



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



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**“IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON VALPROATO EN PRUEBAS  
NEUROPSICOLÓGICAS E IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN  
PACIENTES CON EPILEPSIA”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:**  
**DRA. ALMA YOLANDA ALVARADO GUTIERREZ**

**TUTOR DE TESIS:**  
**DRA. IRIS MARTINEZ JUAREZ**

**COTUTORES:**  
**DR. CAMILO DE LA FUENTE SANDOVAL**  
**DR. SERGIO MONTES**  
**DR. JESUS TABOADA BARAJAS**  
**MTRA. ALMA ROSA MARTINEZ ROSAS**

**MEXICO, DF. AGOSTO 2013**



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.

---

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA  
Director de Enseñanza

---

DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS  
Profesor titular del curso de Neurología

---

DRA. IRIS MARTINEZ JUÁREZ  
Tutor de tesis

---

DRA. ALMA YOLANDA ALVARADO GUTIÉRREZ  
Autor  
Médico residente del curso de posgrado en Neurología

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ANTECEDENTES .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
HIPÓTESIS .....	10
OBJETIVOS .....	11
JUSTIFICACIÓN .....	12
METODOLOGÍA .....	13
PROCEDIMIENTOS .....	14
VARIABLES .....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	18
CONSIDERACIONES ETICAS .....	19
RESULTADOS .....	20
DISCUSION .....	24
CONCLUSIONES .....	25
REFERENCIAS .....	26
ANEXOS .....	27

## RESUMEN

### ANTECEDENTES.

El ácido valpróico (VPA) es uno de los fármacos antiepilépticos de mayor uso en todo el mundo. Generalmente es bien tolerado, pero ha sido relacionado con efectos adversos de carácter idiosincrático, como la encefalopatía, esto por bloqueo de la vía de amonio/urea, ocasionando así hiperamonemia y con ello aumento en la glutamina cerebral. No toda la encefalopatía es manifiesta, sino que puede inducir cambios cognitivos que solamente se identifican por pruebas neuropsicológicas.

### OBJETIVO

Determinar si los pacientes con epilepsia que están en monoterapia con VPA presentan alteraciones en las pruebas neuropsicológicas y además alterar el metabolismo cerebral de Glutamina (Gln), Glutamato (Glu) y su índice conjunto (Glx) evaluados por imagen de espectro obtenida por resonancia magnética protónica (H-IRM)

### MATERIAL Y METODOS.

Se diseña un estudio transversal, descriptivo y piloto con pacientes adultos que padezcan epilepsia del universo de trabajo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", se encuentren en monoterapia con VPA y cumplan con los criterios de selección. Se les realizan pruebas neuropsicológicas que incluye evaluación de las funciones de: orientación, atención, lenguaje expresivo, lenguaje impreso, lenguaje escrito, gnosias, praxias, memoria y funciones ejecutivas. Posteriormente se hace una espectroscopía H-IRM en un scan de 3Teslas en corteza frontal medial y caudado para determinar el valor de Glu, Gln, Glx.

### RESULTADOS.

Se incluyeron a 5 pacientes, (cuatro mujeres y un hombre), la media de edad 22 años, con 3.6 años en promedio de padecer epilepsia, correspondiendo en 2 de ellos a EMJ y tres en categoría de criptogénica, todos en tratamiento con VPA como monoterapia a dosis terapéuticas. Las variables demográficas y de laboratorio con estabilidad. Todos los pacientes presentaron anormalidades en las pruebas neuropsicológicas, principalmente en memoria, lenguaje y funciones ejecutivas, diferentes para cada paciente. Neuroanatomicamente correspondió a daño en corteza frontal y temporal. En la H-IRM se presentaron diferencias significativas en la cantidad de Glu en la corteza frontal medial de los pacientes con epilepsia respecto a los controles, siendo más bajo para los pacientes ( $p = 0.022$ ). No se encontraron diferencias significativas en Gln y Glx, solo una tendencia en los pacientes a tener menor nivel del índice Glx. El índice Glx es significativamente mayor ( $p = 0.039$ ) en los pacientes que presentan alteración en ambas funciones de memoria y lenguaje, mientras que los niveles de glutamato son significativamente más bajos en los pacientes con afección exclusiva de la memoria ( $p = 0.010$ ). La media de niveles séricos de valproato en los pacientes con afección de la memoria fue 90.85 y de los pacientes con afección en memoria y lenguaje de 78.7, pero no presento significancia estadística ( $p = 0.666$ ).

### CONCLUSION.

Los pacientes en monoterapia con VPA presentan alteraciones en las pruebas neuropsicológicas específicamente de memoria y/o lenguaje, así como niveles anormales de Gln, Glu comparados respecto a los controles sanos. Esto puede ser un indicador de anormalidad en la vía amonio/glutamina provocado por el Valproato para el tratamiento de epilepsia. Se debe profundizar en el estudio de IRM en pacientes con epilepsia y su relación con el uso de fármacos antiepilépticos.

## ANTECEDENTES

El ácido valpróico (VPA) fue sintetizado por primera vez en 1882 por B.S. Burton y por muchos años permaneció metabólicamente inerte hasta que en 1962, el investigador francés Pierre Eymard, descubrió las propiedades antiepilépticas del mismo <sup>(1)</sup>. Se aprobó como antiepiléptico desde 1967 y desde entonces es el medicamento antiepiléptico más ampliamente prescrito a lo largo del mundo <sup>(1)</sup>. Su farmacología incluye diversos mecanismos de acción, incluyendo un incremento de la actividad GABA-érgica, disminución de la liberación y efectos de los aminoácidos excitatorios, bloqueo de los canales de sodio de voltaje y modulación de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica <sup>(1)</sup>.

La medición de los niveles séricos de valproato ha sido útil en el monitoreo de dosis, ya que mientras se mantenga en los rangos terapéuticos, tiene una buena tolerancia. <sup>(2)</sup> Y aunque generalmente es bien tolerado, ha sido relacionado con muchos efectos adversos, algunos relacionados a la dosis, y otros, de carácter idiosincrático <sup>(3)</sup>. Los efectos adversos neurológicos, entre los que se incluyen mareos, incoordinación, alteración de la marcha y diplopía, se relacionan frecuentemente con las concentraciones séricas del VPA, y revierten con la reducción o suspensión del fármaco <sup>(3)</sup>. Las reacciones idiosincráticas afectan a los sistemas hematopoyético, hepático y digestivo, y no se relacionan con los niveles séricos de VPA <sup>(3)</sup>. La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias, sin embargo, pueden producirse reacciones graves como: hepatotoxicidad, teratogenicidad, hepatitis fulminante, trastornos de la coagulación, pancreatitis, supresión de la médula ósea y la encefalopatía hiperamonémica inducida por VPA <sup>(2,4)</sup>.

El amonio, producto normal de los fluidos corporales, es producido por la conversión de aminoácidos y otros compuestos nitrogenados en alfa ceto-ácidos, y en el hígado este amonio es convertido en urea que después es excretado en la orina <sup>(5,6)</sup>. El ciclo completo de la formación de la urea ocurre exclusivamente en el hígado y comprende la acción consecutiva de cinco enzimas claves incluyendo carbamoil-fosfato sintetasa I (CPS-I), ornitina transcarbamoilasa (OTC), argininosuccinatosintetasa, argininosuccinatoliasa y arginasa I. Además, la enzima N-acetil glutamato sintetasa (NAGS), parte del complejo para la oxidación de los ácidos grasos, es la encargada de la producción de N-acetil glutamato (NAG) desde AcetilCoA y glutamato, el cual, actúa como activador alostérico de CPS-I <sup>(7)</sup>.

El mecanismo fisiopatológico principal por el cual el VPA induce hiperamonemia comprende la inhibición de la CPS-I, la primera reacción enzimática en el ciclo de la urea. Siendo el VPA un ácido carboxílico de cadena ramificada, es metabolizado en el hígado por conjugación con ácido glucorónico y una oxidación mitocondrial de tipo beta y omega que produce metabolitos como el propionato y 4-en-VPA, que están directamente relacionados en la génesis de la hiperamonemia. El propionato característicamente disminuye los niveles hepáticos de NAG llevando a un incremento en los niveles de amonio por inhibición de la CPS-I. el metabolito 4-en-VPA, ocasiona una disminución en la disponibilidad de AcetilCoA para la formación de valproilCoA (VP-CoA), llevando a la disminución en la producción de NAG <sup>(7)</sup>. El segundo mecanismo por el cual aumenta el amonio es debido a las interacciones con la carnitina. <sup>(6)</sup> La carnitina es un transportador de moléculas requerido para llevar ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación. Primero existe la formación de complejos VPA-carnitina séricos y VPA-carnitina-CoA intracelulares; los primeros presentan excreción renal aumentada, de tal forma que depletan la carnitina; y los segundos ocasionan que los ácidos grasos no puedan ser oxidados, disminuyendo la energía celular, por lo que hay una oxidación compensatoria de aminoácidos con el subsecuente incremento de los productos de desechos nitrogenados. <sup>(7)</sup>

El aminoácido glutamina es el vehículo principal de nitrógeno fisiológico no tóxico utilizado por los tejidos. Es un importante sustrato para la síntesis hepática de la urea, para la amoniogénesis renal y para la gluconeogénesis en el hígado y riñón. En suero, la glutamina por lo tanto, es el resultado del metabolismo de varios compartimentos, sin embargo, en el Sistema Nervioso Central, existe un ciclo intercelular de glutamina y glutamato entre las neuronas y la glía, donde la glutamina se transforma en glutamato por acción de la enzima Glutaminasa (Gasa), y el glutamato en glutamina por acción de la Glutamina Sintetasa (GS). La hiperamonemia estimula a la GS e inhibe a la Gasa. Con ello, se incrementa notablemente la concentración de glutamina en líquido cefalorraquídeo. En los astrocitos, este exceso de glutamina incrementa la osmolaridad intracelular, promoviendo la entrada de agua, con el edema cerebral subsecuente <sup>(8)</sup>. El amonio cruza la barrera hemato-encefálica (BHE) rápidamente e inhibe la absorción intracelular de glutamato. Esto aumenta la actividad de los receptores de glutamato tipo NMDA, sobre todo en la fase aguda de la hiperamonemia, llevando a encefalopatía y aumenta riesgo de crisis convulsivas. <sup>(2)</sup>

La encefalopatía hiperamonémica clínicamente es un cuadro que se manifiesta por letargia, vómito, enlentecimiento cognitivo, déficits focales neurológicos y disminución de los niveles de conciencia, que va desde somnolencia a coma, con manifestaciones características del electroencefalograma. <sup>(7)</sup> Todas estas alteraciones son reversibles al suspender el tratamiento con el VPA. Hasta el momento, la literatura solamente ofrece reportes de casos o metanálisis de los mismos, donde se trata de mostrar la verdadera incidencia. <sup>(7)</sup>

Chopra et al <sup>(7)</sup> reportó una serie de casos (n=35), pacientes psiquiátricos que presentaron encefalopatía clínica, todos ellos con hiperamonemia, niveles séricos de VPA normales, enzimas hepáticas sin alteraciones y ninguno de ellos con historia de desórdenes en el ciclo de la urea. En los pacientes mencionados, no se encontró asociación entre dosis diaria, tiempo de tratamiento y/o niveles séricos de VPA con aparición y severidad de encefalopatía. Es una complicación rara en los pacientes con monoterapia, pero relativamente más frecuente en pacientes con politerapia, sobre todo conjunta con fenitoína, fenobarbital y topiramato. <sup>(7)</sup>

Raja M et al, en otro estudio, reporta que dentro de los pacientes psiquiátricos, 51% (n=123) que recibían tratamiento con VPA, presentaron hiperamonemia asintomática, comparado con 21.7% de los pacientes que recibían otros estabilizadores del estado del ánimo. <sup>(18)</sup>

En un intento por determinar esta prevalencia, Chicharro et al <sup>(5)</sup> realizan un metanálisis de los casos reportados en la literatura desde 1980 hasta 2005 de pacientes con epilepsia en tratamiento con VPA. 24 de los 183 estudios encontrados sirvieron para el propósito. Se determinó una prevalencia de hiperamonemia en estudios prospectivos en pacientes tratados con VPA del 90.3% (rango 71-100%) y la prevalencia de hiperamonemia en estudios transversales de 47% (16.2-100%). Los pacientes con politerapia y VPA también tienen aumento de amonio sérico, especialmente la asociación VPA-fenitoína ó VPA-fenobarbital. Casi ninguno de los pacientes estudiados tenía alteraciones en las pruebas de función hepática y no guarda relación con los niveles séricos del medicamento ni con el tiempo de administración, ya que existe riesgo desde las primeras horas de la administración y persiste durante el tiempo que se use el VPA. <sup>(5)</sup>

Todos los pacientes que toman VPA se encuentran en riesgo de desarrollar encefalopatía. No hay relación entre dosis diaria y las concentraciones séricas de VPA, ni con el nivel sérico de amonio y la severidad de la encefalopatía desarrollada, o el tiempo de haber estado recibiendo VPA. <sup>(3)</sup> Y la encefalopatía descrita es la que tiene manifestaciones floridas con confusión, cambios de personalidad y exacerbación de la crisis; pero no reportan alteraciones subagudas o subclínicas que se presentan como alteraciones en la concentración y sutiles alteraciones en el comportamiento. <sup>(3)</sup>

No hay necesidad de tomar de rutina los niveles de amonio en pacientes con VPA debido a los puntos expuestos anteriormente donde no hay consistencia entre la hiperamonemia y el cuadro clínico de encefalopatía, sin embargo, se debe tomar en cuenta que en los pacientes que

desarrollan síntomas de manera gradual es, en los cuales debieran tomarse, inclusive en aquellos que de forma subclínica desarrollan datos.

El inicio de los síntomas por hiperamonemia pueden ser sumamente sutiles <sup>(5)</sup>. Estos datos encefalopáticos incipientes o mínimos como los llamaron en pacientes con cirrosis hepática que fueron los primeros estudiados; el defecto mental aún no había sido detectado por el clínico, pero ya había alteraciones sutiles que se evidencian en pruebas neuropsicológicas, sobre todo en dominios como atención, vigilancia, respuesta de inhibición y función ejecutiva <sup>(9,10)</sup>. Para los pacientes que toman VPA, los datos mínimos no están claramente descritos, solo de forma ambigua se reportan cambios subagudos en el comportamiento, déficits de memoria y concentración, aumento del apetito, agitación, manía e incremento de la agresividad presentada sin signos claros de encefalopatía. <sup>(9)</sup>

Dada la relación de amonio sérico con glutamina en líquido cefalorraquídeo (LCR), se han realizado pocos estudios donde se miden los niveles de glutamina en LCR y simultáneamente, de amonio sérico de los pacientes <sup>(11)</sup>. Uno de ellos, realizado por Vossler et al, estudiaron a 7 pacientes con encefalopatía, de los cuales cinco (71%) presentaron hiperamonemia. Niveles elevados de glutamina se encontraron en cuatro (80%) de los cinco casos probados. <sup>(12)</sup> Concluyeron que los niveles elevados de glutamina eran más significativos para el diagnóstico de encefalopatía inducida por valproato, y la glutamina en LCR es la primera en elevarse inclusive antes de las alteraciones en el amonio sérico. <sup>(12)</sup> Sin embargo no en todos los estudios se miden los niveles de glutamina en LCR <sup>(11)</sup> y no hay aun estudios que evalúen si en los pacientes con manifestaciones cognitivas y de comportamiento sutiles tengan este aminoácido alterado, constituyendo su medición una herramienta adecuada que pueda marcar una intervención para evitar esta progresión. <sup>(12)</sup>

Los cambios en el metabolismo cerebral debidos a hiperamonemia también han sido estudiados por imagen; estos cambios fueron descritos inicialmente en pacientes con encefalopatía hepática crónica, en desordenes del ciclo de la urea y en síndrome de Reye. Es notable ver que se presenta una reducción de la colina y mioinositol, así como una elevación en la glutamina y glutamato expresados como Glx en áreas de elevado metabolismo, principalmente la corteza insular y el giro del cíngulo en la resonancia magnética por espectroscopia. <sup>(13,14)</sup> Aun no se sabe el motivo de estos cambios, pero se hipotetiza que son áreas más metabólicamente activas y que pueden ser afectadas por la hipoperfusión e isquemia que el edema y el aumento de la presión intracerebral causan. <sup>(14)</sup> La mayor parte de estos estudios están hechos en niños y pocos son los realizados en adultos y que además presenten encefalopatía hiperamonémica. Los primeros estudios transversales donde comparan el índice Glx de pacientes que toman VPA contra controles sanos, reportan que el lóbulo parietal es significativamente más afectado por un incremento de la glutamina, pero no así la corteza occipital que también se midió. <sup>(13)</sup> Y en reportes de caso, se muestra que hay un involucro difuso de la corteza cerebral con afección principal a la corteza motora y a la corteza visual primaria. En todos los casos, estos cambios han sido reversibles con el tratamiento agresivo de la encefalopatía. <sup>(14)</sup> Un estudio realizado por C de la Fuente-Sandoval et al <sup>(21)</sup>, midieron con espectroscopía por resonancia magnética, los niveles de glutamato en el caudado dorsal precomisural, además de diversos metabolitos cerebrales en pacientes con esquizofrenia, demostrando que si es factible realizar con un método estandarizado la evaluación de los mismos.

La evaluación neuropsicológica en epilepsia permite, por un lado, describir el estado cognitivo del paciente con epilepsia y, por otro, colabora en la localización del complejo lesivo epileptogénico. Desafortunadamente, esta exploración cognitiva no se realiza siempre y en gran parte de los pacientes epilépticos nunca son valorados con una batería neuropsicológica adecuada, algo que parece estar reservado solo a aquellos que van a ser sometidos a cirugía <sup>(19)</sup>. Hay varios factores ya bien descritos que pueden coadyuvar al deterioro del paciente con epilepsia, entre ellos se mencionan: pacientes cuyas crisis comienzan antes de los 20 años,

impacto prolongado de las crisis en los años más importantes del desarrollo intelectual, dificultades educativas debidas a las crisis, tendencia a usar fármacos de efectos adversos en la cognición, acumulación de un gran número de crisis en un momento determinado de su vida cuando la epilepsia ha tenido un comienzo temprano y epilepsias graves de comienzo temprano. Aparentemente los pacientes que presentan diferentes tipos de crisis son los que tiene mayor deterioro y el estado epiléptico es el que más deterioro cognitivo produce. En cuanto a la duración, este autor reporta que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, activa durante más de 14 años, tienen más alteraciones en memoria verbal y visuoespacial que aquellos que se encontraron con menos tiempo de padecer la enfermedad. <sup>(19)</sup>

Ahora bien, es sabido que los antiepilépticos pueden inducir per se cambios encefalopáticos o alteraciones en las pruebas neuropsicológicas <sup>(16)</sup>. Las investigaciones en cuanto a diversos tratamientos, de forma comparativa, describen al valproato con efectos mínimos sobre las funciones cognitivas, siempre menos frecuentes e intensos que con otros antiepilépticos <sup>(15)</sup>. Se han hecho más de 10 estudios donde se demuestra el mínimo impacto en la función cognitiva, excepto en ancianos y en niños donde pareciera ser más alta la incidencia, así como los pacientes con politerapia, que sufren deterioros más profundos<sup>(16)</sup>. Los dominios afectados en las pruebas neuropsicológicas, sobre todo han sido alteraciones cognitivas mínimas, disminución leve en la velocidad de procesamiento, disminución leve en la atención y desempeño visuomotor. <sup>(16)</sup> Llama la atención dos estudios en particular respecto a la alteración de las pruebas neuropsicológicas en pacientes en tratamiento con VPA: en el primero de ellos, se ha descrito un deterioro intelectual en un paciente de 21 años de edad tratado con VPA en politerapia durante dos años y después durante tres años en monoterapia. Las alteraciones en el coeficiente intelectual mejoraron luego de 7 semanas de anulado el fármaco, pero no se da una explicación bioquímica satisfactoria acerca del porqué de estas alteraciones. <sup>(17)</sup> Gallassi et al <sup>(20)</sup> exploraron las funciones cognitivas de pacientes sin crisis epilépticas durante un periodo prolongado y que recibían medicación en monoterapia. Se realizaron pruebas neuropsicológicas antes de la retirada (T1), al inicio de esta (T2), cuando finalizaba (T3) y finalmente un año después de la retirada total (T4). Los resultados de esta prueba comentan que pacientes con VPA mostraron diferencias en la atención, las tareas visuomotoras, los dígitos y las pruebas de discriminación sensorial en T1, sólo en tareas visuomotoras en T2 y únicamente en dígitos en pacientes en T3. Todos estos estudios solamente muestran las alteraciones presentadas, pero no se va más a fondo en cuanto a la génesis de las mismas. Aparentemente, las pruebas neuropsicológicas en dominios velocidad motora, percepción visual y construcción, concentración y atención, son útiles cuando se sospecha encefalopatía subclínica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El VPA es un fármaco antiepiléptico ampliamente usado como tratamiento de epilepsias generalizadas. Hasta el momento, su perfil de seguridad se ha mencionado amplio, con una buena tolerabilidad, bajo costo y buena aceptación en un amplio número de pacientes. Sin embargo, se describe que con frecuencia, puede inducir cambios cognitivos que solamente se identifican por pruebas neuropsicológicas, de tal forma que se presente una encefalopatía subclínica. No hay hasta el momento estudios que describan el porqué de estas alteraciones en las pruebas neuropsicológicas, por lo que se postula que el VPA, al tener un efecto idiosincrático que causa la elevación del amonio, subsecuentemente origina elevación de la glutamina en LCR y con ello ser el causante del problema anteriormente descrito.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Los pacientes con epilepsia en tratamiento con VPA que muestran alteraciones en las pruebas neuropsicológicas, pueden ser explicadas por cambios en los niveles de glutamina y glutamato, corroborados por anomalías en la IRM?

## **HIPÓTESIS**

Hi: El paciente con epilepsia que se encuentra en tratamiento monoterapia con VPA y presenta anormalidades en las pruebas neuropsicológicas, presentan cambios en el metabolismo cerebral Glx evaluado por IRM.

Ho: El paciente con epilepsia que se encuentra en tratamiento monoterapia con VPA y presenta anormalidades en las pruebas neuropsicológicas, no presentan cambios en el metabolismo cerebral Glx evaluado por IRM.

## OBJETIVOS

Generales.

- Describir las anormalidades encontradas en las pruebas neuropsicológicas en pacientes con epilepsia que son tratados VPA.
- Describir el metabolismo cerebral de Glx en espectroscopia por IRM en pacientes con epilepsia en monoterapia con VPA y que presenten anormalidades en pruebas neuropsicológicas.

Específicos.

- Describir cuáles son los dominios y el lóbulo cerebral afectado según las pruebas neuropsicológicas en los pacientes con epilepsia en monoterapia con VPA.

## JUSTIFICACIÓN

Aparentemente, el VPA es un fármaco bien tolerado, con amplio margen de seguridad. Sin embargo, es capaz de causar anomalías en las pruebas neuropsicológicas y no se ha estudiado el porqué de estas alteraciones.

Dada la investigación actualmente realizada y las alteraciones que causa en las vías metabólicas, se postula el origen pueda ser anomalías en amonio sérico y/o anomalías en glutamina en LCR, que a su vez alteraren el espectro Glx evaluado por IRM. El amonio en LCR tiene un comportamiento inestable, no fidedigno y la glutamina solamente es posible evaluarla en LCR debido a que en suero depende de diversas vías incluida músculo e hígado, por lo que el aumento en el Sistema Nervioso Central podría ser un marcador más certero de que la encefalopatía se presenta secundaria a alteración en las vías de excreción de amonio.

Si se encuentra que los pacientes con epilepsia y monoterapia con VPA tienen anomalías en las pruebas neuropsicológicas relacionadas con alteraciones glutamato y glutamina, puede ayudar determinar si es prudente cambiar de fármaco de tal forma que el paciente tenga una mejor calidad de vida y se limite el riesgo de desarrollar una encefalopatía hiperamonémica manifiesta, con la morbilidad y mortalidad que la misma ocasiona.

De demostrarse que las anomalías en las pruebas son causadas por alteraciones en estas sustancias, se puede proponer la realización de pruebas neuropsicológicas de forma sistemática en pacientes con epilepsia y tratamiento con VPA, de tal forma que serán entonces un buen parámetro para decidir si se sustituye o no el fármaco. Además, en la búsqueda de la literatura, no existen estudios que analicen las variables anteriormente descritas, y puede ser factible el desarrollo de este tipo de investigación en un Instituto como el nuestro.

Parafraseando a Lennox en 1942: "Algunos terapeutas, con el fin de extinguir las crisis, solo tienen éxito en ahogar los procesos intelectuales más finos de sus pacientes"

## METODOLOGÍA

### Área de estudio

Investigación básica y clínica.

### Diseño del estudio

Transversal, descriptivo, piloto.

### Población

Pacientes con epilepsia del universo de trabajo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez".

### Criterios de selección:

- Inclusión:
  - Adultos de 18 a 60 años con epilepsia que se encuentren en monoterapia a base de VPA.
  - No embarazo.
  - Tener menos de 10 años con el diagnóstico de epilepsia.
  - No tener otro tratamiento farmacológico antiepiléptico.
  - No haber presentado crisis convulsivas al menos en las dos semanas previas.
  - Sin deterioro cognitivo previo evaluado por MMS
  - Test de Hamilton de ansiedad y depresión negativo.
  - Sin contraindicación para toma de muestra sanguínea y realización de IRM.
  - Consentimiento informado de aceptación.
- Exclusión:
  - Biterapia para epilepsia
  - No cumplir con los criterios de inclusión
  - Estar consumiendo suplementos alimenticios a base de glutamina.

### Tamaño de la muestra:

Al ser un estudio piloto, se realiza cuota por conveniencia.

## PROCEDIMIENTOS

Inicialmente se determina que sujeto cumple con todos los criterios de selección ya mencionados. Firma de consentimiento informado de aceptación, donde se detalla los objetivos del proyecto y las pruebas a realizar. Habiendo sido firmado, se procede como sujeto de estudio. Se le realizara prueba de MMS y cuestionario de Hamilton y de no tener contraindicaciones, se concerta una cita con el paciente y su acompañante. Deberá acudir con 10 hrs de ayuno.

El día de la cita, se tomaran inicialmente muestras de sangre para determinar BHC, QS, ES, PFH completas, Niveles séricos de VPA. Para una medición fiable, si el paciente fuma, se le pedirá que no lo realice en las 12 hrs previas a la toma de la muestra. En caso de estar tomando fármacos como barbitúricos, diuréticos, de ser posible su suspensión, se realizará 24 hrs antes, de lo contrario, se hará la observación del fármaco correspondiente que el paciente este consumiendo. Lo mismo procede para ingesta de alcohol.

El laboratorio clínico general es enviado a laboratorio general del Instituto; los niveles de VPA al laboratorio de hormonas para medición por radioinmunoensayo.

Posteriormente se realiza set de pruebas neuropsicológicas, aproximadamente 40 minutos de duración. Estas pruebas neuropsicológicas incluyen la evaluación de: orientación, atención, comprensión verbal de órdenes, memoria inmediata, memoria de reproducción visual diferida, fluidez verbal, memoria, escucha dicótica. Al final, los resultados que arroja son la evaluación de: orientación en persona, lugar y tiempo; atención tónica y fásica; lenguaje expresivo: automático, repetición, denominación, fluencia léxico-semántica, prosodia, fluencia, contenido; lenguaje impreso con comprensión de órdenes, material verbal complejo; lenguaje escrito: lectura y escritura; gnosias: visuales, auditivas, táctiles, somatognosia, visuoespacial; praxias; ideomotoras, ideatorias, praxias constructivas a la copia, habilidad constrictiva, praxia del vestido; memoria: registro, mantenimiento, evocación, reciente, visual, verbal, semántica y episódica; funciones ejecutivas: intención, planeación, verificación.

Con otra cita concertada, se realizara espectroscopia por Resonancia Magnética protónica (H-MRS) en un 3 Teslas GE (GE Healthcare, Milwaukee, WI) escáner de cuerpo completo con un canal de alta resolución de 8 canales. Los participantes se posicionan en el eje y se inmovilizan por una banda cefálica. El H-MRS se obtiene usando una espectroscopia de punto (PRESS; TE = 35ms, TR = 2000ms, ancho de espectro = 5000 Hz, 4096 puntos de datos usados, 128 supresión de agua y 16 mediciones sin supresión de agua realizadas). Los elementos de volumen (voxel) de 8ml (2 x 2 x 2cm) centrado en el núcleo caudado dorsal izquierdo. Esta adquisición permite la cuantificación de glutamato. Los espectros fueron acuñados para lograr un ancho completo en un máximo (FWHM)  $\leq 12$  Hz (medido en la señal sin supresión de agua del voxel) y todos los espectros mayores a eso fueron excluidos. El voxel se definió en una secuencia T1 con imagen volumétrica en proyección axial (SPGR, TE = 5.7ms, TR = 13.4, TI = 450ms, ángulo = 20°, FOV = 26.5cm, matriz de 256 x 256, grosor del corte 1.2mm) y se orientó paralelamente a la comisura anterior, además de la corteza frontal medial bilateral. Los espectros fueron analizados con el Modelo de Combinación Lineal incluido en el programa LCModel, versión 6.2-1T (Provencher,1993) y se incluyeron los metabolitos glutamato y glutamina

## VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACION	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR	FUENTE
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que una persona ha vivido.	Número de años de vida de un paciente	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Genero	Cualitativa nominal	Condición con lo que se diferencian macho y hembra las especies animales.	Masculino Femenino	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Años de escolaridad	Cuantitativa discreta	Tiempo de asistencia a una institución educativa hasta su ingreso al estudio.	Número de años estudiados	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Tiempo de padecer epilepsia	Cuantitativa discreta	Años desde que la persona fue definida como padecer Epilepsia según los criterios internacionales	Número de años en que es diagnosticado como epilepsia	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Tipo de epilepsia	Cuantitativa nominal	Formas en que una persona convulsiona, según la semiología de los eventos epilépticos	Simple Parcial compleja Tónico clónico generalizada Tónica Clónica Mioclónica Ausencias	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Causa de epilepsia	Cuantitativa nominal	Origen de la epilepsia según la clasificación	Idiopáticas Sintomáticas Criptogénicas	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Control de crisis	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia de eventos epilépticos en las últimas dos semanas	Sin crisis en el último mes	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Tiempo de tomar VPA	Cuantitativa discreta	Años en que la persona se encuentra en tratamiento con VPA	Años de tomar VPA	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Dosis diaria de VPA	Cuantitativa discreta	Numero de miligramos indicados diariamente para el control de las crisis del paciente	Miligramos diarios de la toma del fármaco	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Otras enfermedades	Cualitativa nominal	Eventos o procesos patológicos derivados desde el nacimiento del paciente.	Enfermedades previas	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Otros fármacos	Cualitativa nominal	Fármacos no antiepilépticos que el paciente utilice	Fármacos usados	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Puntuación MMS	Cuantitativa continua	Evaluación objetiva del rendimiento cognoscitivo	Si pasa prueba: mayor 23 puntos No pasa prueba: menor de 23 puntos	Instrumento de realización de prueba

Puntuación Hamilton	Cuantitativa continua	Evaluación de depresión	No depresión: >21 puntos Si depresión: <21 puntos	Instrumento de realización de prueba
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles de hemoglobina del paciente. Valor normal: 11.5-16.4 g/dl	g/dl	Reporte de resultados de laboratorio
Hematocrito	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de hematocrito del paciente. Valor normal: 38-46%	%	Reporte de resultados de laboratorio
Plaquetas	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de plaquetas del paciente. Valor normal: 150-450 K/ml	K/ml	Reporte de resultados de laboratorio
Leucocitos	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de leucocitos del paciente. Valor normal: 4-10 K/ml	K/ml	Reporte de resultados de laboratorio
BUN	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de nitrógeno ureico del paciente. Valores normales: 6-23mg/dl	Mg/dl	Reporte de resultados de laboratorio
Sodio	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de sodio del paciente. Valores normales: 136-145 mmol/l	mmol/l	Reporte de resultados de laboratorio
Potasio	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de potasio del paciente. Valores normales: 3.5-5 mmol/l	mmol/l	Reporte de resultados de laboratorio
Billirrubinas totales	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de bilirrubina total del paciente. Valor normal 0 – 1 mg/dl	mg/dl	Reporte de resultados de laboratorio
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina del paciente. Valor normal: 35-130 U/l.	U/l	Reporte de resultados de laboratorio
TGO/AST	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de aspartatoaminotransferasa del paciente. Valor normal: 10-50 U/l.	U/l	Reporte de resultados de laboratorio
TGP/ALT	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de alaninotransferasa del paciente. Valor normal: 10-50 U/l.	U/l	Reporte de resultados de laboratorio
GGT	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de gama glutamiltranspeptidasa hepática del paciente. Valores normales: 30-150U/l	U/l	Reporte de resultados de laboratorio

Albumina	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de albúmina del paciente. Valores normales 3.5-5.2	g/dl	Reporte de resultados de laboratorio
Proteínas totales	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de proteínas totales del paciente. Valores normales: 6.4-8.3 g/dl	g/dl	Reporte de resultados de laboratorio
Niveles sericos VPA	Cuantitativa continua	Determinación de los niveles séricos de VPA del paciente. Valores normales: 50-100mg/ml	mg/ml	Reporte de resultados de laboratorio
Concentración Glx	Cuantitativa continua	Determinación de los metabolito por espectroscopia en el paciente	mMol/L	Reporte de resultados de imagen
Concentración glutamina IRM	Cuantitativa continua	Determinación del metabolito por espectroscopia en el paciente	mMol/L	Reporte de resultados de imagen
Concentración glutamato IRM	Cuantitativa continua	Determinación del metabolito por espectroscopia en el paciente	mMol/L	Reporte de resultados de imagen
Disfunción de PNPs	Cuantitativa nominal dicotómica	Tareas aplicadas para medir procesos mentales.	Si No	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Dominio disfuncional	Cuantitativa nominal	Anormalidades de los procesos mentales evaluados para cada paciente	Orientación Atención Lenguaje Gnosias Praxias Memoria Función ejecutiva	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Lóbulo disfuncional	Cuantitativa nominal	Región encefálica en la que topografiza principalmente la alteración de las pruebas neuropsicológicas	Frontal Parietal Temporal Occipital Generalizada	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizara programa SPSS versión 17. Se realizaran descripciones con porcentajes y proporciones para las variables numéricas y nominales respectivamente.

Se compararon los hallazgos de espectroscopía en pacientes contra controles sanos. Se hicieron dos grupos de acuerdo a las áreas de afectación evaluadas por pruebas neuropsicológicas.

Las comparaciones entre grupos se establecieron usando prueba de t de Student para variables paramétricas y su equivalente para variables no paramétricas.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y con los lineamientos de Helsinki, Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección II: Investigación con riesgo mínimo. Se anexa hoja de consentimiento informado y se solicitará la aprobación del Comité de Ética Institucional.

## RESULTADOS

Se revisaron 100 expedientes consecutivos de la Consulta externa del Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suarez". Se encontraron 20 pacientes en monoterapia con VPA, de los cuales, 15 no aceptaron participar en el estudio.

### Características clínicas.

Se reclutaron cinco pacientes, cuatro del género femenino y uno masculino. La media de edad 22 años (rango 18-32) y el tiempo de padecer epilepsia 3.6 años (rango 1 - 8 años). Los resultados del resto de las variables demográficas se citan en la tabla uno. Ninguno de los sujetos tiene otra enfermedad que no sea epilepsia y nadie toma fármacos por alguna otra condición. El tipo de epilepsia en dos de ellos correspondía a mioclónica juvenil (EMJ) y tres corresponden a condición de criptogénica luego de los estudios de extensión y las neuroimágenes pertinentes. Un paciente con EMJ y uno con epilepsia criptogénica presentaban anomalías electroencefalográficas, los otros tres pacientes el reporte del EEG fue normal. Se presenta una media de 31 meses de tomar VPA (rango 3-96), todos con apego y dosis séricas del antiepiléptico con media de 83.6mg/dl (rango 49.9-113mg/dl). Dos de los pacientes tienen rangos supratrapeuticos (103 y 113mg/dl) sin evidencia al menos por interrogatorio de presentar alguna alteración por lo anterior. La media libre de crisis expresada en meses fue de 15.8 (rango 1-36 meses). Y a excepción de un paciente que presentó trombocitopenia leve (98000 plaquetas) e INR 1.45, el resto de los estudios sanguíneos fueron normales (Tabla 2).

Variable	Min	Media	Max
<i>Edad (años)</i>	18	22.2	32
<i>Escolaridad (en años)</i>	9	12.6	16
<i>Tiempo de padecer epilepsia (en años)</i>	1	3.6	8
<i>Tiempo de ingesta de VPA (en meses)</i>	3	31.2	96
<i>Tiempo libre de crisis (en meses)</i>	1	15.8	36
<i>Dosis ingerida de VPA (en mg)</i>	1000	1200	1500
<i>Niveles séricos de VPA (en mg/dl)</i>	49.9	83.6	113
<i>MMS</i>	23	25.4	30
<i>Hamilton ansiedad</i>	1	3.6	6
<i>Hamilton depresión</i>	0	2.6	6

Tabla 1. Variables demográficas y de enfermedad.

### Pruebas Neuropsicológicas

El MMS, tuvo una media de 25 y la prueba de Hamilton para ansiedad y depresión, negativa en todos los pacientes explorados (Tabla 1).

En general, todos los pacientes presentan bajos puntajes al explorar su calidad de vida con la enfermedad, evaluado por el test de QOLIE, con media de 62.5puntos (rango 42.5-87.5).

En las pruebas neuropsicológicas, se evalúan diversas funciones, en total: orientación, atención, lenguaje expresivo, lenguaje impresivo, lenguaje escrito, gnosias, praxias, memoria y funciones ejecutivas. Todos los pacientes presentaron pruebas alteradas, sobre todo en los dominios de memoria y tres de ellos en lenguaje. Las alteraciones fueron referidas como leve a moderadas en los diferentes componentes de las funciones y se muestran según la disfunción de cada paciente (Figura 1).

Variable	Min	Media	Max
Leucocitos (U/l)	5880	7672	11030
Hemoglobina (g/dl)	13	14,4	15,8
Hematocrito (%)	37	42	46
Plaquetas (ul)	98000	189000	236000
BUN (mg/dl)	7	9,6	13
Sodio (mmol/l)	135	137	140
Potasio (mmol/l)	3,5	3,9	4,5
TP (segundos)	12,3	13,7	17,3
TTP (segundos)	29,3	31,6	34,9
INR	1,03	1,15	1,45
Bilirrubinas totales (mg/dl)	0.23	0.36	0.48
Fosfatasa alcalina (U/l)	56	74	86
TGO (U/l)	13	20,4	35
TGP (U/l)	9	12,4	22
GGT (U/l)	7	13	26
Proteínas totales (g/dl)	6	7,00	7,52
Albumina (g/dl)	3,79	4,37	5,00

Tabla 2. Paraclínicos sanguíneos.

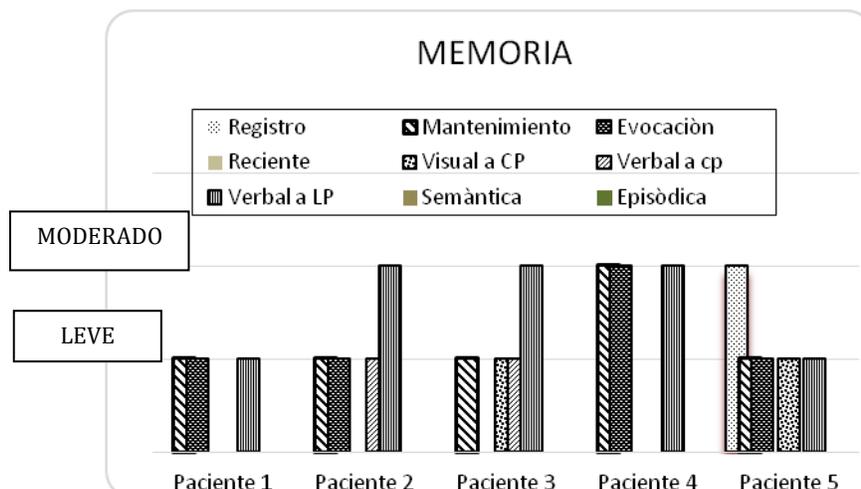


Figura 1. Alteraciones en los componentes de la memoria, reportados por paciente.

Los componentes de la memoria verbal a largo plazo, se vieron afectados de forma moderada en los pacientes 2, 3 y 4. El paciente 4 presentó además, alteraciones moderadas en mantenimiento y evocación de la memoria. El paciente 5 presentó alteración moderada para el registro de memoria. La memoria semántica y episódica no se afectó en ninguno de los pacientes, y el resto de las funciones afectadas presentaron alteraciones leves (Figura 1).

Los pacientes 2, 4, 5, tuvieron todos, alteración en el componente de fluencia del lenguaje expresivo.

El paciente 2 presentó alteraciones leves en los componentes de intención, planeación y verificación, como parte de la exploración de la función ejecutiva.

El resto de los componentes estudiados fueron normales para todos.

La tabla 3 describe la correlación neuroanatómica de las anomalías en los componentes de las funciones mentales en cada uno de los pacientes, en los que se encontró afección exclusiva en lóbulos temporales y/o frontales.

<b>Paciente</b>	<b>Correlación neuroanatómica.</b>
1	Corteza temporal mesial izquierda.
2	Corteza temporal mesial izquierda. Corteza ventromedial y cíngulo anterior. Conexiones frontotemporales bilaterales.
3	Corteza temporal mesial (principalmente hipocampo y giro dentado), de forma bilateral.
4	Corteza temporal medial izquierda. Corteza prefrontal dorsolateral izquierda y conexiones frontotemporales ipsilaterales.
5	Corteza prefrontal dorsolateral bilateral

Tabla 3. Correlación neuroanatómica por paciente de las alteraciones en pruebas neuropsicológicas.

### **Espectroscopia por resonancia magnética**

Para el análisis de los datos de la espectroscopia, se tuvo que hacer una comparación con controles sanos pareados por edad, para determinar el grado de alteración de los metabolitos. Se obtuvieron valores de glutamato, glutamina, índice conjunto (Glx) de las cortezas frontal medial y del núcleo caudado para cada uno de los sujetos de estudios y los controles.

Se presentaron diferencias significativas en la cantidad de glutamato en la corteza frontal medial de los pacientes con epilepsia respecto a los controles, siendo más bajo para los pacientes ( $p = 0.022$ ) (Tabla 4). No se encontraron diferencias significativas en Gln y Glx, solo una tendencia en los pacientes a tener menor nivel del índice Glx

<b>variable</b>		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>	<b>P</b>
<i>Niveles de Glutamato Caudado</i>	Casos	5	19.8736	22.79674	10.19501	0.419
	Controles	4	10.6728	1.70623	.85311	
<i>Niveles de Glutamina Caudado</i>	Casos	5	3.4796	.98657	.44121	0.515
	Controles	4	3.9098	.86398	.43199	
<i>Nivel Glu/Gln en Caudado</i>	Casos	5	12.5534	2.55235	1.14145	0.202
	Controles	4	14.5830	1.43781	.71891	
<i>Niveles de Glutamato Frontal</i>	Casos	5	12.0436	1.06733	.47732	0.022
	Controles	4	14.7475	1.69251	.84626	
<i>Niveles de Glutamina Frontal</i>	Casos	5	4.5234	1.32187	.59116	0.201
	Controles	4	3.1983	1.49387	.74694	
<i>Nivel Glu/Gln en Frontal</i>	Casos	5	16.5668	1.24775	.55801	0.091
	Controles	4	17.9458	.69775	.34888	

Tabla 4. Comparación de hallazgos por H-MRI entre pacientes y controles sanos.

Se hicieron dos grupos de acuerdo a las áreas de afección evaluadas por pruebas neuropsicológicas: el primero, pacientes con afección exclusivamente de memoria, y el segundo, pacientes con afección en memoria y lenguaje, se encontró que el índice Glx es significativamente mayor ( $p = 0.039$ ) en los pacientes que presentan alteración en ambas funciones de memoria y lenguaje, mientras que los niveles de glutamato son significativamente más bajos en los pacientes con afección exclusiva de la memoria ( $p = 0.010$ ) (Tabla 5). La media de niveles séricos de valproato en los pacientes con afección de la memoria fue 90.85 y de los pacientes con afección en memoria y lenguaje de 78.7, pero no presento significancia estadística ( $p = 0.666$ ).

<i>variable</i>		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>	<b>P</b>
<i>Niveles de Glutamato Caudado</i>	Afeccion solo memoria	2	7.2100	0.855599	0.605000	0.010
	Afección memoria y lenguaje	3	10.3160	.36388	.21009	
<i>Niveles de Glutamina Caudado</i>	Afeccion solo memoria	2	2.8340	.54306	.38400	0.232
	Afección memoria y lenguaje	3	3.9100	1.05096	.60677	
<i>Nivel Glu/Gln en Caudado</i>	Afeccion solo memoria	2	10.0440	1.39866	.98900	0.039
	Afección memoria y lenguaje	3	14.2263	1.24729	.72012	
<i>Niveles de Glutamato Frontal</i>	Afeccion solo memoria	2	12.2845	.33870	.23950	0.740
	Afección memoria y lenguaje	3	11.8830	1.45749	.84148	
<i>Niveles de Glutamina Frontal</i>	Afeccion solo memoria	2	4.6605	1.92687	1.36250	0.880
	Afección memoria y lenguaje	3	4.4320	1.26765	.73188	
<i>Nivel Glu/Gln en Frontal</i>	Afeccion solo memoria	2	16.9455	2.26486	1.60150	0.761
	Afección memoria y lenguaje	3	16.3143	.55671	.32142	

Tabla 5. Comparación entre grupos de acuerdo a la afección en los componentes de las pruebas neuropsicológicas.

No se encontró asociación entre las alteraciones en los metabolitos determinados por H-MRI y los niveles de VPA sérico de cada paciente.

## DISCUSIÓN

Los pacientes que se encuentran en monoterapia con Valproato presentaron alteraciones en la evaluación neuropsicológica en los lóbulos frontal, temporal y frontotemporal. Estas afecciones pueden tener relación con el tipo de epilepsia y el uso de VPA; no así con el tiempo de evolución de la epilepsia y control de crisis, ya que todos los pacientes al momento del estudio se encontraban libres de crisis por más de un mes y dos pacientes hasta por tres años. A pesar de un control adecuado de crisis, tres pacientes presentaron baja calidad de vida medida a través del QOLIE. Las alteraciones en las pruebas neuropsicológicas no se vieron influenciadas por la presencia de ansiedad y/o depresión ya que estos se encontraban ausentes cuando fueron evaluadas por la escala de Hamilton.

Como en lo reportado previamente en la literatura por Garcia M et al <sup>(13)</sup> y Petroff OA et al, <sup>(22)</sup> los pacientes si presentaron elevación en los niveles de glutamina medidos por H-MRI en la corteza frontal y disminución del índice Glx en relación a los controles sanos, aunque sin significancia estadística. Sin embargo, se encontraron niveles significativamente bajos de glutamato en la corteza frontal medial de los pacientes. A partir de estos hallazgos se puede inferir que el bloqueo que el VPA provoca en el metabolismo del amonio lleva a elevación de los niveles de glutamina y anormalidad del índice Glx, con la consecuente disminución de los niveles de glutamato.

En el estudio de Petroff OA <sup>(22)</sup>, se describe que se midió GABA, Glu, Gln por H-MRI en la corteza occipital de pacientes con crisis parciales complejas refractarias. La Gln se encontró elevada en pacientes tomando VPA (tres de cinco pacientes) y dos de nueve pacientes tomando carbamazepina o fenitoina. Ese mismo estudio reporta que los niveles de glutamato se encontraron elevados solamente en dos de cinco pacientes en tratamiento con VPA. Concluye que los niveles elevados de glutamato y bajos de GABA contribuyen a la refractariedad de la epilepsia y que las alteraciones de Gln pueden deberse a hiperamonemia. Con estos resultados y los que se encontraron en el presente estudio, es necesario realizar un análisis multivariado para determinar si estas alteraciones se encuentran en relación con la epilepsia o efectivamente se asocian al uso de VPA en los pacientes.

No tenemos en este momento una interpretación satisfactoria para la disminución del índice Glx en los pacientes que presentan afección exclusiva de la memoria, pero se postula que tendrá que ver con las conexiones frontotemporales que los pacientes también presentaron anormales.

En el núcleo caudado convergen las vías glutamatergicas de la corteza frontal y en el presente estudio no se encontraron afectadas estas, por lo que se debe extender el análisis de la corteza frontal no solo a su parte medial para determinar donde predomina la afección. Así mismo, es importante hacer mediciones en sustancia blanca, ya que donde ocurre la acumulación de Gln predominantemente es en los astrocitos.

Todas las anomalías encontradas en los pacientes no tuvieron relación con los niveles séricos de VPA. Proponemos que complementar el estudio con los niveles de amonio sérico y glutamina en LCR pudieran evidenciar la anomalía de la vía metabólica del amonio como efecto idiosincrático de la administración del VPA.

El tamaño de la muestra es un limitante en el hospital donde se realiza el estudio, debido a que por sus características del Hospital de tercer nivel, es difícil encontrar pacientes que cumplan los criterios de selección., donde es complicado que se encuentren pacientes solamente con monoterapia a base de valproato, ya que la mayor parte de los pacientes estudiados son farmacorresistentes o con politerapia racional.

Es necesario el aumentar la muestra de pacientes del presente estudio para obtener resultados mas fidedignos.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes en monoterapia con VPA presentan alteraciones en las pruebas neuropsicológicas específicamente de memoria y/o lenguaje.

Los niveles bajos de Glutamina en el lóbulo frontal pueden ser un indicador de anormalidad en la vía amonio/glutamina provocado por el Valproato para el tratamiento de epilepsia.

Se debe profundizar en el estudio de IRM en pacientes con epilepsia y su relación con el uso de fármacos antiepilépticos.

## REFERENCIAS

1. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16(10):695-714.
2. Lewis C, Deshpande A, Tesar G, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *CurrMed Res Opin* 2012; 28:1039-42.
3. Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 583-7.
4. Soto V, Ramírez D. Valproic acid-induced encephalopathy: series of seven cases. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2011; 49 (3): 243-250.
5. Chicharro A, Marinis A, Kanner A. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: Looking for problems where they do not exist? *Epilepsy & Behavior* 2007; (11): 361-366.
6. Wadzinski J et al. Valproate-associated Hyperammonemic Encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20:499-502.
7. Chopra A, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *General Hospital Psychiatry* 2012; 34: 290-298.
8. Martinez J, Correa E. Hiperamonemia secundaria a acidovalpróico. *Trastor animo* 2006; 2: 34-43.
9. Letter to the Editor. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist? *Epilepsy & Behavior* 2008;12:497-498.
10. Kappus R, Bajaj J. Covert Hepatic Encephalopathy: Not As Minimal As You Might Think. *ClinGastr And Hepat* 2012;10:1208-1219.
11. Gomceli YB, Kutlu G, Cadvar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy & Behavior* 2010;10:583-587.
12. Vossler DG, et al. Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002;43:154-9.
13. Garcia M et al. Valproate – induced metabolic changes un patients with epilepsy: Assesment with H-MRS. *Epilepsia* 2009; 50(3): 486-492.
14. Bega D et al. Fatal Hyperammonemic Brain Injury from Valproic Acid Exposure. *Case Rep Neurol* 2012; 4:224-230.
15. Campos-Castelló J. Neuropsicología De La Epilepsia: ¿Qué Factores Están Implicados?. *RevNeurol* 2006; 43: S59-S70.
16. Eddy C, Rickards H, Cavanna A The cognitive impact of antiepileptic drugs. *TherAdvNeurolDisord* 2011; 4: 385-407.
17. Zanet BS, Cohen RA. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. *Epilepsia* 1986; 27: 234-40.
18. Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonemia. *J ClinPsychopharmacol* 2002;22:631-3.
19. Maestú, Martín A, Sola T, Ortiz C. Neuropsicología Y Deterioro Cognitivo En La Epilepsia. *RevNeurol* 1999; 28 (8): 793-798
20. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6):S414.
21. C de la Fuente-Sandoval et al. Glutamate in the striatum of prodrome and acute psychosis. *Neuropsychopharmacology*; 2011:1-11.

22. Petroff OA et al. Effects of valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamine, and GABA in patients with refractory complex partial seizures. *Seizure* 1999; 8:120-7.

## ANEXO 1



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C. P. 14269  
México, D.F., Tel. 56-06-14-07  
<http://www.innn.salud.gob.mx>

México, D. F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 201\_\_

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He sido invitado por la Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez y la Dra. Alma Yolanda Alvarado Gutiérrez a participar en el protocolo:

*Impacto del tratamiento con Valproato en Pruebas Neuropsicológicas e Imagen por Resonancia Magnética en pacientes con Epilepsia.*

#### **Presentación del estudio.**

Los investigadores responsables me han dicho que el tomar valproato para el tratamiento de epilepsia, en algunos pacientes, se puede relacionar con alteraciones neuropsicológicas que pueden aun no estar diagnosticadas. Están tratando de determinar si yo tengo estas alteraciones y asociar si esos cambios en las pruebas son debidos a elevación de dos sustancias en mi cuerpo llamadas amonio y glutamina y que también ocasionen cambios evaluados por Imagen de Resonancia Magnética.

La investigación está particularmente enfocada en determinar:

Cuál es el grado de alteración de las pruebas neuropsicológicas que puedo tener por el uso de Valproato.

Investigar si tengo elevado el glutamato y la glutamina determinado por imagen por Resonancia Magnética.

En caso de salir positivo, determinar si es necesario modificarme el tratamiento o cambiar de tratamiento, de tal forma que este cambio o modificación modifique mi calidad de vida.

#### **Procedimientos.**

Para lo anterior, se me ha explicado que es necesario realizarme 3 tipos de estudios:

Realización de pruebas neuropsicológicas que consisten en pruebas escritas para analizar mis funciones mentales.

Toma de muestras de sangre cuando yo acuda en ayuno para determinar el buen funcionamiento de mi riñón, hígado y sistema de coagulación, además de verificar que los niveles séricos de valproato se encuentren estables.

Estudio de resonancia magnética convencional, sin aplicación de medio de contraste o sedación, donde se midan los niveles de glutamina, glutamato y su índice conjunto Glx, para estudiar qué clase de alteraciones presenta.

#### **Confidencialidad**

La información obtenida en este protocolo es confidencial y nadie más tiene acceso a la misma mas que los investigadores.

#### **Beneficios.**

Con mi participación no obtendré beneficios económicos. Los estudios se me realizarán sin costo alguno.

**Abandono del estudio.**

Mi participación es **LIBRE** y **VOLUNTARIA**. Si decido no participar o salirme de este protocolo, no afectara en nada mi atención en el INNN "Manuel Velasco Suárez".

**Etica del estudio.**

El presente estudio ha sido revisado por el Comité de Bioética Institucional, a cargo del Dr Antonio Ruiz.

**Identificación de los investigadores.**

Si en el transcurso del estudio (entre el primer contacto con el investigador y hasta una semana después del último estudio) me surgen dudas, comentarios o se presenta algún evento o contratiempo relacionado con el protocolo, estaré siempre en contacto con uno de los investigadores del Instituto en las extensiones 1055 (Dra. Martínez) y 2550 (Dra. Alvarado)

Por lo anterior, Yo \_\_\_\_\_ como paciente y  
Yo \_\_\_\_\_ como testigo, en uso de mis facultades, libre, voluntariamente y sin presiones de ninguna índole, declaro que he sido debidamente informado por los médicos investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" acerca de los procedimientos de el presente protocolo de investigación. He recibido información verbal durante la entrevista sobre la naturaleza del propósito, beneficios, riesgos y alternativas de este procedimiento, así como de los medios con el que cuenta el hospital para realizarlo y otorgo mi consentimiento para que me sea aplicado el protocolo.

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma, teléfono del paciente.

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma, teléfono del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma, teléfono del testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma y teléfono de la persona que obtiene el consentimiento informado.



## ANEXO 2

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C. P. 14269  
México, D.F., Tel. 56-06-14-07  
<http://www.innn.salud.gob.mx>

---

### QOLIE-31 CALIDAD DE VIDA EN EPILEPSIA

Fecha de hoy \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

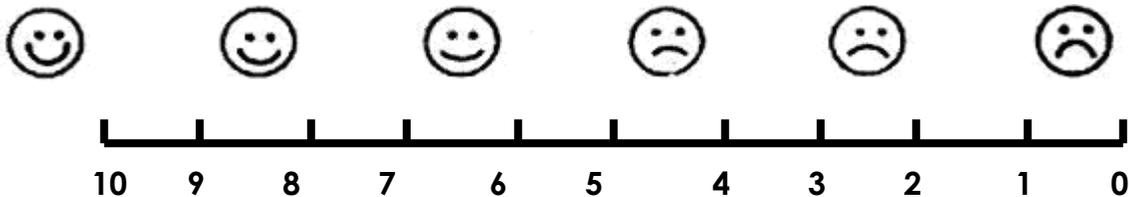
Diagnóstico/ años de evolución \_\_\_\_\_

Sexo H  M  Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

Las siguientes preguntas se refieren a lo que usted piensa acerca de su salud y actividades de la vida diaria. Encierre el número más apropiado (1,2,3 ...). si no está seguro de qué contestar, por favor, elija la respuesta más apropiada y escriba un comentario o explicación abajo.

Por favor, pida ayuda si lo necesita para leer o marcar sus respuestas.

1. En general, usted diría que su calidad de vida es:  
(encierre un número en la escala de abajo)



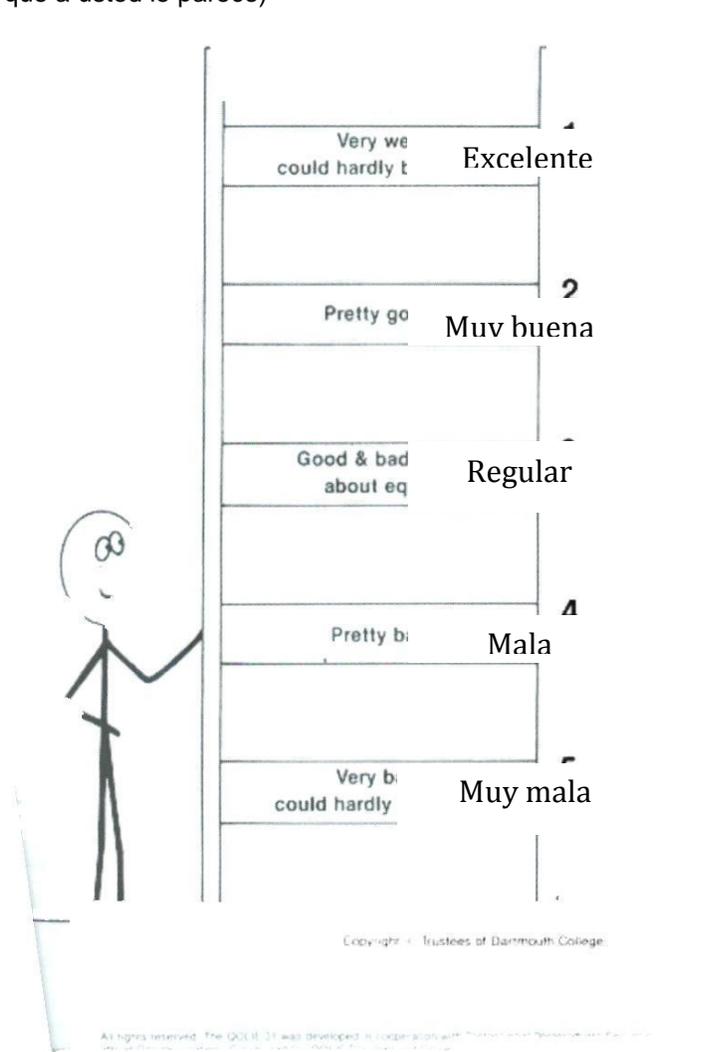
La mejor calidad de vida  
posible

La peor calidad de vida posible  
(tan mala o peor que estar muerto)

Estas preguntas se refieren a como se ha sentido y cómo han sido para usted las últimas 4 semanas. Para cada pregunta, por favor, encierre la respuesta que crea más apropiada. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo ...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
2. Se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
3. Estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
4. Se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6
5. Se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
6. Tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
7. Se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
8. Se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
9. Se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Se sintió preocupado por tener otra crisis epilépticas?	1	2	3	4	5	6
12. Ha tenido dificultad para razonar y resolver problemas (tales como, hacer planes, tomar decisiones, aprender nuevas cosas)?	1	2	3	4	5	6
13. Cuánto su salud le ha dificultado sus actividades sociales (tales como, visitar a los amigos o familiares)?	1	2	3	4	5	6

14. Cómo ha sido su calidad de vida desde las últimas 4 semanas (es decir, que tan buena ha sido de acuerdo a lo que a usted le parece)



Las siguientes preguntas están relacionadas con la MEMORIA

	Mucho	Sí, moderadamente	Sólo un poco	Nunca
15. En las últimas 4 semanas ha tenido alguna dificultad con la memoria	1	2	3	4

Encierre un número, para indicar que tan frecuentemente en las últimas 4 semanas ha tenido algún problema para recordar o que tan frecuentemente este problema de memoria ha interferido con su vida cotidiana o trabajo.

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo una vez	Nunca
16. Dificultades para recordar lo que le dice la gente	1	2	3	4	5	6

Las siguientes preguntas son para saber si tiene problemas en la CONCENTRACION.

Qué tan frecuente en las últimas 4 semanas ha tenido problemas en la concentración o que tan frecuentemente estos problemas han interferido con su vida cotidiana o trabajo

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo una vez	Nunca
17. Problemas de concentración al leer	1	2	3	4	5	6
18. Problemas de concentración para hacer sólo una cosa al mismo tiempo	1	2	3	4	5	6

Las siguientes preguntas se refieren a problemas que usted puede tener en ciertas ACTIVIDADES.

Durante las últimas 4 semanas la epilepsia o los medicamentos antiepilépticos le han causado problemas con:

	Bastante	Mucho	Sí, moderadamente	Un poco	Nada
19. Su tiempo libre (tales como hobbies, esparcimiento)	1	2	3	4	5
20. Manejar	1	2	3	4	5

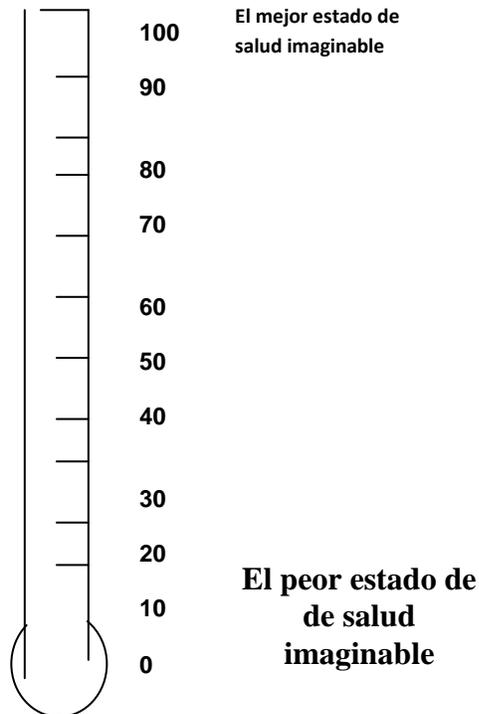
Las siguientes preguntas están relacionadas acerca de cómo se SIENTE con las crisis epilépticas.

	Siempre tengo mucho miedo	Siempre tengo poco miedo	No, sólo algunas veces tengo miedo	Nunca tengo miedo
21. Tiene miedo de tener crisis durante el siguiente mes	1	2	3	4
	Siempre estoy preocupado/a	Ocasionalmente estoy preocupado/a	No, nunca estoy preocupado/o	
22. Le preocupa lastimarse usted mismo durante una crisis	1	2	3	
	Siempre estoy muy preocupado	Siempre estoy un poco preocupado	No, sólo algunas veces estoy preocupado	No, nunca estoy preocupado
23. Qué tan preocupado está por causar algún problema después de tener una crisis durante el siguiente mes	1	2	3	4
24. Qué tanto le preocupa que los medicamentos que toma sean malos sí se los toma durante mucho tiempo	1	2	3	4

Encierre el número que mejor indique cuánto le molesta a usted cada uno de los siguientes problemas, en una escala de 1 a 5, donde 1 = No, no es molesto y 5 = Extremadamente molesto.

25.Crisis	1	2	3	4	5
26.Dificultades de memoria	1	2	3	4	5
27.Limitaciones laborales	1	2	3	4	5
28.Limitaciones sociales	1	2	3	4	5
29.Efectos físicos de los medicamentos antiepilépticos	1	2	3	4	5
30.Efectos mentales de los medicamentos antiepilépticos	1	2	3	4	5

31. ¿Qué tan buena o mala piensa que es su salud?. En la siguiente escala que indica el termómetro, el mejor estado de salud imaginable es de 100 y el peor o muy mal estado de salud es de 0. Indique como se siente de salud encerrando un número en la escala. Por favor, considere la epilepsia como parte de su salud cuando responda esta pregunta.



Comentarios \_\_\_\_\_



5 ( ) **ATENCIÓN Y CÁLCULO**  
 Pida al paciente: *Reste de 4 en 4, a partir de 40. Fíjese bien, se trata de contar para atrás, restando 4 cada vez, por ejemplo: 40-40=36; 36-4=32. Continúe hasta que yo le diga que se detenga.*  
 Deténgalo después de cinco sustracciones (no proporcione ayuda)

28 ( )  
 24 ( )  
 20 ( )  
 16 ( )  
 12 ( )

3 ( ) **EVOCACIÓN**  
 Pida al paciente: *Repita las tres palabras que le pedí que recordara.*

Flor ( )  
 Coche ( )  
 Nariz ( )

2 ( ) **LENGUAJE**  
Nombrar: muestre al paciente un reloj y pregúntele: *¿Cómo se llama esto?*. Repita lo mismo con una moneda.

Reloj ( )  
 Moneda ( )

1 ( ) Repetición: Diga al paciente la siguiente instrucción: *Le voy a decir una oración, y repítala después de mí, (diga lenta y claramente):*  
**No voy si tu no llegas temprano.** (Sólo 1 ensayo)

3 ( ) Comprensión: Coloque una hoja de papel sobre el escritorio y pida al paciente: *Tome la hoja de papel con su mano derecha, después dóblela y tírela al piso.* Tome la hoja de papel:  
 con su mano derecha ( )  
 dóblela ( )  
 tírela al piso ( )

1 ( ) Lectura: Muestre al paciente la instrucción escrita: **CIERRE SUS OJOS.** Muestre sólo el letrero. Pida al paciente: *Por favor haga lo que dice aquí.*

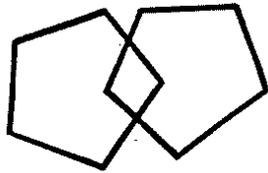
1 ( ) Escritura: Presente al paciente una hoja; puede ser en la que se encuentra la instrucción escrita. Pídale: *Escriba en este espacio, un pensamiento que sea una oración con sentido, que tenga sujeto y verbo.* (No proporcione ayuda).

1 ( ) Copia del modelo: Muestre al paciente el modelo de los dos pentágonos cruzados. Pida: *Copie por favor, este dibujo en el espacio en blanco de ésta misma hoja.* Debe haber 10 ángulos, y dos intersectados. (No tome en cuenta temblor o rotación).

TOTAL \_\_\_\_\_

\*Anotar el total sobre lo valora

## CIERRE SUS OJOS





ANEXO 4

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C. P. 14269  
México, D.F., Tel. 56-06-14-07  
<http://www.innn.salud.gob.mx>

HOJA DE REGISTRO

Impacto del tratamiento con Valproato en Pruebas Neuropsicológicas e Imagen por Resonancia Magnética en pacientes con Epilepsia							Fecha:		
NOMBRE									
Registro			Edad		Genero		Masc <input type="checkbox"/>	Fem <input type="checkbox"/>	
Escolaridad			Años de escolaridad						
Tiempo de padecer epilepsia				Tipo de epilepsia					
Causa de epilepsia				Fecha última crisis			Control	Si No	
Tiempo de tomar Valproato				Dosis diaria					
Otras enfermedades									
Otros tratamientos usados									
Puntuación MMS						Puntuación Hamilton			Calidad de vida en epilepsia
Pruebas neuropsicológicas anormales						SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Dominio disfuncional	Orientacion <input type="checkbox"/>	Atención <input type="checkbox"/>	Lenguaje <input type="checkbox"/>	Gnosias <input type="checkbox"/>	Praxias <input type="checkbox"/>	Memoria <input type="checkbox"/>	Función ejecutiva <input type="checkbox"/>		
Lóbulo disfuncional	Frontal <input type="checkbox"/>	Parietal <input type="checkbox"/>	Temporal <input type="checkbox"/>	Occipital <input type="checkbox"/>	Generalizada <input type="checkbox"/>				
Laboratorio									
WBC		Hb		Htc		Plaq			
BUN		Sodio		Potasio					
BT		F. Alc		TGO		TGP			
Albúmina		Proteinas		GGT					
NS VPA		NS amonio		NS glutamina					
Glutamina LCR			Amonio LCR						
GLutamina IRM		Glutamato IRM		Glx IRM					



ANEXO 5

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C. P. 14269  
México, D.F., Tel. 56-06-14-07  
<http://www.innn.salud.gob.mx>

TEST DE HAMILTON PARA DEPRESION/ANSIEDAD

Nombre del paciente: _____		
Fecha de evaluación _____ Ficha clínica: _____		
<p><b>1</b></p> <p><b>Ansiedad</b></p>	<p><b>Se refiere a la condición de incertidumbre ante el futuro que varía y se expresa desde con preocupación, inseguridad, irritabilidad, aprensión hasta con terror sobrecogedor.</b></p>	Puntaje
	<p><b>0</b> El paciente no está ni más ni menos inseguro o irritable que lo usual</p>	
	<p><b>1</b> Es dudoso si el paciente se encuentre más inseguro o irritable que lo usual</p>	
	<p><b>2</b> El paciente expresa claramente un estado de ansiedad, aprensión o irritabilidad, que puede ser difícil de controlar. Sin embargo, no interfiere en la vida del paciente, porque sus preocupaciones se refieren a asuntos menores.</p>	
	<p><b>3</b> La ansiedad o inseguridad son a veces más difíciles de controlar, porque la preocupación se refiere a lesiones o daños mayores que pueden ocurrir en el futuro. Ej: la ansiedad puede experimentarse como pánico o pavor sobrecogedor. Ocasionalmente ha interferido con la vida diaria del paciente.</p>	
	<p><b>4</b> La sensación de pavor está presente con tal frecuencia que interfiere notablemente con la vida cotidiana del paciente.</p>	
<p><b>2</b></p> <p><b>Tensión</b></p>	<p><b>Este ítem incluye la incapacidad de relajación, nerviosismo, tensión corporal, temblor y fatiga.</b></p>	Puntaje
	<p><b>0</b> El paciente no está ni más ni menos tenso que lo usual</p>	
	<p><b>1</b> El paciente refiere estar algo más nerviosos y tenso de lo usual</p>	
	<p><b>2</b> El paciente expresa claramente ser incapaz de relajarse, tener demasiada inquietud interna difícil de controlar, pero que no interfiere con su vida cotidiana.</p>	
	<p><b>3</b> La inquietud interna y el nerviosismo son tan intensos o frecuentes que ocasionalmente han interferido con el trabajo cotidiano del paciente.</p>	
<p><b>4</b> La tensión y el nerviosismo interfieren todo el tiempo con la vida y el trabajo cotidiano del paciente</p>		
<p><b>3</b></p> <p><b>Miedo</b></p>	<p><b>Tipo de ansiedad que surge cuando el paciente se encuentra en situaciones especiales, que pueden ser espacios abiertos o cerrados, hacer fila, subir en un autobús o un tren. El paciente siento alivio evitando esas situaciones. Es importante notar en esta evaluación, si ha existido más ansiedad fóbica en el episodio presente que lo usual.</b></p>	Puntaje

	<b>0</b>	No se encuentran presentes	
	<b>1</b>	Presencia dudosa	
	<b>2</b>	El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	
	<b>3</b>	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos.	
	<b>4</b>	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano	
<b>4</b> <b>Insomnio</b>	<b>Se refiere a la experiencia subjetiva del paciente de la duración del sueño (horas de sueño en un período de 24 horas), la profundidad o ligereza del sueño, y su continuidad o discontinuidad. Nota: la administración de hipnóticos o sedantes no se tomará en cuenta.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	Profundidad y duración del sueño usuales	
	<b>1</b>	Es dudoso si la duración del sueño está ligeramente disminuida (ej: dificultad para conciliar el sueño), sin cambios en la profundidad del sueño.	
	<b>2</b>	La profundidad del sueño está también disminuida, con un sueño más superficial. El sueño en general está algo trastornado.	
	<b>3</b>	La duración y la profundidad del sueño están notablemente cambiadas. Los períodos discontinuos de sueño suman pocas horas en un período de 24 horas.	
	<b>4</b>	hay dificultad para evaluar la duración del sueño, ya que es tan ligero que el paciente refiere períodos cortos de adormecimiento, pero nunca sueño real.	
<b>5</b> <b>Dificultades en la concentración y la memoria</b>	<b>Se refiere a las dificultades para concentrarse, para tomar decisiones acerca de asuntos cotidianos y alteraciones de la memoria.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	El paciente no tiene ni más ni menos dificultades que lo usual en la concentración y la memoria.	
	<b>1</b>	Es dudoso si el paciente tiene dificultades en la concentración y/o memoria	
	<b>2</b>	Aún con esfuerzo es difícil para el paciente concentrarse en su trabajo diario de rutina.	
	<b>3</b>	Dificultad más pronunciada para concentrarse, en la memoria o en la toma de decisiones. Ej: tiene dificultad para leer un artículo en el periódico o ver un programa de TV completo. Se califica '3', siempre que la dificultad de concentración no influya en la entrevista.	
	<b>4</b>	El paciente muestra durante la entrevista dificultad para concentrarse o en la memoria, y/o toma decisiones con mucha tardanza.	

<b>6</b>  <b>Animo deprimido</b>	<b>Comunicación verbal y no verbal de tristeza, depresión, desaliento, inutilidad y desesperanza.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	Animo natural	
	<b>1</b>	Es dudoso si el paciente está más desalentado o triste que lo usual. Ej: el paciente vagamente comenta que está más deprimido que lo usual.	
	<b>2</b>	El paciente está más claramente preocupado por experiencias desagradables, aunque no se siente inútil ni desesperanzado.	
	<b>3</b>	El paciente muestra signos no verbales claros de depresión y/o desesperanza.	
	<b>4</b>	El paciente enfatiza su desaliento y desesperanza y los signos no verbales dominan la entrevista, durante la cual el paciente no puede distraerse.	
<b>7</b>  <b>Síntomas somáticos generales (musculares)</b>	<b>Incluyen debilidad, rigidez, hipersensibilidad o dolor franco de localización muscular difusa. Ej: dolor mandibular o del cuello.</b>		
	<b>0</b>	No se encuentran presentes	Puntaje
	<b>1</b>	Presencia dudosa	
	<b>2</b>	El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	
	<b>3</b>	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos.	
	<b>4</b>	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano.	
<b>8</b>  <b>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</b>	<b>Incluye aumento de la fatigabilidad y debilidad los cuales se constituyen en reales alteraciones de los sentidos. Incluye tinitus, visión borrosa, bochornos y sensación de pinchazos.</b>		Puntaje
	<b>0</b>	No presente	
	<b>1</b>	Es dudoso si las molestias referidas por el paciente son mayores que lo usual.	
	<b>2</b>	La sensación de presión en los oídos alcanza el nivel de zumbido, en los ojos de alteraciones visuales y en la piel de pinchazo o parestesia.	
	<b>3</b>	Los síntomas generales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>4</b>	Los síntomas sensoriales generales están presentes la mayor parte del tiempo e interfiere claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>9</b>	<b>Incluye taquicardia, palpitaciones, opresión, dolor torácico, latido de venas y arterias y sensación de desmayo.</b>	

<b>Síntomas cardiovascu-lares</b>	<b>0</b>	No presentes	
	<b>1</b>	Dudosamente presentes	
	<b>2</b>	Los síntomas están presentes pero el paciente los puede controlar.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas cardiovasculares, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral	
	<b>4</b>	Los síntomas cardiovasculares están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>10</b>	<b>Incluye sensaciones de constricción o de contracción en la garganta o pecho, disnea que puede llevar a sensación de atoro y respiración suspirosa..</b>		Puntaje
<b>Síntomas respiratorios</b>	<b>0</b>	No presente	
	<b>1</b>	Dudosamente presente	
	<b>2</b>	Los síntomas respiratorios están presentes pero el paciente puede controlarlos.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas respiratorios, los cuales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral de él.	
	<b>4</b>	Los síntomas respiratorios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>11</b>	<b>Incluye dificultades para deglutir, sensación de "vacío en el estómago", dispepsia, ruidos intestinales audibles y diarrea.</b>		Puntaje
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	<b>0</b>	No presentes	
	<b>1</b>	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto a las molestias habituales del paciente).	
	<b>2</b>	Una o más de las molestias descritas arriba están presentes pero el paciente las puede controlar.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas gastrointestinales, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del enfermo (tendencia a no controlar la defecación)	
	<b>4</b>	Los síntomas gastrointestinales están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>12</b>	<b>Incluye síntomas no orgánicos o psíquicos tales como polaquiuria, irregularidades menstruales, anorgasmia, dispareunia, eyaculación precoz, pérdida de la erección.</b>		Puntaje
<b>Síntomas genito</b>	<b>0</b>	No presentes	

<b>urinarios</b>	<b>1</b>	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto de las sensaciones genito urinarias frecuentes del paciente).	
	<b>2</b>	Uno o más de los síntomas mencionados están presentes, pero no interfieren con la vida diaria y laboral del presente.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas genito-urinarios mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>4</b>	Los síntomas genito-urinarios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>13</b>	<b>Incluye sequedad de boca, enrojecimiento facial o palidez, transpiración y mareo.</b>		Puntaje
<b>Síntomas autonómicos</b>	<b>0</b>	No se encuentran presentes	
	<b>1</b>	Presencia dudosa	
	<b>2</b>	Una o más de las molestias autonómicas descritas más arriba están presentes pero no interfieren con la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>3</b>	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas autonómicos mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del paciente.	
	<b>4</b>	Los síntomas autonómicos están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>14</b>	<b>Incluye comportamiento del paciente durante la entrevista. ¿Estaba el paciente tenso, nervioso, agitado, impaciente, tembloroso, pálido, hiperventilando o transpirando</b>		Puntaje
<b>Conducta durante la entrevista</b>	<b>0</b>	El paciente no parece ansioso	
	<b>1</b>	Es dudoso que el paciente esté ansioso	
	<b>2</b>	El paciente está moderadamente ansioso	
	<b>3</b>	El paciente está claramente ansioso	
	<b>4</b>	El paciente está abrumado por la ansiedad. Tiritando y temblando completamente.	