición súbita de signos y síntomas transitorios que se deben a una actividad neuronal anormal hypersincrónica en una población de neuronas corticales. (3) En México se estima una prevalencia de entre 10.8 a 20 casos por cada mil habitantes, es decir, el 1.08-2% de la población total. (4)

Las personas con epilepsia pueden presentar episodios de crisis epilépticas que ocurren sucesivamente con breves periodos postictales. A este fenómeno se le conoce como clúster de crisis (CC), crisis en acúmulos o crisis repetitivas agudas. La definición de CC continúa siendo debatida y es poco clara, sin ser universalmente aceptada, por lo que se desconoce la prevalencia real y no se ha elaborado un plan terapéutico adecuado. (5) El CC se encuentra en los límites entre una crisis y un estado epiléptico (6), por lo que el concepto debe abarcar la probabilidad de la recurrencia o de evolucionar a un estado epiléptico (7), y englobar presentaciones atípicas y diversos desencadenantes (ej. Crisis catameniales). (6,7)

Basado en distintos hallazgos, se define como CC a la presencia 3 o más crisis en un periodo de 24 horas (teniendo un periodo interictal igual o menor de 8 horas). Se tienen otras definiciones clínicas que se han empleado en estudios: 2 o más crisis en máximo 6 horas, 2 o más crisis en 24 horas, 2 a 4 crisis en 48 horas o menos o 2 crisis generalizadas tónico clónicas o 3 crisis focales con consciencia alterada en 4 horas. También se ha tratado de proponer definiciones estadísticas: 3 veces la basal en 24 horas o 3 a 4 veces la basal por un periodo de 3 días. (8)

La falta de una definición aceptada de CC dificulta la estimación de la prevalencia debido a que varía dependiendo de la definición operacional que se utilice y en la población de estudio. La prevalencia reportada en diversos estudios varía desde 13% hasta 76% en el

ámbito extrahospitalario y de 18% a 61% en el intrahospitalario. (9) Un punto importante a tomar en cuenta es la población de estudio dado que en la mayoría de las ocasiones se realiza el estudio es un centro hospitalario de tercer nivel, cuya prevalencia de pacientes epilepsia refractaria a tratamiento es mayor. (10)

En algunos pacientes con epilepsia existe mayor riesgo de presentar clúster de crisis. El factor de riesgo más importante es la farmacorresistencia, ya sea por tener una alta frecuencia de crisis o por falta de control de crisis. Otros factores donde se encuentra una correlación son: displasia cortical, epilepsia postraumática, epilepsia multifocal, epilepsia extratemporal (especialmente la epilepsia del lóbulo frontal), antecedente de infección de sistema nervioso central, estado epiléptico, antecedente de clúster de crisis, antecedente familiar de clúster de crisis. (11)

Es importante determinar el tratamiento ideal del clúster de crisis epiléptica el cual debe tener las siguientes características (12): Eficaz contra la variedad de tipos de crisis; Absorción e inicio de acción rápido y biodisponibilidad constante entre pacientes; Fácil preparación y administración por cualquier persona (incluido el paciente en los intervalos en los que no se altera la conciencia); Duración sostenida de acción; pocos o mínimos efectos secundarios.

Sin embargo, es complicado cumplir los puntos anteriores con los tratamientos que utilizamos actualmente, pero es posible al realizar la combinación de medicamentos como primera línea obtener eficacia en cualquier tipo de epilepsia, rápida absorción, acción y biodisponibilidad cerebral con la duración sostenida de acción para disminuir la progresión y recurrencia del paciente.

El tratamiento está enfocado en el cese rápido de las crisis epilépticas para disminuir la progresión a un estado epiléptico. (13,14) En la actualidad los tratamientos estándar son las benzodiacepinas, con un enfoque de uso domiciliario, de las cuales existen múltiples presentaciones a nivel mundial: midazolam intranasal, diazepam intranasal, diazepam rectal, midazolam oral, diazepam oral, alprazolam intrapulmonar, diazepam inyector-

automático y midazolam intramuscular. (14) Cada una de las presentaciones tiene ventajas y desventajas, por otro lado, no todas las presentaciones se encuentran en todos los países, al no estar aceptadas por las diferentes directrices en cada uno, en el caso de México las presentaciones están limitadas a la vía oral e intramuscular. La presentación con mayor estudio es el gel de diazepam rectal con beneficio de no necesitar la cooperación del paciente, pero también como desventaja el miedo y la vergüenza, mostrando una gran eficacia y seguridad contra el placebo con $p < 0.001$ en un periodo de 12 horas. (15,16) Mientras que la presentación más actual es la vía nasal en aerosol aprobada por la Administración de drogas y alimentos de los Estado Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) por lo publicado en los ensayos clínicos de ARTEMIS 1 y 2, obteniendo un éxito del midazolam intranasal contra el placebo de 53.7% contra 34.4% $p = 0.01$, en este análisis, 50 pacientes (37,3 %) en el grupo de midazolam intranasal y 31 (46,3 %) en el grupo de placebo experimentaron una próxima crisis epiléptica dentro de las 24 horas posteriores a la administración del fármaco con medición de la recurrencia en los primeros 30 minutos con $p = 0.01$, sin efectos adversos graves como depresión respiratoria central aguda; con recuperación de la funcionalidad inicial completa en 30 minutos, el 30% y 50% en 1 hora y satisfacción buena con el tratamiento. (17,18)

Es importante determinar otro tipo de tratamientos que tengan mejor eficacia disminuyendo la recurrencia y mejorando el control de las crisis epilépticas independiente de la causa del CC, se han realizado pocos estudios con fármacos anticrisis solos o en combinación con benzodiacepinas. En Bélgica desde la fase I se demostró que levetiracetam era un fármaco seguro desde el aspecto de dosis, poca interacción con otros fármacos y efectos adversos a la administración intravenosa, por ello es de los medicamentos más utilizados en combinación con benzodiacepinas para el tratamiento. (19). En un estudio retrospectivo en Tailandia en niños y adolescentes se estudió la eficacia de levetiracetam a 20mg/kg para el cese de la crisis, con un número total de 34 episodios de clúster, sin embargo, al reporte de los resultados concluyen un cese de crisis en el 59.6% incluyendo clúster de crisis y estado epiléptico, así que se puede deducir que la eficacia es buena, pero desconocemos en el clúster en específico la mejoría, no se reportaron efectos adversos

graves. (20) Otros estudios realizados han presentado un enfoque más en niños que en adultos, es poco comparable por el grupo de edad y las etiologías de epilepsia, sin embargo, se ha determinado una eficacia de levetiracetam de un 62 a 78 % con recurrencia en promedio, hasta de 8 meses posterior al tratamiento. (21) Gujjar y col. realizaron un estudio comparativo de levetiracetam (30 mg/kg) frente a la fenitoína para el tratamiento de clúster de crisis y estado epiléptico, siendo el levetiracetam efectivo en el 82% y fenitoína en el 73.3%, mientras en el clúster de crisis 81.6% y 80% respectivamente, se demuestra que se puede utilizar con buena eficacia por sí solos o juntos para el control de crisis hasta un 92% y el 96% respectivamente sin necesidad de uso de las benzodiacepinas, con efectos adversos de hipotensión (en 2 paciente en fenitoína) y agitación transitoria (en 2 pacientes con levetiracetam). (22)

Se han realizado aproximadamente 3 estudios con el uso de lacosamida para el tratamiento de clúster de crisis con resultados similares al último encontrado en el 2021, en Israel se utilizó lacosamida con diferentes dosis de 100 a 300 mg, a mayor dosis, se obtuvo una tasa de respuesta de 89% con solo efectos adversos de somnolencia y mareos. (23)

Otro fármaco utilizado es el Valproato de magnesio o ácido valproico, con muy poca evidencia, encontramos pocos artículos al respecto, en Italia se utilizó Valproato de magnesio de forma intravenosa a dosis de 25 mg/kg, con buena respuesta para mitigar el estado epiléptico, y solo se hace descripción de 2 casos de clúster de crisis con buena respuesta, pero no hay más datos al respecto. (24) Mientras en Rumania se utilizó ácido valproico a la misma dosis posterior al uso de benzodiacepinas con buena respuesta de hasta un 85%, pero con la misma limitante del estudio anterior el enfoque principal fue estado epiléptico. (25)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una de las enfermedades más prevalente de la neurología a nivel mundial, tan solo en nuestro país el 2% de la población cuenta con el diagnóstico. Parte de las complicaciones de la epilepsia es el clúster de crisis epilépticas que pueden evolucionar a un estado epiléptico, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Su frecuencia es mayor en los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento.

La prevalencia del CC se encuentra entre el 20 al 70%, que depende de la amplia variedad de definiciones que existen. Actualmente no existe un tratamiento específico, los consensos de expertos recomiendan que el tratamiento ideal es abortar las crisis con benzodiacepina, sin embargo, este tratamiento tiene una alta tasa de recurrencia o evolución hacia estado epiléptico; Lo que nos replantea si realmente es el mejor tratamiento, además de que puede presentar complicaciones, como la depresión respiratoria.

Por otro lado, el uso de los fármacos anticrisis (FAC) son siempre de segunda línea, sin embargo, a partir de aquí surgen las interrogantes de solo emplear benzodiacepinas, agregar la impregnación de un FAC, o solo la impregnación del FAC, para disminuir las complicaciones, efectos adversos y la posibilidad de un nuevo clúster de crisis y con ello la mortalidad y morbilidad. (26)

En urgencias de nuestro instituto el tratamiento es similar al estado epiléptico utilizando primera y segunda línea terapéutica, por lo que consideramos que tenemos la oportunidad de determinar cuál es la mejor medida terapéutica en el clúster de crisis.

Pregunta de investigación-

¿Cuál tratamiento resulta en remisión de las crisis en pacientes con epilepsia que acuden a urgencias con clúster de crisis epilépticas: fármacos antiepilépticos, benzodiacepinas o la combinación de ambos?

4. HIPÓTESIS

a. Hipótesis de trabajo

La combinación de benzodiacepinas con un fármaco anticrisis es mejor tratamiento para el clúster para prevenir recurrencia de crisis epilépticas que la monoterapia con benzodiacepinas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

b. Hipótesis estadística

I. Nula

La administración en combinación de benzodiacepinas con un fármaco anticrisis no es mejor tratamiento que la monoterapia con benzodiacepinas para el clúster para prevenir recurrencia de crisis epilépticas en el servicio de urgencias.

II. Alterna

La combinación de benzodiacepinas con un fármaco anticrisis es mejor tratamiento para el clúster para prevenir recurrencia de crisis epilépticas que la monoterapia con benzodiacepinas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo principal

Determinar cuál es el mejor tratamiento en clúster para prevenir recurrencia de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía: la monoterapia con benzodiacepinas o la combinación de benzodiacepinas con un fármaco anticrisis.

b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

- Describir los factores demográficos asociados en clúster de crisis epiléptica en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Conocer los factores de riesgo para recaída a crisis epilépticas después del tratamiento de clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Determinar las causas de clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Comparar la eficacia de fármacos anticrisis en clúster de crisis epilépticas en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

6. JUSTIFICACIÓN

Nuestro país tiene una prevalencia de epilepsia del 1 al 2%, de los cuales se estima que el 30% tienen epilepsia refractaria. Nos encontramos en un centro de concentración de pacientes neurológicos y contamos con un área de urgencias para el tratamiento del descontrol de la epilepsia. Los pacientes atendidos en el INNN pueden ser candidatos a 2 tipos de tratamientos, el uso de benzodiacepinas y un fármaco anticrisis, o la benzodiacepina sola, sin embargo, a pesar de nuestra experiencia, no tenemos un registro estadístico de cuál es el tratamiento que previene la recurrencia de las crisis.

Por ello es importante determinar cuál es el mejor tratamiento que determine mejor la recurrencia para prevenir el descontrol de crisis epiléptica, mejorar la calidad de vida, disminuir la morbilidad y mortalidad, y disminuir los costos por paciente. Se abrirá línea de investigación en el INNN con la base de datos que se obtendrá donde se podrán evaluar múltiples preguntas de investigación.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrospectiva, observacional y analítica.

a. Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes con epilepsia que presenten descontrol de crisis epilépticas en clúster.

II. Población elegible:

Pacientes atendidos en urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez con clúster de crisis. En un periodo de 2 años. 2017-2018.

III. Población de estudio

Pacientes tratados en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, con diagnóstico de clúster de crisis epiléptica en base a la definición operacional, entre enero 2017- diciembre 2018.

IV. Método de muestreo

No probabilística, incidental de elección razonada.

V. Tamaño de muestra

Muestra universal por diseño, según disponibilidad de casos. La muestra incluye dos poblaciones: pacientes con tratamiento con fármacos anticrisis y benzodiacepinas y pacientes con otros tratamientos. Para determinar el tamaño de la muestra adecuado para este estudio, se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, teniendo en cuenta un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%. Así, se determinó que el tamaño de la muestra adecuado es de 303 individuos en total, distribuidos equitativamente entre las dos

poblaciones. Este tamaño de muestra asegura que los resultados del estudio tengan un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, proporcionando una representación precisa y confiable de la población de interés

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

150

VII. Tamaño de efecto

80%

VIII. Nivel de confianza

Por convención fijada en 95% (alfa de 0.05).

IX. Poder estadístico

Fórmula de cálculo de muestra que pide 303 pacientes NC 95%, poder estadístico de 0.8, obteniendo una muestra de 315 pacientes por grupo, para una prueba de 2 colas con comparación medias.

b. Criterios de selección

I. Inclusión.

Pacientes con epilepsia.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de clúster de crisis.

Pacientes con expediente electrónico claro y completo respecto a los medicamentos y dosis empleadas.

II. Exclusión.

Pacientes con estado epiléptico, sin previo tener clúster de crisis.

Pacientes que no queden claros los datos en el expediente.

Pacientes con descontrol de crisis no epilépticas

III. Eliminación.

Pacientes con expediente incompleto a criterio de los investigadores

8. Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Recurrencia de crisis epiléptica	Primera crisis epiléptica posterior al tratamiento utilizado.	Presencia o ausencia de crisis epiléptica posterior al tratamiento utilizado.	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Tiempo Recurrencia de crisis epiléptica	Primera crisis epiléptica posterior al tratamiento utilizado.	Tiempo para la primera crisis epiléptica posterior al tratamiento utilizado.	Cuantitativa discreta	Historia clínica, medido en minutos
Principales variables independientes, covariables y confusoras				

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como femenino o masculino	Femenino: propio de la mujer Masculino: propio del hombre	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta su ingreso a urgencias.	Cuantitativa continua	Historia clínica, medido en años
Escolaridad	Grado escolar máximo aprobado por el paciente	Grado escolar máximo aprobado por el paciente- Primaria, secundaria, preparatoria/bachillerato, profesional, posgrado.	Cualitativa ordinal	Historia clínica

Ocupación	Tipo de trabajo que desempeña y que le genera recursos económicos	Tipo de trabajo que realiza el paciente- Empleado, hogar, pensionado, desempleado, empleado no remunerado	Cualitativa nominal	Historia clínica
Estado civil.	Situación de convivencia reconocida de las personas en el momento en que se realiza la recogida de información	Soltero, casado, separación en proceso judicial, viudo, concubinato o divorciado	Cualitativa nominal	Historia clínica
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además del trastorno o enfermedad primaria.	Supervivencia estimada a 10 años	Cuantitativa continua	Índice de Comorbilidad de Charlson

Índice de masa corporal.	Parámetro para medir el sobrepeso y la obesidad determinado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2)	Por debajo del peso normal ($<18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$), peso normal ($18.5 \text{ y } <25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($\geq 18.5 \text{ y } <30 \text{ kg}/\text{m}^2$), obesidad I ($\geq 30 \text{ y } <35 \text{ kg}/\text{m}^2$), obesidad II ($\geq 35 \text{ y } <40 \text{ kg}/\text{m}^2$) y obesidad III ($\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$)	Cuantitativa continua	Historia clínica, Medido en kg/m^2
Forma de presentación del clúster	Presencia de ≥ 3 crisis en un periodo de 24 h (con periodo interictal $\leq 8 \text{ h}$).	Número de crisis en 24 horas, previo al ingreso al servicio de urgencias	Cuantitativa Discreta	Historia Clínica

Tipo de epilepsia	Enfermedad	Basado en el tipo	Cualitativa	Historia clínica
	cerebral definida por cualquiera de las siguientes circunstancias: 1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación 2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis en los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas	de crisis por los resultados de la historia clínica del paciente y estudios paraclínicos: generalizado, focal, crisis generalizadas y focales, y de inicio desconocido	nominal	

	3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia			
Edad del diagnóstico	Número de años que tiene el paciente desde que nace hasta el momento de la primera crisis no provocada	Número de años reportados por el paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Historia clínica, medido en años.
Tiempo de epilepsia	Número de años transcurridos desde el momento del diagnóstico a su ingreso a urgencias	Número de años reportados por el paciente desde su diagnóstico	Cuantitativa continua	Historia clínica, medido en años.

Causa de la Epilepsia	Etiología de la epilepsia	Definido por los estudios e historia clínica del paciente Genética Estructural Metabólica Inmune Infecciosa Desconocida	Cualitativa nominal	Historia clínica
Número de crisis en los últimos 6 meses	Cantidad de crisis presentadas en los últimos 6 meses	Promedio de las crisis reportadas por el paciente en los últimos 6 meses	Cuantitativa discreta	Historia clínica
Medicamentos habituales	Formulación con uno o más principios activos e ingredientes inactivos, para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar síntomas de una enfermedad o afección	Medicamentos prescritos al paciente distintos a los fármacos anticrisis	Cuantitativa discreta	Historia clínica

Adherencia al tratamiento	Medida en que la conducta de una persona al tomar medicamentos, seguir una dieta y/o realizar cambios en su estilo de vida, corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica	Adherente o no adherente al tratamiento	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Cambio reciente de fármacos	Sustitución o ajuste en la dosis o número o de fármacos prescritos al paciente	Modificación reciente del esquema de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Fármaco anticrisis	Sustancia destinada a prevenir o reducir la frecuencia y severidad de crisis epilépticas	Fármaco específico utilizado para controlar crisis epilépticas en urgencias.	Cualitativa Nominal	Historia clínica.

Benzodiacepina	Fármaco que reduce la excitación neuronal y tiene efecto antiepiléptico, ansiolítico, hipnótico y relajante muscular.	Fármaco psicotrópico utilizado para controlar crisis epilépticas en urgencias.	Cualitativa Nominal	Historia clínica
Dosis de fármaco anticrisis	Dosis administrada en el paciente en urgencias	Dosis de fármaco anticrisis en miligramos administrada por kilogramo de peso del paciente	Cuantitativa Discreta	Historia clínica, medido en mg/kg de peso
Vía de administración de fármaco anticrisis	Forma en la que ingresa el medicamento al organismo	Vía oral, vía rectal, vía intramuscular, vía intravenosa	Cualitativa nominal	Historia clínica
Dosis de benzodiacepina	Dosis de benzodiacepina utilizada en urgencias para el control de las crisis epilépticas	Dosis de benzodiacepina en miligramos administrada por kilogramo de	Cuantitativa Discreta	Historia clínica, medido en mg/kg de peso

		peso del paciente		
Vía de administración de la benzodiacepina	Manera en la que ingresa el medicamento al organismo	Vía oral, vía rectal, vía intramuscular, vía intravenosa	Cualitativa nominal	Historia clínica
Tipo de clúster de crisis epiléptica.	Clasificación operacional descrita por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en el 2017.	Basado en la historia clínica del paciente - focal, generalizada, desconocida	Cualitativa Nominal	Historia clínica
Causa de clúster de crisis.	Etiología identificada y confirmada como desencadenante de clúster de crisis	Causa identificada en interrogatorio o exploración física documentada por médico (ej. disminución o ausencia de dosis farmacológica, infecciosa, metabólica, privación del sueño, estrés, desconocido)	Cualitativa Nominal	Historia clínica

Historia de estatus epiléptico previo/historia de Clúster previos	Antecedente de estado epiléptico o clúster de crisis previos	Historia de estado epiléptico o clúster de crisis previos	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Complicaciones del tratamiento.	Sintomatología relacionada directamente con el medicamento o la dosis del medicamento empleado en el clúster de crisis.	Sintomatología relacionada directamente con el medicamento o su dosis en un tratamiento específico (ej. rash, somnolencia, mioclonías)	Cualitativa nominal	Historia clínica
Epilepsia farmacorresistente	Paciente con diagnóstico de epilepsia resistente a tratamiento farmacológico según criterios de la ILAE (ILAE 2009)	Paciente con presencia de crisis epilépticas a pesar del uso de dos o más FAC, en mono o biterapia, con indicación adecuada y en dosis	Cualitativa nominal	Historia clínica

		adecuada		
--	--	----------	--	--

9. PLAN ESTADÍSTICO

a. Descriptivo

El análisis estadístico se realizó con los programas Excel y Jamovi. Se utilizó estadística descriptiva para las variables categóricas con frecuencia y porcentajes, y para las variables continuas se emplearon medidas de tendencia central (media o mediana según las pruebas de normalidad) y de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartiles)

b. Analítico (inferencial)

En estadística inferencial, se determinó la distribución mediante pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk) para establecer el tipo de prueba paramétrica o no paramétrica. Para el análisis univariado de comparación de variables categóricas se empleó chi cuadrado o Exacta de Fisher según fuera necesario, y para las variables cuantitativas se utilizaron T de Student o U de Mann-Whitney. Se calculó la Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para identificar los factores de riesgo de recaídas por clúster. Para el análisis multivariado se realizó por medio de Kruskal-Wallis. El objetivo principal se determinó con estimación de Kaplan-Meier.

c. Paquetería utilizada

Excel y Jamovi

10. METODOLOGÍA

- 1-** Se revisó la libreta de ingresos en urgencias y el sistema empleado anteriormente de captación RedCap para obtener aquellos pacientes que tenían el diagnóstico de epilepsia, clúster de crisis epiléptica y descontrol que llegaron de enero 2017 a diciembre 2018.
- 2-** Una vez obtenidos los números de registro, se revisó el motivo de consulta y solo aquellos que cumplían con la definición operacional establecida para este protocolo, se recopilaron los datos necesarios y se transfirieron a una base de datos en Excel
- 3-** Después de recabar los datos necesarios y crear la base de datos, se inició el análisis estadístico descriptivo e inferencial para realizar comparaciones entre tratamientos, recaídas y complicaciones en diferentes subgrupos.

Recursos materiales

- Instalaciones del servicio de neurología e investigación clínica del INNN.
- Instalaciones de consulta externa del INNN.
- Expediente clínico físico y electrónico de cada paciente incluido en el protocolo.
- Material de papelería y equipo de cómputo para recolección y vaciamiento de datos y análisis de resultados.

Procedimiento de obtención consentimiento informado

La información es confidencial y se recabó de forma retrospectiva, por lo que no requerimos consentimiento informado de los pacientes. Se extendieron cartas para el permiso de utilizar la información almacenada en la libreta y sistema RedCap de urgencias, así como las bases de datos de la clínica de epilepsia.

Intervención propuesta

Sin intervención.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Datos obtenidos por el sistema electrónico.

Manejo y procesamiento de datos

Los datos se obtuvieron desde un medio físico, se llenó la base de datos de forma electrónica y se manejó de forma segura la base de datos, sin nombres, solo con registro.

Seguridad y reporte de eventos adversos

La carpeta destinada a la recolección de datos digital cuenta con seguridad, solo tienen acceso a la misma los autores y coautores del estudio.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo y no intervencionista, por lo que no se realizó consentimiento informado. Se obtuvo el consentimiento por parte del grupo de investigación de no divulgar datos personales y del expediente clínico recabados para la integración de la base de datos, en conformidad con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El estudio se apegó a las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de todos los aspectos señalados, se aseguró que la seguridad y el bienestar de los pacientes se respetaran cabalmente, adhiriéndose a los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

El riesgo de investigación fue nulo.

12. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a. Estudio patrocinado

No se requirió patrocinio o financiamiento por ninguna institución.

b. Recursos económicos con los que se cuenta:

El grueso de gastos e insumos para la realización del muestreo por material de papelería y de protección personal, hojas de registro y análisis de resultados fueron asumidos por los investigadores.

c. Recursos económicos por solicitar:

Ninguno.

d. Análisis de costo por paciente:

Ninguno.

13. RESULTADOS

Se revisaron un total de 1424 registros de admisión a urgencias, correspondientes al periodo de enero de 2017 a septiembre de 2018, con diagnósticos de epilepsia o descontrol de crisis. De estos, 315 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Las características sociodemográficas de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Sociodemográficas de los Pacientes

Variable	Frecuencia (%)
EDAD (mediana; min-máx.)	32 (14-88)
SEXO	
Masculino	150 (47.6%)
Femenino	165 (52.4%)
ESCOLARIDAD	
Analfabeta/Educación Especial	32 (10.2)
Primaria	56 (17.8)
Secundaria	69 (22)
Preparatoria	85 (27.1)
Licenciatura	40 (12.7)
Posgrado	3 (1)
Desconocido	29 (9.2)
OCUPACIÓN	
Desempleado	127 (40.3)
Empleado no remunerado/Ama de casa	97 (30.8)
Empleado	66 (21)
Pensionado/Jubilado	1 (0.3)
Desconocido	24 (7.6)
TIPO DE EPILEPSIA	

Focal	263 (77.6)
Generalizada	63 (20.1)
Desconocida	7 (2.2)
CAUSA DE LA EPILEPSIA	
Desconocida	67 (21.3)
Estructural	219 (69.5)
Metabólica	1 (0.3)
Autoinmune	3 (1)
Genética	16 (5.1)
Encefalopatía Epiléptica	8 (2.5)
Infecciosa	1 (0.3)
ANTECEDENTE DE ESTADO EPILEPTICO	19 (6.6)
ANTECEDENTE DE DESCONTROL	178 (61.6)
CLÚSTER DE CRISIS DENTRO 1ER AÑO	65 (20.63)
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE	80 (26.3)
ADHERENCIA AL FARMACO	
Buena adherencia	117 (41.2)
Mala adherencia	97 (34.2)
Desconocido	70 (24.6)
EDAD DE INICIO DE CRISIS (mediana; min-máx.)	18 (0-88)
TIEMPO DE EVOLUCION (mediana; min-máx.)	9 (0-80)
FARMACOS ANTICRISIS (mediana; min-máx.)	2 (0-6)

Características Clínicas del Clúster

El tipo de crisis más frecuente reportado fue el focal en 219 (69.7%), y la causa más frecuente de clúster fue desconocida 102 (35.5%), seguida por inflamatoria (25.8%). Las características del clúster y las causas de este se encuentran detalladas en la tabla 2.

Tabla 2. Características del clúster de crisis epilépticas

CARACTERISTICA	Numero (%)
DISMINUCION RECIENTE DE FAC	42 (15.1)
TIPO DE CRISIS EN CLÚSTER	
Focal	219 (69.7)
Generalizado	87 (27.7)
Desconocido	8 (2.5)
CAUSA DEL CLÚSTER	
Desconocida	102 (35.5)
Infecciosa/Inflamatoria	74 (25.8)
Ajuste reciente de FAC	35 (12.2)
Mala adherencia	56 (19.5)
Alteraciones del sueño	16 (5.6)
Estrés	2 (0.7)
Catamenial	1 (0.3)
Trauma	1 (0.3)

Resultados del Tratamiento

El tratamiento utilizado fue únicamente con benzodiacepinas en 7 (2.2%), solo fármacos anticrisis 219 (69.5%), El uso combinado de fármacos anticrisis y benzodiacepinas 63 (20%) y ninguno 26 (8.3%). Con una mejoría global de 291 (92.4%)

Para comparar los tratamientos, excluimos a los pacientes que no recibieron tratamiento, y creamos dos grupos (pacientes que solo requirieron fármacos + solo benzodiacepinas contra el uso conjunto de los dos). En el primer grupo (benzodiacepinas o fármacos) 16/226 (7.07%) presento recaída y en el segundo grupo 8/63 (12.69%) presentaron recaída a crisis epiléptica. Al hacer un análisis de supervivencia no se encontró diferencia entre grupos. (log rank $p=0.170$).

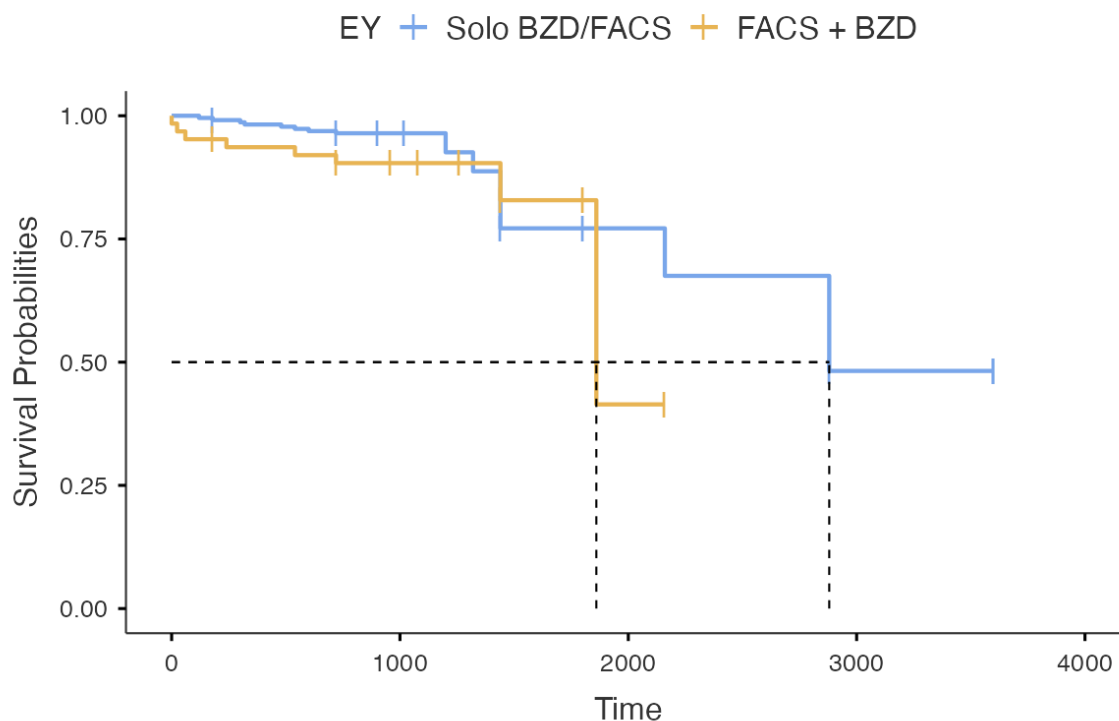


Figura 1. Análisis de supervivencia de los pacientes con CC según el tratamiento empleado

Tabla 3. Características demográficas por grupo de tratamiento

BZD- benzodiacepinas; FAC- Fármacos anticrisis*Kruskal-Wallis

	Ninguno N (%)	Sólo BZD N (%)	Sólo FAC N (%)	FAC + BZD N (%)	Valor de p* N (%)
Sexo					
Masculino	7 (2.2)	4 (1.3)	103 (32.7)	36 (11.4)	0.071
Femenino	19 (6)	3 (1)	116 (36.8)	27 (8.6)	
Edad					
Mediana (min-máx.)	35.5 (15-60)	29 (19-69)	32 (14-88)	30 (15-88)	0.720
Tipo de Epilepsia					0.720
Focal	18 (5.8)	6 (1.9)	166 (53)	53 (16.9)	
Generalizada	6 (1.9)	1 (0.3)	48 (15.3)	8 (2.6)	
Edad de Inicio					
Mediana (min-máx.)	15 (0.1-45)	16.5 (5-69)	19 (0-88)	17 (0-74)	0.192
Años con epilepsia					
Mediana (min-máx.)	15 (0-45)	7.5 (0-17)	8 (0-53)	11 (0-80)	0.257
Antecedente Estado Epiléptico	4 (1.4)	1 (0.3)	11 (3.8)	3 (1)	0.176
Antecedente Descontrol Crisis	14 (4.8)	2 (0.7)	121 (41.9)	41 (14.2)	0.291
Farmacorresistencia	3 (1)	1 (0.3)	60 (19.7)	16 (5.3)	0.354
Ajuste reciente FAC	8 (2.6)	0 (0)	55 (18)	12 (3.9)	0.292

Tabla 4. Riesgo de recurrencia del CC

	Recurrencia N (%)	Valor de p*	OR	IC 95% Inferior	Superior
Farmacorresistencia	11 (13.8)	0.024	2.59	1.11	6.04
Tipo de Epilepsia					
Focal	19 (7.8)	0.742	0.799	0.262	2.44
Generalizada	4 (6.3)				
Antecedente EE	2 (10.5)	0.851	1.46	0.316	6.79
Antecedente Descontrol Crisis	15 (8.4)	0.709	1.18	0.485	2.89
Ajuste reciente FAC	8 (10.7)	0.3	1.6	0.655	3.9

FAC- Fármacos anticrisis; EE Estado Epiléptico. * Chi-cuadrada

Al realizar una regresión binomial con las variables consideradas para valorar factores de riesgo para recurrencia, la presencia de farmacorresistencia persistió siendo significativa OR de 2.59 ($p=0.024$, IC 95%: 1.11-6.04).

14. DISCUSIÓN

Luego de analizar a 315 pacientes con clúster de crisis epilépticas atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” entre 2017 y 2018, se han obtenido varios resultados relevantes en relación con las características demográficas, relacionadas al clúster per se y, en especial, el tratamiento de estos pacientes.

El clúster de crisis epilépticas es una urgencia médica, que predispone a los individuos que lo padecen a un mayor riesgo de progresar a estado epiléptico, hospitalización, más visitas a urgencias, menor calidad de vida, entre otros. Dada la falta de consenso en la definición de CC, siendo la más utilizada y la que hemos aplicado para este estudio: 3 o más crisis epilépticas en 24 horas, existe una limitación para su reconocimiento temprano y

tratamiento adecuado que permita evitar los desenlaces desfavorables ya comentados. (8,27)

En relación con la edad de los pacientes con clúster de crisis epilépticas atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” entre 2017 y 2018, la mediana de edad fue de 32 (min. 14- máx. 88) años. Detyniecki y colaboradores analizaron 247 pacientes con epilepsia de la Universidad de Yale, de esos, 72 tenían antecedente de CC. La mediana de edad en este último grupo fue de 35.1 años. En México, un estudio realizado en este instituto por Valdés-Galván y colaboradores en pacientes que acudieron a urgencias por descontrol de crisis epilépticas, incluyendo CC, la mediana de edad fue de 38.5 años. En una revisión sistemática realizada por el equipo de Chung, el promedio de edad en pacientes con clúster de crisis iba entre los 33 a los 41 años. Estos resultados de la literatura son similares a los obtenidos en nuestro trabajo de investigación. (11, 27, 30)

En cuanto al sexo, el 52.4% de los pacientes atendidos en urgencias por clúster de crisis epilépticas fueron mujeres. En el estudio realizado en pacientes con epilepsia por Detyniecki y colaboradores en 2018, el 62.6% de pacientes con clúster de crisis pertenecían al sexo femenino. De manera similar, en una encuesta llevado a cabo por el grupo de Penovich en Estados Unidos en personas mayores de 18 años con epilepsia y CC en el último año, la gran mayoría (77%) fueron mujeres. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura en donde en donde las pacientes del sexo femenino se ven más afectadas por este padecimiento, en un rango de 41-77%. (11,27,28)

Se observaron también diferencias en cuanto a la escolaridad de los pacientes con CC, el 27.1% tenían un nivel educativo de preparatoria, seguido de primaria y licenciatura; 17.8% y 12.7%, respectivamente. El ya mencionado estudio de Penovich y colaboradores evidenció que la mayoría de los pacientes con CC (65%) tenían una escolaridad correspondiente a licenciatura, mientras que sólo el 18% habían alcanzado un nivel de preparatoria o inferior. Estas diferencias pueden deberse al tipo de población estudiada, ya que se llevó a cabo en un país con mayor nivel socioeconómico como lo son los Estados Unidos de América. (28)

Según el tipo de epilepsia, el 77.6% de los pacientes analizados tenían diagnóstico de epilepsia focal, el 20.1% generalizada y 2.2% desconocida. El grupo de Detyniecki observó que, de 72 pacientes con epilepsia activa y antecedente de clúster de crisis epilépticas, el 94.4% tenía epilepsia de tipo focal. Un estudio llevado a cabo en China en el año 2021 evidenció resultados similares a los nuestros; de 268 pacientes con epilepsia y antecedente de CC, el 72.4% tenía diagnóstico de epilepsia focal, 11.8% generalizada y 11.2% no clasificada. En un panorama más local, un estudio realizado en el año 2019 en este hospital demostró que el 86% de pacientes que se presentaban al servicio de urgencias por descontrol de crisis epilépticas padecían de epilepsia focal. Cabe destacar que los investigadores analizaron otros tipos de descontrol, sin embargo, el 44% de ellos cumplía para clúster de crisis según la definición utilizada en este trabajo de investigación. (11,29,30)

Otra variable analizada en este estudio fue la etiología de la epilepsia en los pacientes con CC atendidos en el servicio de urgencias. La gran mayoría (69.5%) fue de causa estructural, seguido de causa desconocida en el 21.3%, con porcentajes mucho menores para el resto de las etiologías. Chen y colaboradores en un estudio retrospectivo evidenciaron que, de 612 pacientes con CC, el 10.5% presentaba displasia cortical por resonancia magnética y 70.6% tenía antecedente de infección del SNC. En otro estudio publicado en 2021 por Zhong y colaboradores, los pacientes con antecedentes de clúster de crisis epilépticas tenían mayor probabilidad de tener una etiología conocida de la epilepsia o una resonancia magnética anormal, 45.5% y 46.3%, respectivamente. En el estudio de Valdés-Galván realizado en este instituto, si bien como ya se mencionó el mismo incluyó otros tipos de descontrol de crisis, los resultados en cuanto a etiología de la epilepsia son similares al nuestro: 63% estructural, 22% desconocida, con porcentajes menores para el resto de causa. (10, 29, 30)

Como se había comentado anteriormente, existe una asociación importante entre CC y estado epiléptico. En el presente estudio, únicamente el 6.6% de los individuos atendidos en urgencias por CC habían presentado estado epiléptico previamente. En el trabajo realizado por el ya mencionado grupo de Chen en 2017, un porcentaje muy similar al

nuestro, 6.9%, de pacientes con CC tenían antecedente de estado epiléptico. Sin embargo, el grupo de Zhong y colaboradores, evidenció que hasta 38.8% de los pacientes con epilepsia y clúster de crisis habían presentado estado epiléptico previamente. (10, 29)

Al contrario de lo presentado anteriormente en relación con el antecedente de estado epiléptico en pacientes con CC en donde un porcentaje menor lo había presentado; el 61.6% ya había acudido al servicio de urgencias por descontrol de crisis que no cumplía criterios para CC ni estado epiléptico. En el estudio de Detyniecki, el 30.6% de los pacientes con epilepsia y clúster ya había visitado urgencias. (11)

Uno de los principales factores de riesgo para clúster de crisis epilépticas descritos en la literatura es la epilepsia farmacorresistente, definida como el fracaso a dos o más FAC bien escogidos a dosis adecuadas sin libertad de crisis por un año. Sin embargo, en el presente trabajo de investigación el 73.7% de los pacientes valorados en urgencias por CC no cumplían esta definición. Estos datos contrastan de forma llamativa con los reportados en otros estudios. En la corte de Chen y colaboradores, 94.1% de 612 pacientes con CC tenía epilepsia farmacorresistente. De igual forma, el 50% de los pacientes con CC analizados por Zhong y colaboradores cumplía esta definición. De 100 pacientes con descontrol de crisis atendidos en urgencias de este instituto analizados por el grupo de Valdés-Galván, 42% sólo tomaba 1 FAC, 30% dos, 22% tres y 2% cuatro. Sin embargo, no se especifica si aquellos pacientes con dos o más FAC estaban bien escogidos y a dosis adecuadas. Una explicación probable para estos resultados discordantes con los de la literatura podría encontrarse en que el 20.63% de los pacientes tuvieron clúster en el primer año del inicio de la epilepsia y su tratamiento, por lo tanto, no cumplían la definición para epilepsia farmacorresistente en ese momento. (8,10,29,30,31)

En relación con la edad de inicio de la epilepsia y el tiempo de evolución de esta en los pacientes atendidos en urgencias por CC, la mediana fue de 18 y 9 años respectivamente. Algunos de los estudios previamente citados obtuvieron los siguientes resultados: Detyniecki y colaboradores, mediana de inicio 14 años y mediana de evolución con epilepsia 18 años. El grupo de Zhong encontró medianas de 25 y 6 años, respectivamente. Por último,

en la Ciudad de México en pacientes con descontrol de crisis epilépticas, incluido CC, la mediana de evolución fue de 14. 2 años con epilepsia. (11, 29, 30)

Uno de los aspectos más relevantes en los pacientes con CC es la identificación de posibles desencadenantes. En nuestro estudio, en el 35.5% de los pacientes con CC en urgencias no se pudo identificar una causa de este. El desencadenante identificable más frecuente fue la presencia de infecciones, en especial las respiratorias y urinarias, en el 25.8%, seguido de mala adherencia al tratamiento en el 19.5% de los individuos. Otras causas menos frecuentes incluían alteraciones del sueño, estrés y el período menstrual. Existen múltiples desencadenantes de CC descritos en la literatura tales como fiebre o infecciones, privación del sueño, consumo de alcohol, estrés o mal apego terapéutico. En un estudio realizado en los Estados Unidos por Fisher y colaboradores donde se obtuvo información de un diario en línea que utilizaban los pacientes, las principales causas de CC reportadas por los pacientes fueron las siguientes: desconocida (30%), al despertar (18%), estrés (12%), privación de sueño (10%), período menstrual (4%), falta de una dosis de FAC (4%), fiebre (3%). Por otro lado, Valdés-Galván en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México reportó que en pacientes con descontrol de crisis epilépticas incluyendo CC, el desencadenante más común fue la falta de adhesión a tratamiento en el 27% de los individuos estudiados, seguido de consumo de alcohol en 20%, infecciones en 19%, privación de sueño en 13% y ajuste de tratamiento en 10%, entre otros. Los resultados de nuestro trabajo de investigación en este aspecto concuerdan en gran medida con lo reportado a nivel nacional e internacional. (30,32,33)

En lo relativo al tratamiento de CC, el 69.5% de los pacientes atendidos en urgencias recibieron únicamente FAC, el 20% la combinación de FAC + BZD y únicamente el 2.2% BZS sola. Llama la atención que solamente el 22.2% recibió BZD ya sea sola o en combinación con FAC, teniendo en cuenta que en la literatura son las benzodiacepinas la piedra angular del tratamiento de CC. Sin embargo, hay que recalcar que estos fármacos son subutilizados para el manejo de clúster según múltiples estudios. El medicamento ideal para tratar CC debe ser de fácil administración tanto para los cuidadores como para el personal de salud,

fáciles de portar a todo lado, de acción rápida y larga duración, además de eficaz para cortar las crisis epilépticas con adecuada tolerancia. Por este motivo, las benzodiacepinas, en particular las que se pueden administrar por parte de los cuidadores (rectal, nasal bucal), son el fármaco de elección. No está claro si los FAC tradicionales pueden llegar a ser una alternativa a las BZD, aunque se usan de forma off-label, en especial en países en vías de desarrollo. Existen muy pocos estudios que evalúen el uso de FAC para el manejo de CC, la mayoría en población pediátrica. Khongkhatithum y colaboradores en un estudio realizado en Tailandia en 2015 demostraron que el levetiracetam vía intravenosa fue efectivo para el control de crisis en el 68.7% de los pacientes menores de 18 años con crisis repetitivas agudas, incluido CC. De igual manera, el grupo de İşgüder en Turquía obtuvo resultados similares: 78% de respuesta a levetiracetam intravenoso en niños menores de 18 años con crisis repetitivas agudas. (9,20,21,34-36)

Al momento de comparar los grupos de tratamiento entre los pacientes que recibieron sólo BZD o FAC vs BZD+FAC, no se encontró diferencias con respecto a la recurrencia de las crisis. No encontramos estudios en la literatura en donde se realizase una comparación similar. En cuanto a las variables demográficas relacionadas a los distintos grupos de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

Por último, al analizar los factores de riesgo para recurrencia de CC, únicamente la epilepsia farmacorresistente fue un factor de riesgo con un OR de 2.59 ($p=0.024$, IC 95%: 1.11-6.04). Como se había comentado anteriormente, la farmacorresistencia es factor de riesgo bien documentado para CC, que, si bien en la mayoría de nuestros pacientes no cumplían con esa definición en su primer clúster, si fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para recurrencia de este. (8,10,29,30,31)

15. CONCLUSIÓN

- En los pacientes con clúster de crisis epilépticas atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” entre 2017-2018, las más afectadas fueron las mujeres, con una mediana de edad de 32 años.
- La gran mayoría de pacientes con clúster de crisis epilépticas tenían epilepsia focal de causa estructural.
- La epilepsia farmacorresistente no fue un factor de riesgo para presentar clúster de crisis epilépticas, sin embargo, fue el único factor estadísticamente significativo para la recurrencia de este.
- El desencadenante identificado más frecuente de clúster de crisis epilépticas fueron las infecciones, sin embargo, en poco más de la tercera parte de los pacientes no se identificó causa alguna.
- No hubo diferencia estadísticamente significativa en la recurrencia del clúster de crisis epilépticas entre los pacientes tratados con benzodiacepinas en comparación fármacos anticrisis.

16. LIMITACIONES

- Una de las principales limitaciones de este proyecto de investigación es la falta de una definición universalmente aceptada para clúster de crisis epilépticas, lo cual dificulta el consenso para factores de riesgo, tratamiento y desenlaces.
- Al no haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de tratamiento, nos dimos cuenta de que, al recalcular el tamaño de la muestra utilizando una fórmula para una población finita con un IC 95% y una proporción esperada del 7% y margen error 5%; encontramos que se requiere 95 pacientes por grupo de tratamiento para poder realizar un análisis adecuado entre los grupos.

- En el grupo de pacientes tratados con FAC, las dosis y vía administración no siempre fueron las adecuadas, lo cual podría sesgar los resultados de tratamiento con FAC.
- Como ya se había comentado previamente, la razón por la mayoría de los pacientes con CC no tenían epilepsia farmacorresistencia de deba a que el 20.63% de los pacientes presentaron CC en el primer año de epilepsia por lo que no podían cumplir para farmacorresistencia.

17. REFERENCIAS

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
4. Francisco RD. Programa Prioritario de Epilepsia. *Arch Neurocién Mex.* 1996;1(2):59-60.
5. Mesraoua B, Abou-Khalil B, Hosni Khodair R, Melikyan G, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Seizure clusters. *J Drug Assess.* 2021;10(1):86-90.
6. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.
7. Pellock J, Arzimanoglou A, Hesdorffer D, et al. Seizure cluster – the need for consistent terminology [abstract]. In: Abstract of the American Epilepsy Society Annual Meeting; 2014.

8. Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*. 2019;68:9-15.
9. Gidal B, Klein P, Hirsch LJ. Seizure clusters, rescue treatments, seizure action plans: Unmet needs and emerging formulations. *Epilepsy Behav EB*. 2020;112:107391.
10. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Wong RA, et al. Prevalence and risk factors of seizure clusters in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;133:98-102.
11. Detyniecki K, O'Bryan J, Choezom T, Rak G, Ma C, Zhang S, et al. Prevalence and predictors of seizure clusters: A prospective observational study of adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2018;88:349-56.
12. Cereghino JJ. Identification and treatment of acute repetitive seizures in children and adults. *Curr Treat Options Neurol*. 2007 Jul;9(4):249-55.
13. Penovich P, Glauser T, Becker D, Patel AD, Sirven J, Long L, et al. Recommendations for development of acute seizure action plans (ASAPs) from an expert panel. *Epilepsy Behav EB*. 2021;123:108264.
14. Maglalang PD, Rautiola D, Siegel RA, Fine JM, Hanson LR, Coles LD, et al. Rescue therapies for seizure emergencies: New modes of administration. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:207-15.
15. Detyniecki K, Penovich P. New Options for Rescue Treatment in Individuals With Epilepsy Seizure Clusters. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021;23(6)
16. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(26):1869-75.
17. Detyniecki K, Van Ess PJ, Sequeira DJ, Wheless JW, Meng TC, Pullman WE. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2019;60(9):1797-808.
18. Fakhoury T, Chen L, Bass A, Brunnert M, Campos R, Meng TC, et al. Treatment Satisfaction, Anxiety Level, and Confidence About Traveling With Midazolam Nasal

- Spray in Patients With Seizure Clusters: Phase III, Open-Label Extension Trial (1704). *Neurology*. 2021;96(15 Supplement).
19. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu ZS, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia*. 2006;47(7):1128-35.
 20. Khongkhatithum C, Thampratankul L, Wiwattanadittakul N, Visudtibhan A. Intravenous levetiracetam in Thai children and adolescents with status epilepticus and acute repetitive seizures. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2015;19(4):429-34.
 21. İsgüder R, Güzel O, Ağin H, Yılmaz Ü, Akarcan SE, Celik T, et al. Efficacy and safety of IV levetiracetam in children with acute repetitive seizures. *Pediatr Neurol*. 2014;51(5):688-95.
 22. Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, Al-Hashim A, Al-Amrani K, Ganguly SS, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure*. 2017;49:8-12.
 23. Eilam A, Khmeliov N, Penker D, Gilad R. Intravenous Lacosamide in Seizure Clusters: Dose and Efficacy. *Clin Neuropharmacol*. 2021;44(3):85-8.
 24. Lapenta L, Morano A, Casciato S, Fanella M, Fattouch J, Vaudano AE, et al. Clinical experience with intravenous valproate as first-line treatment of status epilepticus and seizure clusters in selected populations. *Int J Neurosci*. 2014;124(1):30-6.
 25. Roman-Filip C, Gligor F, Ungureanu A, Prodan L. Intravenous valproic acid for the treatment of status epilepticus and seizure clusters. *Farmacia*. 2013;61:742-7.
 26. Lagae L. Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2014;16 Spec No 1.
 27. Chung S, Szaflarski JP, Choi EJ, Wilson JC, Kharawala S, Kaur G, et al. A systematic review of seizure clusters: Prevalence, risk factors, burden of disease and treatment patterns. *Epilepsy Res*. 2021;177:106748.

28. Penovich PE, Buelow J, Steinberg K, Sirven J, Wheless J. Burden of Seizure Clusters on Patients with Epilepsy and Caregivers. Survey of Patient, Caregiver, and Clinician Perspectives. *Neurologist*. 2017;22:207-14.
29. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Lin W. The Occurrence of Seizure Clusters in Patients with Epilepsy Is Partly Determined by Epilepsy Severity: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Front Neurol*. 2021;12:794086.
30. Valdés-Galván RE, González-Calderón G, Castro-Martínez E. Epidemiología del descontrol de la epilepsia en un servicio de urgencias neurológicas. *Rev Neurol*. 2019;68:321-5.
31. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
32. Komaragiri A, Detyniecki K, Hirsh LJ. Seizure clusters: A common, understudied and undertreated phenomenon in refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2016;59:83-86.
33. Fisher RS, Bartfeld E, Cramer JA. Use of an online epilepsy diary to characterize repetitive seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2015;47:66-71.
34. Penovich PE, Rao VK, Long L, Carrazana E, Rabinowicz AL. Benzodiazepines for the Treatment of Seizure Clusters. *CNS Drugs*. 2024;38:125-140.
35. Gidal B, Detyniecki K. Rescue therapies for seizure clusters: Pharmacology and target of treatments. *Epilepsia*. 2022;63(Suppl. 1):S34-S44.
36. Becker DA, Wheless JW, Sirven J, Tatum WO, Rabinowicz AL, Carrazana E. Treatment of Seizure Clusters in Epilepsy: A Narrative Review on Rescue Therapies. *Neurol Ther*. 2023;12:1439-1455.