

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**Efecto del tratamiento antiepiléptico con levetiracetam vs
valproato en la función cognitiva, en pacientes adultos con
epilepsia generalizada.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
EMILIA MONTSERRAT GONZÁLEZ VILLAGÓMEZ

DRA. ANGÉLICA ERNESTINA RUIZ FRANCO
ASESOR METODOLÓGICO Y TEMÁTICO

DR. AIDÉ MONTANTE MONTES DE OCA
ASESOR METODOLÓGICO Y TEMÁTICO

DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ
ASESOR METODOLÓGICO Y TEMÁTICO

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019



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.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CON LEVETIRACETAM VS VALPROATO EN LA FUNCIÓN COGNITIVA, EN PACIENTES ADULTOS CON EPILEPSIA GENERALIZADA.

DR. JAIME MELLADO ÁBREGO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA

DRA. ANGÉLICA ERNESTINA RUIZ FRANCO
ASESOR METODOLÓGICO Y TEMÁTICO

Número de registro de protocolo: HJM 0526/18-R

A Dios ...

Gracias por permitirme vivir cada día de este camino y llenar mi vida de bendiciones

A mis padres y mi hermano...

Gracias por alentarme, respaldarme, guiarme y educarme con amor

A mi mejor amigo y compañero de vida, Noel...

Gracias por acompañarme de la mano y dar sentido a mis días

A mis profesores...

Gracias por enseñarme cada día y ayudarme a crecer como médico y persona

A mis compañeros...

Gracias por trabajar conmigo en buenos y malos momentos, gracias por la ayuda y las enseñanzas

A mis amigos...

Gracias por las risas, los regaños, las alegrías y las tristezas, gracias por estar

ÍNDICE

Introducción y antecedentes	5
Generalidades de epilepsia	5
Deterioro cognitivo y epilepsia	6
Asociación entre deterioro cognitivo y fármacos antiepilépticos	7
Evaluación de la función cognitiva de los pacientes con epilepsia	10
Evaluación neuropsicológica	11
Estudios neurofisiológicos	13
Justificación	16
Pregunta de investigación	17
Hipótesis	17
Objetivos	18
General	18
Particulares	18
Metodología	19
Diseño de estudio	19
Definición de la población	20
Definición de variables	21
Técnicas y procedimientos	23
Análisis estadístico	25
Aspectos éticos	26
Resultados	27
Discusión	33
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Apéndice	37

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

GENERALIDADES DE EPILEPSIA

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en todo el mundo, alrededor de 50 millones de personas padecen epilepsia y cerca del 80% de estos pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos, donde se encuentra incluido México.

La epilepsia es enfermedad cerebral que se define 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 durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) tras la aparición de dos crisis no provocadas; 3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia.(1)

Los diferentes tipos de epilepsia pueden ser clasificados como epilepsia generalizada, epilepsias focales y epilepsias combinadas generalizadas y focales. Las personas con epilepsias generalizadas pueden tener una variedad de tipos de convulsiones que incluyen crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas, tónicas y tónico-clónicas, el diagnóstico de epilepsia generalizada se realiza sobre bases clínicas, respaldado por el hallazgo de descargas EEG interictales típicas. En cuanto a la etiología, se reconocen diferentes grupos etiológicos y su identificación en cada paciente puede tener implicaciones terapéuticas de importancia, los grupos etiológicos son los siguientes: estructurales, infecciosas, metabólicas, genéticas, inmunes y desconocida; teniendo en cuenta que un paciente puede ser clasificado dentro de más de un grupo etiológico. Actualmente hay una gran cantidad de pacientes en quienes la causa de su epilepsia es desconocida y su diagnóstico se limita a la semiología y el uso de electroencefalograma, ya que el grado en que se puede encontrar una causa depende en gran medida de los recursos disponibles.(2)

Muchas de las epilepsias se asocian con diversas comorbilidades como problemas de aprendizaje, psicológicos y de conducta, los cuales varían en tipo y gravedad, desde sutiles dificultades de aprendizaje hasta discapacidad intelectual, o psiquiátricas como trastornos del espectro autista y depresión.

DETERIORO COGNITIVO Y EPILEPSIA

En las epilepsias crónicas, se observan déficits cognitivos en aproximadamente el 70-80% de los pacientes(3). De los pacientes epilépticos 44% tiene dificultades para aprender o retraso psicomotor, 59% tiene problemas de sueño o cansancio, 63% de los pacientes no puede lograr actividades u objetivos debido al tratamiento antiepiléptico(4). Se han encontrado déficits objetivos, principalmente en la atención, la función ejecutiva y la memoria, hasta el 70% de los pacientes adultos no tratados con epilepsia de reciente inicio.(5)

En general, se acepta que la cognición en la epilepsia está determinada multifactorialmente, hay factores estáticos y factores dinámicos, que interactúan sinérgicamente afectando la cognición de los pacientes. Los factores estáticos están representados por diferentes tipos de lesiones cerebrales, ya sea por anomalías del desarrollo o lesiones cerebrales adquiridas, las cuales condicionan un deterioro cognitivo. Entre los factores dinámicos encontramos la epilepsia activa, el tratamiento antiepiléptico y las comorbilidades psiquiátricas, los cuales contribuyen al deterioro cognitivo(6); otros factores que influyen son la edad de inicio de la epilepsia, ya que en etapas tempranas puede repercutir en la maduración y desarrollo neurológico, la duración de la epilepsia, la reserva cognitiva y características demográficas como el nivel socioeconómico y escolaridad(3).

Dada la complejidad de las interacciones de los diferentes factores que pueden condicionar el deterioro cognitivo en los pacientes epilépticos, en etapas avanzadas de la epilepsia, y sin una evaluación estandarizada repetida, es casi imposible atribuir retrospectivamente los déficits cognitivos a factores particulares que pueden estar involucrados, no se pueden separar los efectos cognitivos del trastorno subyacente, las convulsiones y el tratamiento. Esto enfatiza la necesidad de una evaluación del estado cognitivo de los pacientes inmediatamente después del diagnóstico, e idealmente antes del inicio del tratamiento antiepiléptico.

El conocer el estado cognitivo inicial puede dirigir la elección del tratamiento, o indicar la necesidad de una terapia de rehabilitación como intervención temprana, y una evaluación cognitiva repetida nos puede permitir tener un mejor control del resultado de las intervenciones médicas, repercutiendo de manera positiva en el cuidado del paciente.(6)

ASOCIACIÓN ENTRE DETERIORO COGNITIVO Y FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.

Los efectos colaterales más frecuentemente observados en pacientes recibiendo tratamiento con fármacos antiepilépticos son sedación, somnolencia, distracción, insomnio y mareos. La sedación, está asociada con la mayoría de los fármacos antiepilépticos (FAE) de uso común.(7)

Se considera que los fármacos antiepilépticos afectan la cognición al suprimir la excitabilidad neuronal o potenciar la neurotransmisión inhibitoria. Los principales efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos implican atención/vigilia, velocidad psicomotora y de manera secundaria otras funciones cognitivas como la memoria. (8)

Los pacientes tratados con múltiples fármacos antiepilépticos y aquellos con niveles séricos elevados o una titulación rápida de la dosis del fármaco, presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo.(7) Por tal motivo en pacientes con epilepsia crónica, especialmente epilepsias de difícil control, es importante lograr un equilibrio entre el control de las crisis y los efectos secundarios relacionados con los fármacos antiepilépticos. Se debe buscar alcanzar el mayor control posible de las convulsiones y descargas epileptiformes interictales, ya que como se mencionó previamente estas contribuyen de manera importante en el desarrollo de deterioro cognitivo, y buscar el menor espectro de efectos secundarios posible, por medio de la selección cuidadosa del fármaco antiepiléptico, de acuerdo al perfil de cada paciente, realizando una titulación cuidadosa de dosis y usando de manera preferencial fármacos de liberación prolongada para evitar picos en la concentración sérica, buscando así alcanzar la mejor calidad de vida posible para el paciente.(9)

La magnitud de la disfunción cognitiva relacionada con los FAE es generalmente modesta en monoterapia y cuando el FAE está presente a concentraciones séricas terapéuticas. Sin embargo, en determinadas circunstancias una disminución en la función cognitiva puede tener una mayor relevancia clínica, como en el aprendizaje en escolares, cuando la paciente conduce, o requiere habilidades específicas en su ambiente laboral y cuando las habilidades cognitivas pueden ser especialmente vulnerables, como en los ancianos. Se identifican algunos grupos con mayor vulnerabilidad al efecto cognitivo de los fármacos antiepilépticos; los niños, cuyos sistemas nerviosos en desarrollo pueden ser más vulnerables a las consecuencias a largo plazo del deterioro cognitivo inducido por FAE, y

las personas mayores de 65 años quienes son más susceptibles debido a factores farmacodinámicos y farmacocinéticos.(8) Cada fármaco antiepiléptico tiene un perfil cognitivo diferente. Fenitoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital y las benzodiazepinas se han utilizado en el tratamiento de la epilepsia durante muchos años y se conocen como FAE antiguos.

Estudios cruzados, aleatorizados, doble ciego, en voluntarios sanos que comparan directamente FAE han demostrado que carbamazepina, fenitoína y valproato tienen efectos cognitivos similares. Por el contrario, fenobarbital obtuvo resultados significativamente peores que fenitoína o valproato. Todos estos FAE más antiguos afectaron la cognición en comparación con los pacientes sin tratamiento antiepiléptico. Concluyendo que de entre los FAE más viejos, carbamazepina, fenitoína y valproato ejercen efectos similares en la función cognitiva y PB produce un mayor deterioro cognitivo.(8) Se ha demostrado que la carbamazepina y el valproato son superiores a la fenitoína, pero como se mencionó antes ninguno de los dos están libres de efectos cognitivos negativos. Estos efectos negativos son más evidentes cuando se compararon carbamazepina y valproato con los FAE más recientes.(9)

En cuanto a los AED más recientes o de segunda generación (felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida), la información con la que se cuenta en base a los diferentes estudios no es concluyente, sin embargo, lo que se establece hasta el momento es lo siguiente:

La gabapentina tiene efectos cognitivos modestos y parece tener menos efectos secundarios negativos que la carbamazepina, es mejor tolerada en ancianos.(10)

La lamotrigina ha mostrado ser superior respecto a los FAE antiguos en estudios con voluntarios sanos y en estudios con pacientes en los cuales se adiciono a una terapia previa y se comparó con placebo, no se encontró diferencia en el desempeño en pruebas neuropsicológicas al compararla con valproato o con oxcarbamazepina en pacientes adultos,(8) en general se ha asociado con un efecto de mejora del estado de ánimo y un mejor resultado cognitivo, y demostró ser eficaz en el trastorno bipolar y el alivio de los problemas del estado de ánimo en la epilepsia.(10)

En cuanto a oxcarbamazepina, se observó en estudios en sujetos sanos que induce

deterioro cognitivo leve y enlentecimiento en el ritmo de base en el EEG, aunque la magnitud de este efecto fue menor que la observada con fenitoína, en dosis bajas se ha observado mejoría en la atención. En términos generales no ha mostrado un beneficio cognitivo significativo respecto a los FAE antiguos.(8, 10)

Topiramato es, dentro del grupo de los antiepilépticos de segunda generación, el fármaco con mayor cantidad de efectos adversos a nivel cognitivo, ha demostrado provocar disminución de la función en el lenguaje y la ejecución frontal. En los ensayos clínicos se ha encontrado que puede inducir somnolencia, retraso mental, déficit de memoria y problemas de lenguaje, y estudios comparativos han encontrado que los deterioros neuropsicológicos son mayores para topiramato que para lamotrigina, valproato, gabapentina y tiagabina, tanto en pacientes con epilepsia como en voluntarios sanos. El riesgo cognitivo aumenta en proporción a la dosis, con mayores efectos a dosis superiores a 75mg/día. Es importante recalcar que algunos pacientes presentan una susceptibilidad mayor a los efectos adversos de topiramato, factor que no puede predecirse.(8)

Levetiracetam. Se han realizado múltiples estudios para evaluar el efecto en la función cognoscitiva de este fármaco, ya que al tener un mecanismo de acción único (fijación a la proteína 2A de las vesículas sinápticas) se ha considerado que puede no solo no condicionar deterioro cognitivo en los pacientes, si no que puede incluso tener un factor protector mejorando la función cognitiva. Como punto en su contra se ha observado la presencia de efectos negativos en el estado de ánimo, como irritabilidad, agresividad y tendencia a la depresión.

Un estudio con 498 pacientes, comparó levetiracetam con carbamazepina, obtuvo como resultado que levetiracetam tiene efectos leves pero definitivamente superiores en la cognición en pacientes pretratados y no pretratados, esto se refleja en las medidas objetivas y subjetivas de la cognición.(11)

Otro estudio con 22 pacientes sin tratamiento previo evaluó la actividad en EEG y pruebas neuropsicológicas posterior al tratamiento con levetiracetam, encontrando que el tratamiento a largo plazo se asocia con la aceleración de las frecuencias de EEG de fondo y una función cognitiva mejorada.(12)

En un estudio realizado con 55 pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, sin

tratamiento antiepiléptico previo, en los cuales se realizaron pruebas neuropsicológicas previo al inicio del tratamiento y al año de tratamiento con monoterapia a base de levetiracetam, se demostraron efectos positivos en la función cognitiva, la administración de LEV no solo redujo la frecuencia de las convulsiones, sino que también se asoció con una ausencia de efectos negativos sobre la cognición y la mejora de algunos dominios de la misma.(13)

Tiagabina. Se ha encontrado que su efecto a nivel cognitivo es semejante al espectro de la carbamazepina, excepto por el hecho de que esta última mostró efectos adversos en la fluencia verbal, en general los efectos de este fármaco a nivel cognitivo se consideran modestos.(8)

En cuanto a la vigabatrina, puede afectar la función cognitiva pero en menor medida que lorazepam y carbamazepina, se ha asociado con menor incidencia de problemas psiquiátricos en comparación con otros antiepilépticos, pero su uso está limitado a pacientes con espasmos infantiles o Síndrome de West, por asociarse a pérdida visual irreversible.(10)

EVALUACIÓN COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA.

En los pacientes adultos es una práctica común en la etapa del diagnóstico se explore la etiología de las convulsiones y el médico se centre en el control rápido de las convulsiones, pero no se tengan en cuenta las comorbilidades como las dificultades cognitivas. En la práctica común la evaluación cognitiva de los pacientes epilépticos se limita a aquellos pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.

Con base en el conocimiento actual, todos los paciente con epilepsia deberían ser sometidos a evaluaciones de su estado cognitivo, tanto al momento del diagnóstico, de ser posible antes de iniciar la terapia antiepiléptica, y de manera periódica durante su seguimiento, con el propósito de determinar en qué grado los problemas cognitivos y de conducta resultan de la epilepsia activa o su tratamiento, establecer si las deficiencias son consistentes con una patología cerebral adquirida temprana versus tardía, y si los problemas reflejan un impedimento en el desarrollo o una disminución mental acelerada con referencia a su estado basal. Si la cognición o el comportamiento se ven afectados, esto al igual que la persistencia o exacerbación de las crisis convulsivas, debe alertar al

médico sobre la necesidad de realizar ajustes en el tratamiento.(3)

Evaluación Neuropsicológica

La neuropsicología puede proporcionar herramientas válidas y confiables para la calidad y el control de los resultados de las intervenciones médicas. Esto se ha demostrado particularmente en el contexto de la cirugía de la epilepsia, pero también en el contexto del tratamiento médico y los ensayos con medicamentos.

Una evaluación neuropsicológica comprende la administración de varias pruebas que han sido estandarizadas y normadas en poblaciones sanas. Cada prueba neuropsicológica tiene un techo y un piso, estos son los límites de las mejores y peores actuaciones posibles en una tarea. La mayoría de las evaluaciones neuropsicológicas generan una gran cantidad de medidas de función en varios dominios cognitivos, que incluyen la capacidad intelectual general, la función de la memoria, las habilidades del lenguaje expresivo y receptivo, la función ejecutiva y las habilidades perceptivas. Esto crea un perfil cognitivo de fortalezas y debilidades en múltiples dominios.(14)

Las indicaciones principales para la evaluación neuropsicológica en los pacientes epilépticos son la evaluación del nivel general de funcionamiento cognitivo, evaluación de funciones particulares, la localización del foco convulsivo y su interacción con la función cognitiva, determinación del dominio del lenguaje, efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos, seguimiento postquirúrgico y control de resultados, y la necesidad de rehabilitación.(15)

Existen múltiples variantes de pruebas neuropsicológicas, en el caso de la evaluación de los pacientes epilépticos, se debe buscar aquellas estandarizadas para este tipo de pacientes, es decir se debe buscar la validez de las pruebas con respecto a la detección de los efectos de las lesiones epilépticas, las convulsiones/actividad epiléptica, la cirugía de la epilepsia y el tratamiento farmacológico.(15)

Para poder evaluar los efectos secundarios cognitivos negativos de los FAE, se desarrolló una herramienta de cribado en 2005 que se denominó EpiTrack®, esta es una prueba para el seguimiento de los efectos secundarios cognitivos, consta de seis sub pruebas (fluidez, inhibición de respuesta, memoria de trabajo, anticipación, velocidad y flexibilidad) las cuales se centran en la atención y las funciones ejecutivas.(9)

Estas sub pruebas son versiones de pruebas publicadas que se encuentran en la evaluación neuropsicológica tradicional. Fue desarrollado explícitamente para permitir pruebas repetidas. La aplicación general de EpiTrack dura de 12 a 15 minutos, pero puede llevar más tiempo con pacientes con mayor deterioro.(16)

- La primera sub prueba es una prueba de interferencia, que es una variante de una prueba de cribaje alemana para la evaluación de la inhibición de la respuesta o la susceptibilidad a la interferencia. Esta prueba requiere lectura inversa de tres filas de uno y dos (11212 como 22121). El tiempo necesario para realizar las tareas es el objetivo de la evaluación.(16)

- Segunda sub prueba es la popular prueba Trail-Making (TMT, partes A y B). En TMT A, el sujeto debe seguir los números del 1 al 25 en orden ascendente con un lápiz. En TMT B, los números y las letras del alfabeto deben rastrearse en orden ascendente alterno (1-a-2-b-3-c, etc.). Esta prueba requiere seguimiento cognitivo, velocidad psicomotora, memoria a corto plazo y flexibilidad cognitiva.(16)

- La tercera sub prueba es una prueba de laberinto. El laberinto fue seleccionado de la prueba de laberinto de Chapuis. Se les pide a los pacientes que sigan el laberinto como si condujera un automóvil, es decir, regresen cuando se ingresa un callejón sin salida. Como en la mayoría de las sub pruebas de EpiTrack, el tiempo necesario para realizar la tarea está sujeto a evaluación; los errores se corrigen mientras el tiempo corre. Esta prueba evalúa la anticipación visual, la planificación y la velocidad psicomotora.(16)

- La cuarta tarea es una tarea de fluidez verbal escrita. Esta tarea requiere que el sujeto escriba tantas palabras como sea posible en 60 segundos que comiencen con una letra designada. Se suman los números de palabras válidas, independientemente de la ortografía.(16)

- Finalmente, la memoria de trabajo se evalúa mediante el uso de la tarea de repetición de dígitos en reversa. Los sujetos tienen que repetir los dígitos en orden inverso hasta que fallen dos veces en un nivel dado.(16)

Los pacientes pueden alcanzar una puntuación máxima de 49 (corrección por edad). Un puntaje total de 29-31 puntos indica un deterioro leve y el límite para el deterioro significativo es de 28 puntos. Un cambio significativo se indica con una ganancia de > 3 puntos o una

pérdida de > 2 puntos.(17)

Estudios Neurofisiológicos

Los potenciales relacionados con eventos (ERP), son voltajes muy pequeños registrados desde el cuero cabelludo que se originan en las estructuras cerebrales en respuesta a eventos o estímulos específicos, y se representan como una serie de picos y valles intercalados en las ondas del electroencefalograma.

La forma más común de clasificación divide las ondas ERP en 2 categorías: las primeras ondas, que alcanzan su máximo alrededor de los primeros 100 milisegundos después del estímulo, que se denominan "sensoriales" o "exógenas", ya que dependen en gran medida de los parámetros físicos del estímulo. La segunda categoría la representan los ERP generados en partes posteriores de la grabación (más de 100 ms), reflejan la evaluación cognitiva del estímulo y se denominan ERP "cognitivos" o "endógenos", estos examinan el procesamiento de la información sensorial por parte del cerebro. Las formas de onda se nombran de acuerdo con la latencia y amplitud.(18)

Los ERP cognitivos, se pueden evocar al emplear estímulos visuales o auditivos, es necesario presentar al paciente al menos dos estímulos diferentes en forma aleatorizada y el sujeto debe realizar una tarea en relación a uno de los estímulos presentados, como discriminación, elección de una respuesta motora, recuento mental, etc.

La P300 es el componente de ERP más ampliamente estudiado en las investigaciones de funciones cognitivas. Su nombre está determinado por el hecho de que su latencia máxima es de aproximadamente 300 ms cuando un sujeto adulto joven hace una discriminación sensorial. Habitualmente se obtiene mediante el paradigma de la bola extraña (oddball) de doble estímulo, en el que un sujeto detecta señales de objetivo ocasionales intercaladas al azar entre estímulos estándar más frecuentes.

Los dos componentes de las P300 son P3a se puede generar a nivel del lóbulo frontal y P3b que se genera en áreas parietales y temporales. Por lo que los eventos neuroeléctricos que subyacen a la generación de P300 provienen de la interacción entre el lóbulo frontal y la función hipocampal-temporal-parietal.(19)

Este potencial puede ser alterado cuando hay déficit en la atención selectiva y mecanismos

de alerta, estado de conciencia y condiciones psicológicas que afectan la atención.

La variación en la amplitud de la P300 refleja el grado en que se procesa esa información, está relacionada con la cantidad de recursos de atención dedicados a una tarea determinada y se ha relacionado con un rendimiento cognitivo superior. La latencia P300 aumenta mientras la clasificación del estímulo se vuelve más difícil, su prolongación se asocia negativamente con las funciones cognitivas en sujetos normales.(4)

Se han descrito algunas anomalías en ERP en pacientes con epilepsia que pueden ser causados por la propia lesión epileptogénica, convulsiones, tratamiento antiepiléptico, u otros factores relacionados con la epilepsia. Inicialmente se consideró que la prolongación en la P300 en los pacientes epilépticos obedecía a la propia lesión o foco epiléptico, lo cual se sustentaba en los diferentes hallazgos en síndromes epilépticos.

Fukae *et al*, encontraron que la latencia P300 fue significativamente más larga en la epilepsia del lóbulo temporal (TLE) en comparación con la epilepsia generalizada idiopática (IGE) y en controles normales. (20) Un estudio con 64 pacientes con epilepsia focal de causa desconocida y 52 con epilepsia generalizada de causa desconocida, demostró que latencias de los componentes P300 en ambos grupos de epilepsias eran más largas que las de su grupo control; esta prolongación no se relacionó con el nivel sérico o tipo de fármaco antiepiléptico o el control de las crisis, sino con el tipo de epilepsia, aunque se puede explicar la falta de diferencia entre los tipos de tratamiento por el hecho de que los pacientes no se distribuyeron homogéneamente de acuerdo al tratamiento antiepiléptico.(21) En un estudio realizado en 16 pacientes con TLE, se demostró que P300 se altera en términos de mayor latencia y menor amplitud, en la epilepsia del lóbulo temporal, sin encontrarse relación con la duración de la enfermedad(22).

Hasta la fecha los estudios han informado que existe una correlación positiva entre el componente P300 y la epilepsia, este se ha utilizado principalmente para evaluar la disfunción cognitiva en pacientes con TLE, seguido de otras epilepsias sintomáticas e idiopáticas. Las alteraciones en la latencia P300 pueden variar de acuerdo con el síndrome epiléptico, la duración de la epilepsia y la frecuencia de las convulsiones. El uso del componente P300 en pacientes epilépticos podría ser beneficioso en la identificación temprana de los pacientes afectados y puede ayudar en la selección de medidas correctivas adecuadas al comprender el efecto de los tratamientos antiepilépticos(4).

Uso de la P300 como marcador del efecto cognitivo de FAE

Se han publicado relativamente pocos informes sobre el efecto de la terapia con medicamentos antiepilépticos (FAE) en los potenciales evocados cognitivos. En el estudio de Triantafyllou, los pacientes en monoterapia mostraron latencias P300 significativamente más cortas en comparación con aquellos con más de un anticonvulsivo, además, los pacientes con una terapia antiepiléptica de menor duración mostraron una latencia de P300 menos prolongada en comparación con aquellos con un tratamiento más prolongado. Naganuma descubrió que la latencia de P300 se acortó con la discontinuación el tratamiento con carbamazepina, y mostró una correlación positiva significativa con la concentración sérica de carbamazepina.

Panogopoulos ha demostrado que la monoterapia con carbamazepina no tiene ningún efecto sobre las latencias P300 y el valproato tiene un efecto de prolongación. Por el contrario, Enoki ha encontrado que, mientras que la monoterapia con carbamazepina tiene un efecto de prolongación sobre la latencia P300, la monoterapia con valproato no tiene efecto. En un tercer estudio el tratamiento con valproato no afectó las latencias P300 y cuando se compararon grupos de pacientes que recibieron valproato y carbamazepina como monoterapia, sus latencias P300 no fueron significativamente diferentes(20).

En un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, de dos periodos, se comparó el efecto de levetiracetam y carbamazepina en base a pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas, se demostró que levetiracetam produce menos efectos secundarios neuropsicológicos y neurofisiológicos adversos que carbamazepina, mostrando un mejor rendimiento en un amplio espectro de medidas que incluyen atención/vigilancia, memoria, lenguaje, velocidad cognitiva/motriz, codificación grafo motora, velocidad de lectura, comportamiento subjetivo y pruebas cognitivo-neurofisiológicas(23).

Por último, un estudio evaluó 53 pacientes recibiendo monoterapia con carbamazepina, valproato o levetiracetam, comparados con un grupo control de 20 personas sanas, se registraron potenciales P100 y P300, y se encontró que los tres fármacos prolongan las latencias en forma significativa en comparación con los sujetos sanos, y que levetiracetam interrumpe la latencia P100 y P300 menor que valproato y carbamazepina, por lo que causa menos efectos deletéreos en la función cognitiva(24).

JUSTIFICACIÓN

A pesar de la evidencia con la que se cuenta hasta al momento, se requieren estudios que comparen el efecto de los diferentes fármacos antiepilépticos en base a pruebas neurofisiológicas (P300), las cuales nos permiten evidenciar de manera temprana la presencia de un déficit cognitivo, y pruebas neuropsicológicas que correlacionan clínicamente estos hallazgos, para así tener un aproximación más certera al efecto de los fármacos antiepilépticos en la función cognoscitiva de los pacientes, y de este modo intervenir de manera oportuna en su tratamiento, con el propósito de alcanzar la mejor calidad de vida posible.

Tanto valproato como levetiracetam son fármacos usados comúnmente para el tratamiento de los pacientes con epilepsia generalizada y representan los más empleados en el servicio de Neurología del Hospital Juárez de México, tanto en monoterapia como en politerapia.

En cuanto a su acción a nivel cognitivo, los estudios son controversiales respecto a valproato, encontrándose estudios que afirman que no tiene afección a nivel cognitivo, así como estudios que afirman que presenta mayor deterioro que fármacos como la carbamazepina. Con levetiracetam se han realizado un número mayor de estudios, pero en su mayoría evalúan de manera aislada las respuestas de potenciales cognitivos y las pruebas neuropsicológicas, y se han realizado predominantemente en pacientes sin tratamiento previo, estudiándose su actividad en períodos cortos de exposición que no superan los 12 meses.

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio que evalúe las respuestas cognitivas tanto a nivel neuropsicológico como neurofisiológico, comparando estos dos fármacos, para permitirnos definir su perfil de actividad a nivel cognitivo y nos ayude a la toma de decisiones al momento de iniciar un tratamiento antiepiléptico en nuestros pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el desempeño cognitivo entre los pacientes adultos con epilepsia generalizada de causa desconocida en monoterapia tratados con Levetiracetam vs los pacientes tratados con Valproato?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H_0)

No existe diferencia en el desempeño cognitivo de los pacientes adultos con epilepsia generalizada de causa desconocida tratados con valproato en comparación con los pacientes tratados con levetiracetam.

Hipótesis alterna (H_1)

Existe diferencia en el desempeño cognitivo de los pacientes adultos con epilepsia generalizada de causa desconocida tratados con valproato en comparación con los pacientes tratados con levetiracetam.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe diferencia en el desempeño cognitivo entre los pacientes adultos con epilepsia generalizada de causa desconocida tratados con levetiracetam en comparación con los pacientes tratados con valproato.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las características epidemiológicas los pacientes de esta muestra.
- Comparar la latencia y amplitud de la onda P300 en potenciales auditivos evocados de latencia tardía en pacientes adultos con epilepsia generalizada idiopática en monoterapia con levetiracetam vs pacientes en monoterapia con valproato.
- Comparar la puntuación global ajustada para edad en la prueba EpiTrack, en pacientes adultos con epilepsia generalizada idiopática en monoterapia con levetiracetam vs pacientes en monoterapia con valproato.
- Comparar la puntuación en la subprueba Fluencia verbal de EpiTrack, en pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.
- Comparar la puntuación en la subprueba Inhibición de respuesta de EpiTrack, en pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.
- Comparar la puntuación en la sub prueba Memoria de trabajo de EpiTrack, en pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.
- Comparar la puntuación en la subprueba Anticipación visomotora de EpiTrack, en

pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.

- Comparar la puntuación en la subprueba Velocidad visomotora de EpiTrack, en pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.
- Comparar la puntuación en la subprueba Flexibilidad mental de EpiTrack, en pacientes tratados con levetiracetam vs pacientes tratados con valproato.
- Determinar si existe correlación entre la puntuación en la prueba EpiTrack y la latencia y amplitud de la onda P300 en los potenciales evocados auditivos de latencia tardía.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo.

Se reclutaron pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada de causa desconocida en monoterapia con valproato o levetiracetam, se recabaron los datos epidemiológicos y clínicos de cada paciente y se separó a los pacientes en dos grupos de acuerdo al tratamiento antiepiléptico recibido. A cada paciente se le realizó un estudio de potenciales evocados de latencia tardía (P300) y la prueba EpiTrack, con los resultados obtenidos se compararon los valores de latencia y amplitud de P300, así como la puntuación obtenida en la prueba EpiTrack, con el propósito de determinar si existe diferencia en el desempeño cognitivo de los pacientes en tratamiento con valproato vs los pacientes en tratamiento con levetiracetam.

POBLACIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada de causa desconocida
- Pacientes recibiendo monoterapia a base de valproato.
- Pacientes recibiendo monoterapia a base de levetiracetam.
- Pacientes que acepten participar en el estudio, por medio de firma de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con discapacidad intelectual
- Pacientes con diagnóstico de epilepsia focal
- Pacientes con diagnóstico de un síndrome epiléptico
- Pacientes con epilepsia de etiología estructural
- Pacientes con epilepsia de etiología inmune
- Pacientes con epilepsia de etiología infecciosa
- Pacientes con epilepsia de etiología metabólica.

- Pacientes en tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos.

Criterios de eliminación

- Pacientes que revoquen su consentimiento durante el desarrollo del estudio.
- Pacientes que no se realicen el estudio neuropsicológico.
- Pacientes que no se realicen el estudio de potenciales cognitivos.
- Pacientes que suspendan el uso del tratamiento antiepiléptico.
- Pacientes que sufran durante el desarrollo del estudio alguna condición clínica que afecte su estado cognitivo.

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE.

- **Tratamiento antiepiléptico.**
 - Cualitativa, nominal.
 - Se registrará como tratamiento con valproato o tratamiento con levetiracetam.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- **Desempeño cognitivo**

Definición operacional: Se integrará mediante la evaluación de estudios neurofisiológicos con el uso de potenciales cognitivos con determinación de la onda P300, así como la herramienta neuropsicológica EpiTrak.

Para evaluar el desempeño cognitivo se realizarán las siguientes determinaciones:

- **Latencia de onda P300 en potenciales cognitivos.** Cuantitativa, continua. Se registrará en milisegundos.
- **Amplitud de onda de P300 en potenciales cognitivos.** Cuantitativa, continua. Se registrará en mcV.
- **Puntuación global de EpiTrack.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 9 a 42 puntos.
- **Puntuación global de EpiTrack ajustada para la edad.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 9 a 49 puntos.
- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de fluidez.** Cuantitativa, discreta. Se

registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.

- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de inhibición de respuesta.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.
- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de memoria de trabajo.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.
- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de anticipación.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.
- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de velocidad.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.
- **Puntuación de EpiTrack en subprueba de flexibilidad.** Cuantitativa, discreta. Se registrará con un valor que va de 1 a 7 puntos.

Otras Variables

- **Género.** Cualitativa, nominal. Se registrará como Masculino o Femenino.
- **Edad.** Cuantitativa, discreta. Se registrará como número de años cumplidos.
- **Escolaridad.** Cuantitativa, discreta. Se registrará como el número de años de estudio.
- **Frecuencia anual de crisis.** Cuantitativa, discreta. Se registrará como número de crisis por año.
- **Tiempo de uso del fármaco antiepiléptico.** Cuantitativa, discreta. Se registrará como número de meses tomando el fármaco antiepiléptico.

- **Tiempo desde el inicio de la epilepsia.** Cuantitativa, discreta. Se registrará como número de años con epilepsia.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

- En el servicio de consulta externa de neurología del Hospital Juárez de México, se identificó e invitó a participar a los pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada, que contaran con estudio de resonancia magnética de encéfalo en el cual se descartara causa estructural y no tuvieran otros antecedentes o comorbilidades compatibles con alguna etiología específica de epilepsia, que se encontraran en monoterapia con valproato o levetiracetam. Posteriormente a los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les solicitó la firma de consentimiento informado.
- Se registraron los datos epidemiológicos y clínicos por medio de una entrevista, en un formato de registro (apéndice A).
- Se aplicó la prueba EpiTrack (apéndice B) por una licenciada en psicología con maestría en neuropsicología clínica. Las pruebas individuales se aplicaron de la siguiente manera:
 - Interferencia. Deben leerse las tres columnas con los números 1 y 2 en voz alta, siguiendo la regla: en lugar de 1 el paciente debe leer “dos” y, en lugar de 2 el paciente debe leer “uno”. Se comunican los errores directamente al paciente y debe corregirlos. Toda la prueba es cronometrada de manera continua y se puntúa de acuerdo al tiempo empleado.
 - Conectar números. El paciente debe conectar los números del 1 al 25 en orden ascendente lo más rápido posible, no es permitido levantar el bolígrafo de la hoja, se comunican los errores directamente al paciente y este debe corregirlos. Toda la prueba es cronometrada de manera continua y se puntúa de acuerdo al tiempo empleado.
 - Conectar números y letras. El paciente debe conectar números y letras

alternándolos y en orden ascendente, no está permitido levantar el bolígrafo de la hoja, se comunican los errores directamente al paciente y este debe corregirlos. Toda la prueba es cronometrada de manera continua y se puntúa de acuerdo al tiempo empleado.

- Prueba del laberinto. El paciente deberá encontrar la salida del laberinto trazando una línea con un bolígrafo, no está permitido levantar el bolígrafo de la hoja, toda la prueba es cronometrada de manera continua y se puntúa de acuerdo al tiempo empleado.
- Fluidez verbal. El paciente deberá escribir el máximo de palabras posibles que empiecen por la letra I y S durante un minuto para cada letra, se permiten todo tipo de palabras, incluidos los nombres. El resultado es el número de palabras correctas.
- Memoria inmediata de números invertidos. El paciente debe repetir una serie de números en orden invertido, si la respuesta es correcta, se le da una serie de números un dígito más larga, si la respuesta es incorrecta, se le propone una serie de números de la misma longitud, si responde correctamente se continúa con una serie de mayor longitud, si nuevamente responde incorrectamente se da por finalizada la prueba. El resultado se obtiene de la cantidad de números en la última serie respondida correctamente.
- Las puntuaciones de cada subprueba se suman, se realiza un ajuste por grupos de edad obteniendo una puntuación final, con la cual se establece una categoría de rendimiento.
- Se realizó por parte del servicio de Neurofisiología un estudio de potenciales auditivos de latencia prolongada (P 300) por medio del paradigma Oddball, con las siguientes especificaciones técnicas:
 - Se empleó una unidad de potenciales evocados y electromiografía Cadwell Sierra Wave
 - El estímulo empleado fue auditivo, tono puro con una intensidad de 65 dB, una frecuencia de 1000Hz para el estímulo frecuente y de 3000Hz para el estímulo raro.
 - Se realizó una estimulación bilateral, con un total de 200 estímulos, frecuencia de repetición de 0.97 estímulos por segundo, con un 20% de estímulos raros y 80% de estímulos frecuentes.

- Se colocaron electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 en Cz y Pz, se colocaron electrodos de referencia en A1 y A2 y el electrodo tierra en Fpz. (Apéndice C)

ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

- Antes del procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.
- A las variables edad, escolaridad, tiempo de diagnóstico, frecuencia de crisis y años libres de crisis se les realizó un análisis descriptivo consistente en obtener la media, desviación estándar o típica y los valores máximo y mínimo.
- En cuanto a las variables género, rendimiento en la prueba EpiTrack, latencia y amplitud de P300, frecuencia de crisis y tratamiento, se obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida como proporción.
- El análisis gráfico consistió de obtener el histograma para las variables cuantitativas y gráfica de barras para las variables cualitativas.
- En cada uno de los dos grupos, mediante una tabla de frecuencias o contingencia se obtuvo la distribución de las dosis de antiepiléptico utilizadas, categorías de rendimiento prueba EpiTrack, resultados de latencia P300 y amplitud P300.
- En cada grupo se obtuvo la media y desviación estándar de la dosis diaria, años libres de crisis, tiempo de uso de tratamiento, puntuación global EpiTrack, latencia y amplitud de P300.
- Con el objeto de comparar las medias de Valproato y Levetiracetam en las variables puntuación global EpiTrack, las seis subpruebas: Fluidez verbal, Inhibición de respuesta, Memoria de trabajo, Anticipación, Flexibilidad, Velocidad visomotora, así

como Latencia P300 y Amplitud P300 se utilizó la técnica del análisis de la varianza (ANOVA) correspondiente a los dos medicamentos, considerando como covariables la escolaridad, dosis diaria del fármaco, frecuencia de crisis y tiempo de uso del fármaco.

- Para determinar si existe una asociación entre puntuación global EpiTrack ajustada a edad, latencia P300 y amplitud P300 se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson.
- Se determinó significancia estadística con un intervalo de confianza de 95% y una $p < 0.05$.

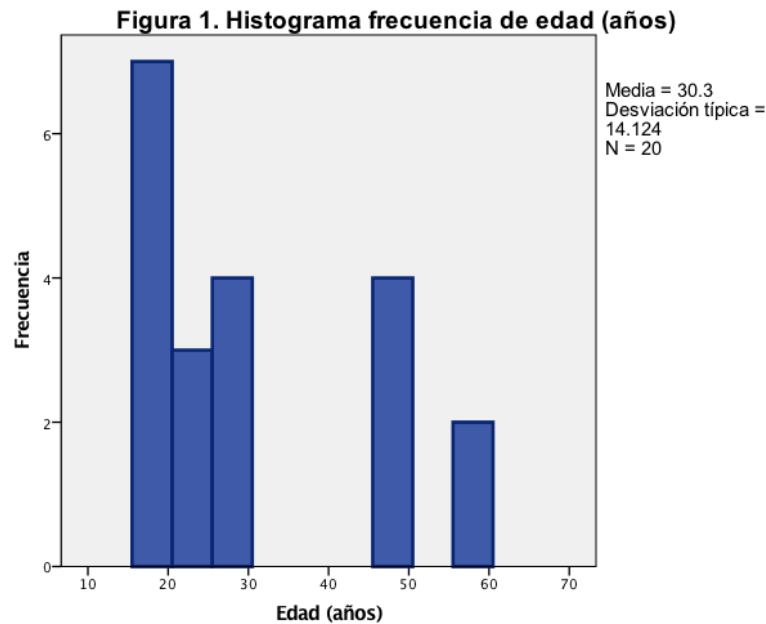
ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación está diseñada de acuerdo a las normas éticas y en cumplimiento al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Última reforma publicada DOF 02-04-2014). Fue evaluada y aprobada por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, con número de registro HJM 0526/18-R. Se solicitó consentimiento informado a cada uno de los pacientes participantes en presencia de testigos, para la realización de los estudios, así como la recolección y el uso de la información.

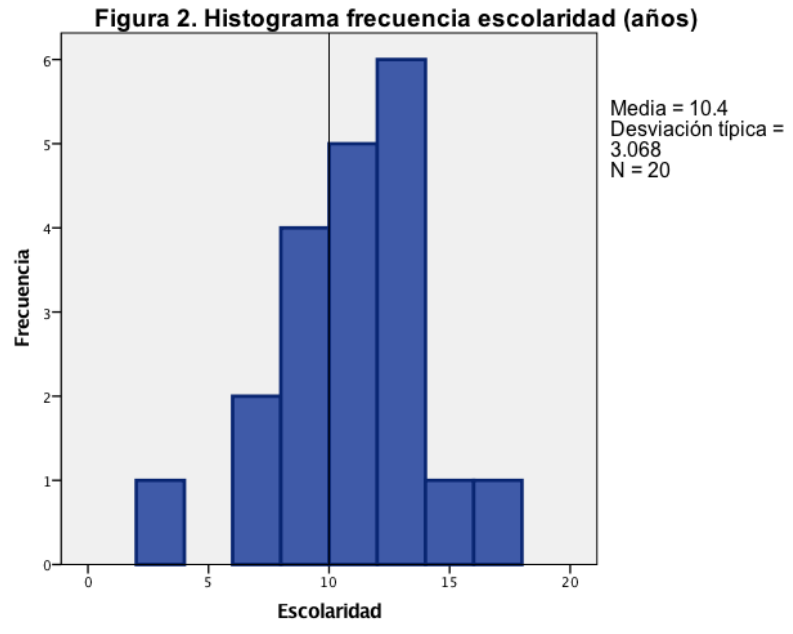
RESULTADOS

Se evaluaron 22 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos al no completar la evaluación neuropsicológica, por lo que se analizaron los resultados de 20 pacientes, de los cuales 10 correspondieron al género femenino (50%) y 10 al género masculino (50%).

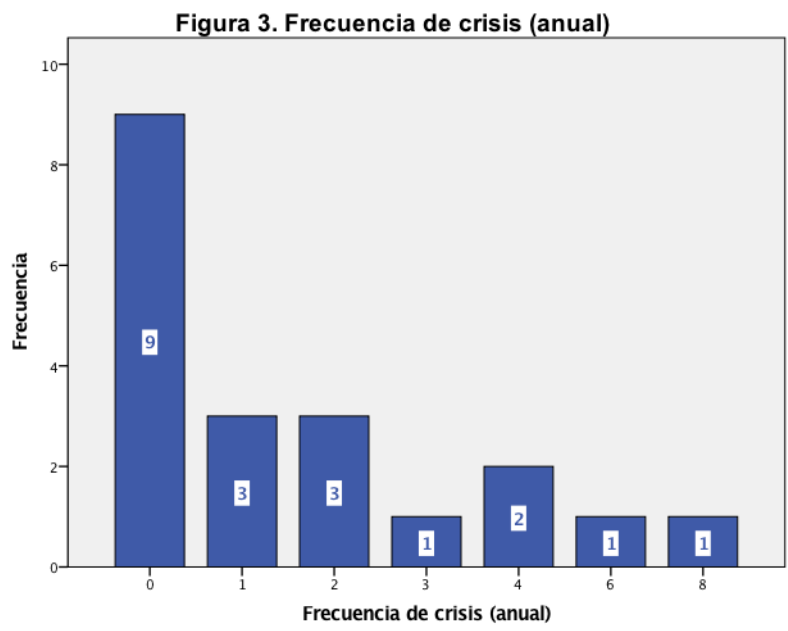
En cuanto a la edad, la media correspondió a 30.3 ± 14.1 años, con un valor mínimo de 18 y máximo de 59. En la Figura 1 se observa la distribución de frecuencias por edad.



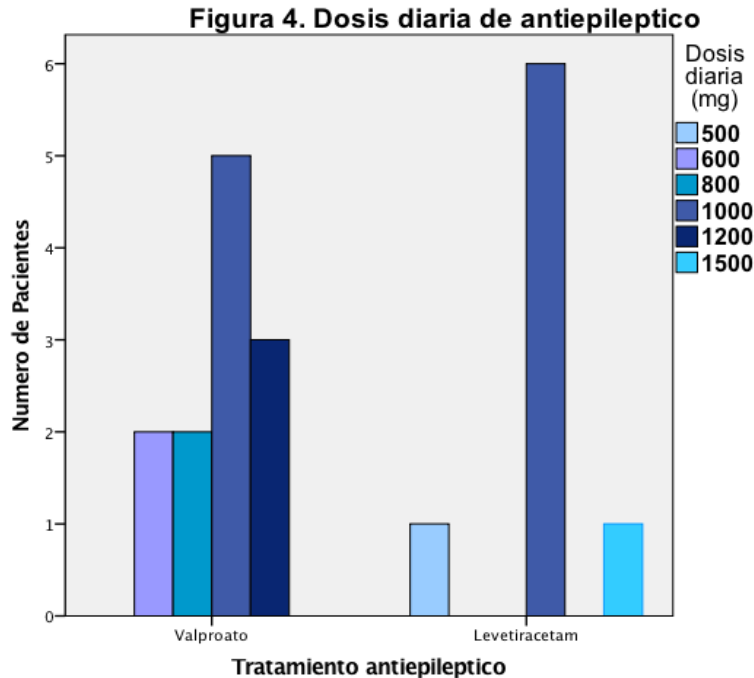
Respecto a la escolaridad, la media fue de 10.4 ± 3.06 años, en la Figura 2 se muestra el histograma de frecuencias para la escolaridad, donde se observa que la mayor parte de los pacientes estudiados (70%) cuentan con una escolaridad en el rango de 9 a 13 años, que corresponde estudios de educación media superior.



En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, la media de años con el diagnóstico de epilepsia fue de 8.9 años. La frecuencia anual de crisis promedio fue de 1.7 crisis, la distribución de frecuencias se muestra en la Figura 3, donde se observa que 9 (45%) pacientes se encuentran libres de crisis y 6 (30%) pacientes tiene 1 a 2 crisis por año.



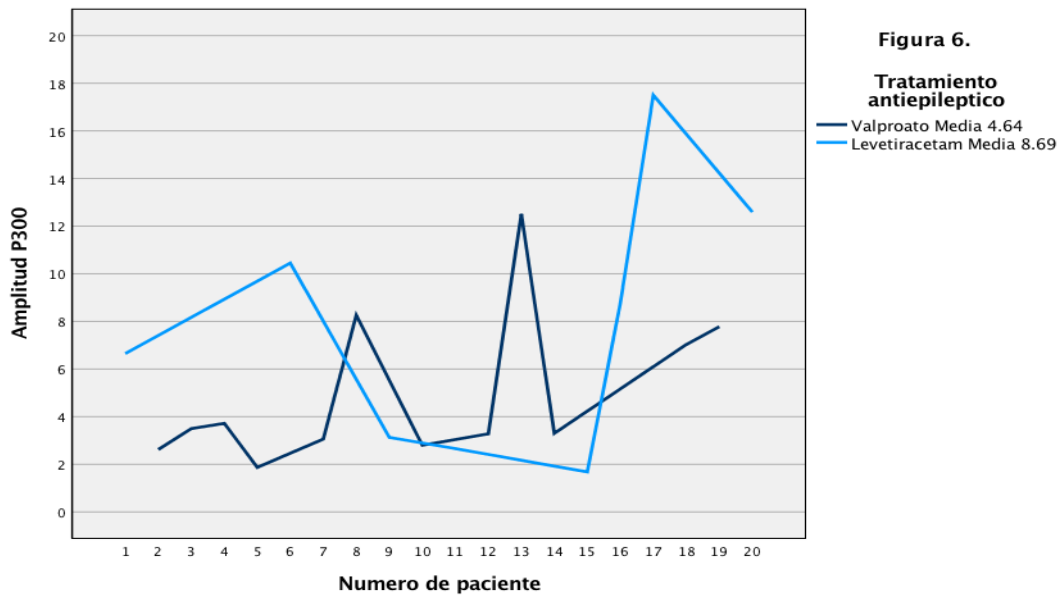
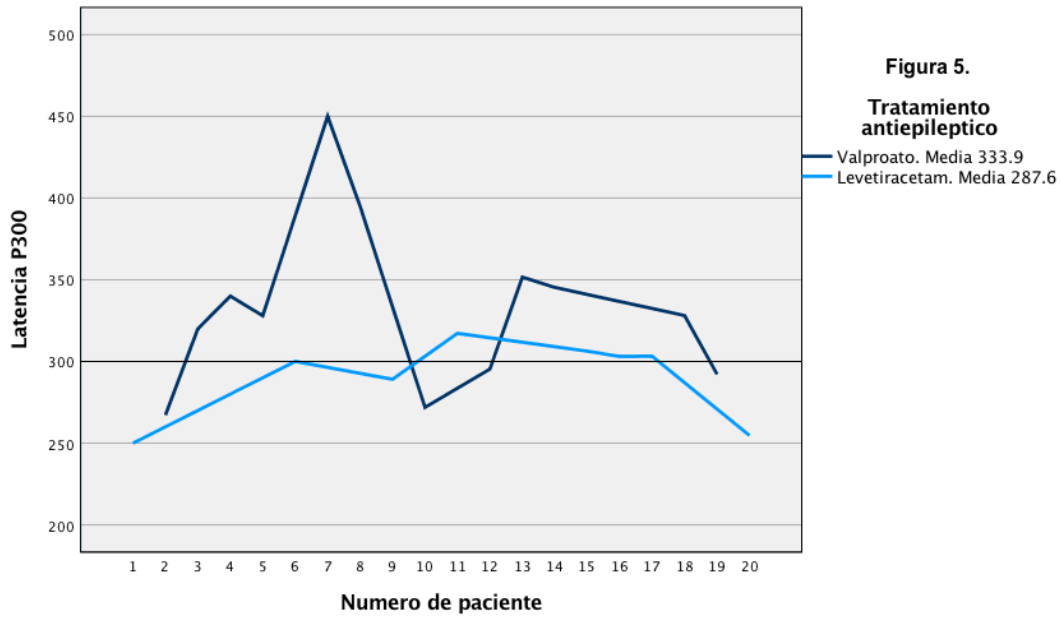
De los 20 pacientes analizados, 12 (60%) se encuentran en tratamiento con valproato y 8 (40%) se encuentran en tratamiento con levetiracetam. Respecto a la dosis diaria de cada uno de los fármacos, la dosis promedio de valproato fue 950 ± 211 mg/día y la dosis promedio de levetiracetam fue 1000 ± 267 mg/día, en la Figura 4 se muestra la tabla de contingencia de la dosis diaria para cada uno de los fármacos.



En el análisis de varianza de las variables latencia de P300 y amplitud de P300, considerando como covariables la escolaridad (10.4 años), dosis diaria de antiepiléptico (970 mg), frecuencia anual de crisis (1.7 crisis/año) y tiempo de diagnóstico (8.9 años), se demostró una diferencia significativa entre el grupo de pacientes tratados con valproato vs el grupo de pacientes tratados con levetiracetam, con un valor p de 0.021 para latencia y 0.037 para amplitud. La latencia promedio fue de 287.6 segundos en el grupo tratado con levetiracetam vs 333.9 segundos en el grupo tratado con valproato, y la amplitud promedio fue de 8.6 mcV en el grupo tratado con levetiracetam vs 4.4 mcV en el grupo tratado con valproato (Tabla 1). Se identificaron como covariables con significancia estadística el tiempo de diagnóstico y la dosis diaria del fármaco. (apéndice D)

Tabla 1. Medias de latencia y amplitud P300

	Valproato	Levetiracetam	Valor P
Latencia P300 (media)	333.9 ms	4.46 mcV	0.021
Amplitud P300 (media)	287.6 ms	8.69 mcV	0.037



En el análisis de varianza de las variables puntuación global EpiTrack, puntuación global EpiTrack ajustada para edad, y puntuación de cada subprueba EpiTrack, considerando como covariables la escolaridad (10.4 años), dosis diaria de antiepiléptico (970 mg), frecuencia anual de crisis (1.7 crisis/año) y tiempo de diagnóstico (8.9 años), se demostró una diferencia significativa entre el grupo de pacientes tratados con valproato vs el grupo de pacientes tratados con levetiracetam en la puntuación global EpiTrack (p 0.026), la cual no se mantuvo al realizar el ajuste por edad (p 0.061) (Tabla 2), en el análisis por subpruebas únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la subprueba velocidad visomotora (p 0.003) (Tabla 3).

Tabla 2. Medias puntuación EpiTrack

	Valproato	Levetiracetam	Valor P
Puntuación global EpiTrack	21.76	25.97	0.026
Puntuación global EpiTrack ajuste edad	23.2	27.19	0.061

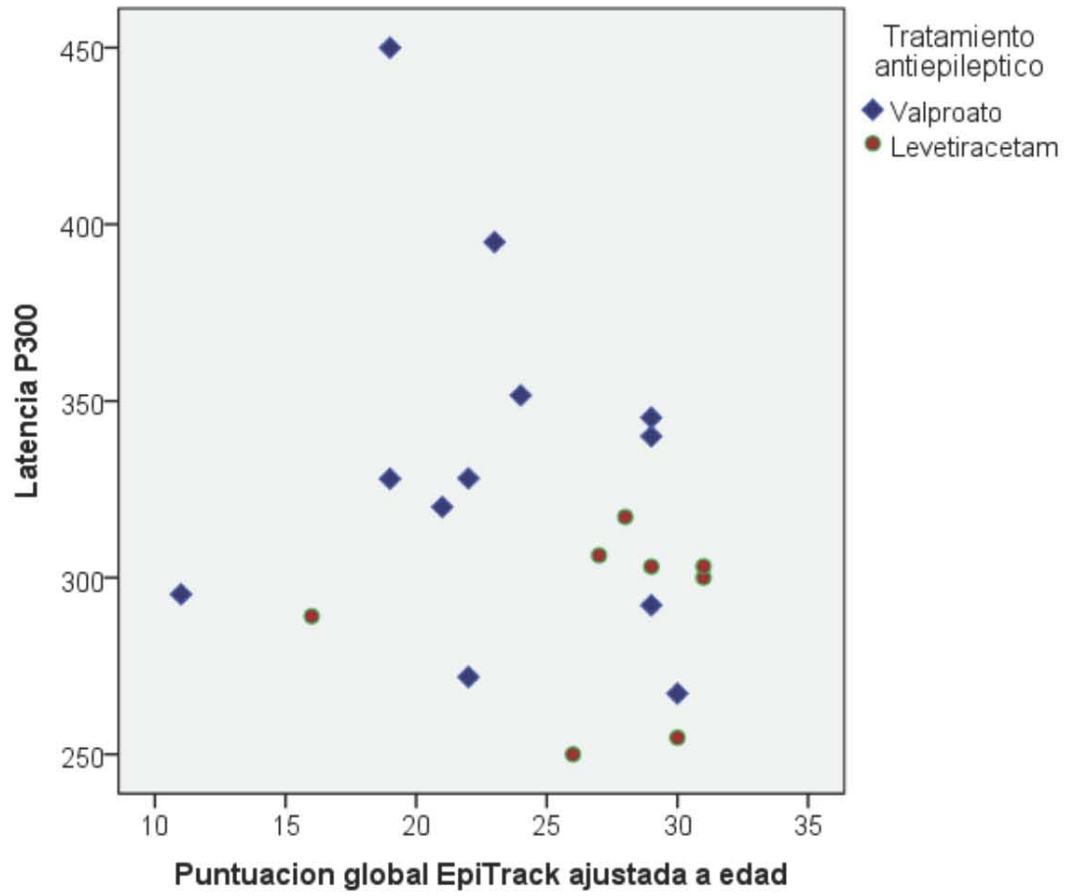
Tabla 3.

Sub pruebas EpiTrack	Valor P
Inhibición	0.343
Anticipación visomotora	0.114
Velocidad visomotora	0.003
Flexibilidad visomotora	0.129
Fluidez verbal	0.233
Memoria de trabajo	0.683

Al realizar el estudio de correlación entre la latencia de P300, amplitud P300 y puntuación global EpiTrack, se encontró una correlación de Pearson entre latencia P300 y puntuación global EpiTrack de 0.44 (p 0.05), no se observó correlación entre la amplitud P300 y la puntuación global EpiTrack.

En la figura 7 se muestra la gráfica de dispersión de los valores de latencia P300 y puntuación global EpiTrack para valproato y levetiracetam.

Figura 7. Grafica de dispersión



DISCUSIÓN

Estudios previos han demostrado que en pruebas neuropsicológicas los pacientes en monoterapia con levetiracetam no presentan un decremento en su desempeño, e incluso se han reportado resultados que muestran una mejoría en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas en el seguimiento de estos pacientes, especialmente en los dominios de atención y fluencia verbal (13). En un estudio con 834 pacientes con diagnóstico de epilepsia a quienes se les realizó la prueba EpiTrack más una prueba de memoria episódica (EpiTrack Plus) se demostró que aquellos pacientes recibiendo un esquema terapéutico que incluyera levetiracetam o lamotrigina presentaban un mejor desempeño cognitivo.

En cuanto a la evaluación neurofisiológica, en estudios de potenciales auditivos de latencia tardía se ha demostrado prolongación en la latencia de P300 y decremento en la amplitud de P300 en los pacientes con epilepsia idiopática generalizada cuando se comparan con controles, lo cual se ha asociado con menor desempeño cognitivo en múltiples estudios (4). Cuando se compararon los valores de P300 en pacientes con tratamiento con valproato, levetiracetam, carbamazepina y un grupo control, se observó que los grupos de los tres fármacos presentaron latencias más prolongadas que el grupo control, con una diferencia significativa, siendo más prolongadas en los grupos con valproato y carbamazepina, en comparación con levetiracetam (24).

Dichos resultados coinciden con lo obtenido en este estudio, donde tanto en la evaluación con la prueba EpiTrack como en los potenciales auditivos de latencia tardía se observó un mejor desempeño en el grupo de pacientes recibiendo tratamiento con levetiracetam, con una diferencia significativa en ambas pruebas. Otros factores que mostraron tener un efecto en el desempeño cognitivo son la dosis diaria del fármaco antiepiléptico, el control de crisis y el tiempo con diagnóstico de epilepsia, situaciones que se han demostrado en estudios previos, donde se ha visto que la latencia y amplitud de P300 se ven afectadas en función del número de fármacos y dosis de los mismos, así como el descontrol de crisis (4).

En cuanto a la correlación de los valores de P300 y la prueba EpiTrack no se puede establecer una correlación directa entre estos, pero ambos han demostrado su utilidad como herramienta de evaluación de la función cognitiva clínica y subclínica de los pacientes con epilepsia, por lo que puede recomendarse la realización de ambos estudios tanto al inicio del tratamiento antiepiléptico, como en el seguimiento de los pacientes.

CONCLUSIONES

En este estudio encontramos que los pacientes en monoterapia con levetiracetam mostraron un mejor desempeño cognitivo en comparación con los pacientes en monoterapia con valproato, sin embargo, se trata de una muestra de tamaño pequeño, que no permite extrapolar los resultados, otra limitante es la falta de seguimiento para determinar si hay un cambio significativo al continuar el tratamiento antiepiléptico.

Podemos demostrar la importancia de evaluar la función cognitiva en todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia, ya que todos los participantes de este estudio presentaron deterioro en su desempeño cognitivo de acuerdo a la prueba EpiTrack.

Es necesario la realización de estudios a largo plazo, en los que se haga un seguimiento a pacientes de reciente diagnóstico que reciban monoterapia antiepiléptica, con estudios neurofisiológicos y herramientas neuropsicológicas estandarizados, para poder determinar el papel real que desempeña cada uno de estos fármacos en el disfunción cognitiva de los pacientes con epilepsia, y así poder considerar este factor al momento de la toma de decisiones terapéuticas, principalmente en pacientes jóvenes de reciente diagnóstico, para de este modo preservar en la medida de lo posible su función cognitiva y con ello permitirles mantener una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
3. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83-9.
4. Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, Park SJ, Kim S. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder: A Review. *Sci Pharm*. 2018;86(2).
5. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in epilepsy: current clinical issues of interest. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):174-9.
6. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*. 2015;26:65-8.
7. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2004;5 Suppl 1:S60-5.
8. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99-106.
9. Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy--approaching the individual patient. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):450-6.
10. Helmstaedter C, Witt JA. Comments on Ortinski P et al. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & behavior* 2004;5(Suppl. 1):S60-65. *Epilepsy Behav*. 2014;40:29-31.
11. Helmstaedter C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav*. 2010;18(1-2):74-80.
12. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naive epilepsy patients. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):883-91.
13. Koo DL, Hwang KJ, Kim D, Kim YJ, Kim JY, Shin W, et al. Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):88-94.
14. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*. 2018;18(1):43-8.
15. Vogt VL, Aikia M, Del Barrio A, Boon P, Borbely C, Bran E, et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*. 2017;58(3):343-55.
16. Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(4):708-14.

17. Meschede C, Witt JA, Rademacher M, von Wrede RD, Elger CE, Helmstaedter C. Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*. 2018;58:141-6.
18. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Naatanen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(11):1883-908.
19. Schroder E, Kajosch H, Verbanck P, Kornreich C, Campanella S. Methodological Considerations about the Use of Bimodal Oddball P300 in Psychiatry: Topography and Reference Effect. *Front Psychol*. 2016;7:1387.
20. Ozmenek OA, Nazliel B, Leventoglu A, Bilir E. The role of event related potentials in evaluation of subclinical cognitive dysfunction in epileptic patients. *Acta Neurol Belg*. 2008;108(2):58-63.
21. Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S, Arpaci B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure*. 1999;8(2):107-10.
22. Artemiadis AK, Fili M, Papadopoulos G, Christidi F, Gatzonis S, Zalonis I, et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2014;16(1):67-73.
23. Meador KJ, Gevins A, Loring DW, McEvoy LK, Ray PG, Smith ME, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology*. 2007;69(22):2076-84.
24. Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, Ozkul Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(2):55-8.

APÉNDICE

Apéndice A

HOJA DE DATOS PROTOCOLO

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO CON LEVETIRACETAM VS VALPROATO EN LA FUNCIÓN COGNITIVA, EN PACIENTES ADULTOS CON EPILEPSIA GENERALIZADA.

Fecha: _____

Numero de Paciente: _____

Tel: _____

Nombre del paciente: _____

Numero expediente: _____ Fecha de Nacimiento: _____

Género: _____ Edad: _____ Escolaridad (años de estudio): _____

Nivel socioeconómico: Bajo _____ Medio _____ Alto _____

Tipo de epilepsia: _____

Tiempo con diagnóstico de epilepsia (meses): _____

Tratamiento anticrisis: Levetiracetam _____ Valproato _____

Tiempo de uso de tratamiento anticrisis (meses): _____

Frecuencia de crisis (mensual): _____

EEG: _____

RM Encéfalo: _____

Apéndice B

1. Interferencia

2 1 2 1 1 2

Léase como

1 2 1 2 2 1

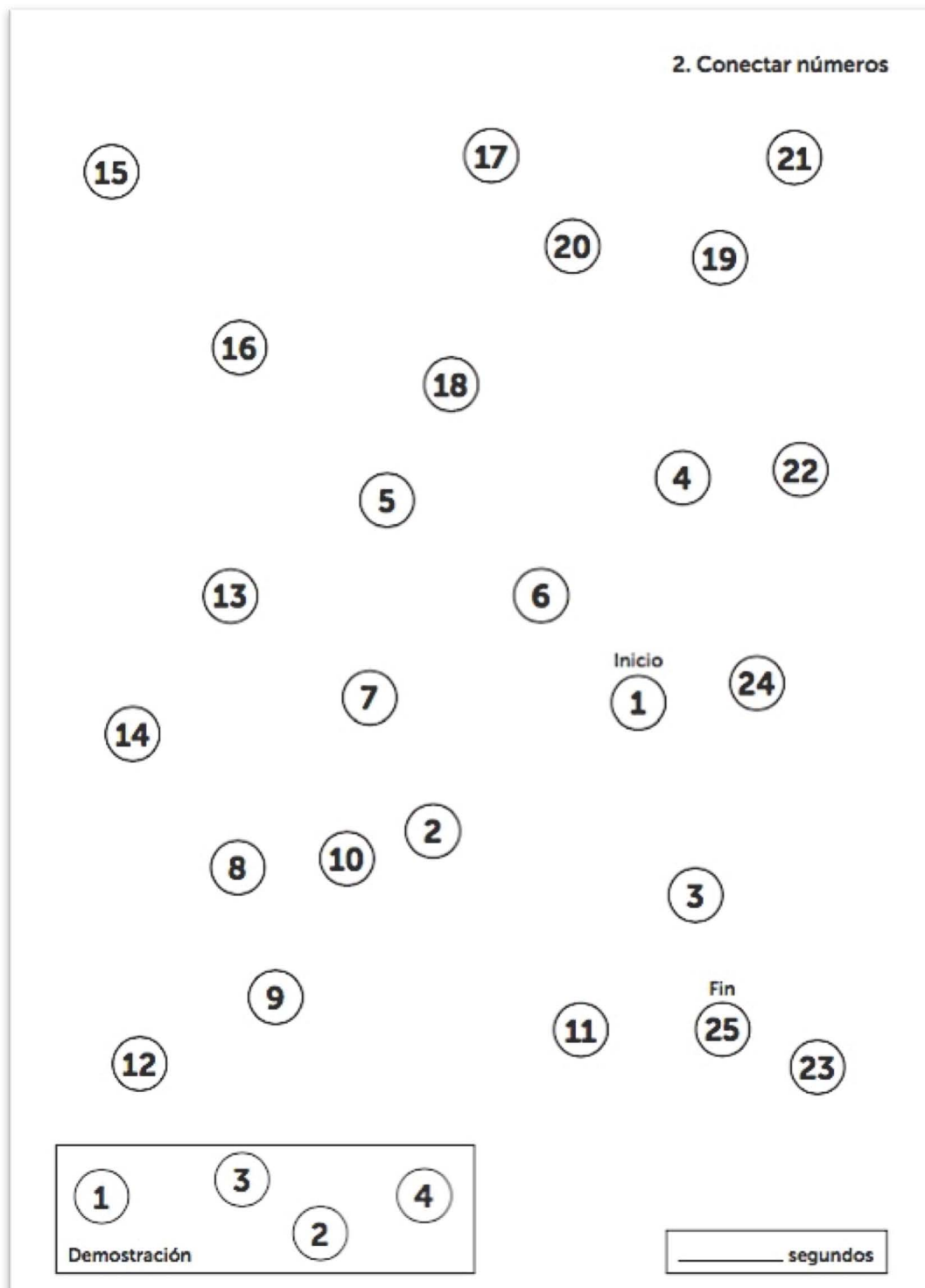
1 2 1 2 1 1 2 1 2 2 2

1 2 1 2 1 1 1 2 1 1 2

1 2 2 1 1 2 1 2 1 2 2

VIM1380215

2. Conectar números



The puzzle consists of 25 numbered circles scattered across the page. The numbers are: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25. A 'Demostración' box at the bottom left shows the first four numbers (1, 2, 3, 4) connected by lines. A timer box at the bottom right is labeled '_____ segundos'.

Inicio 1

Fin 25

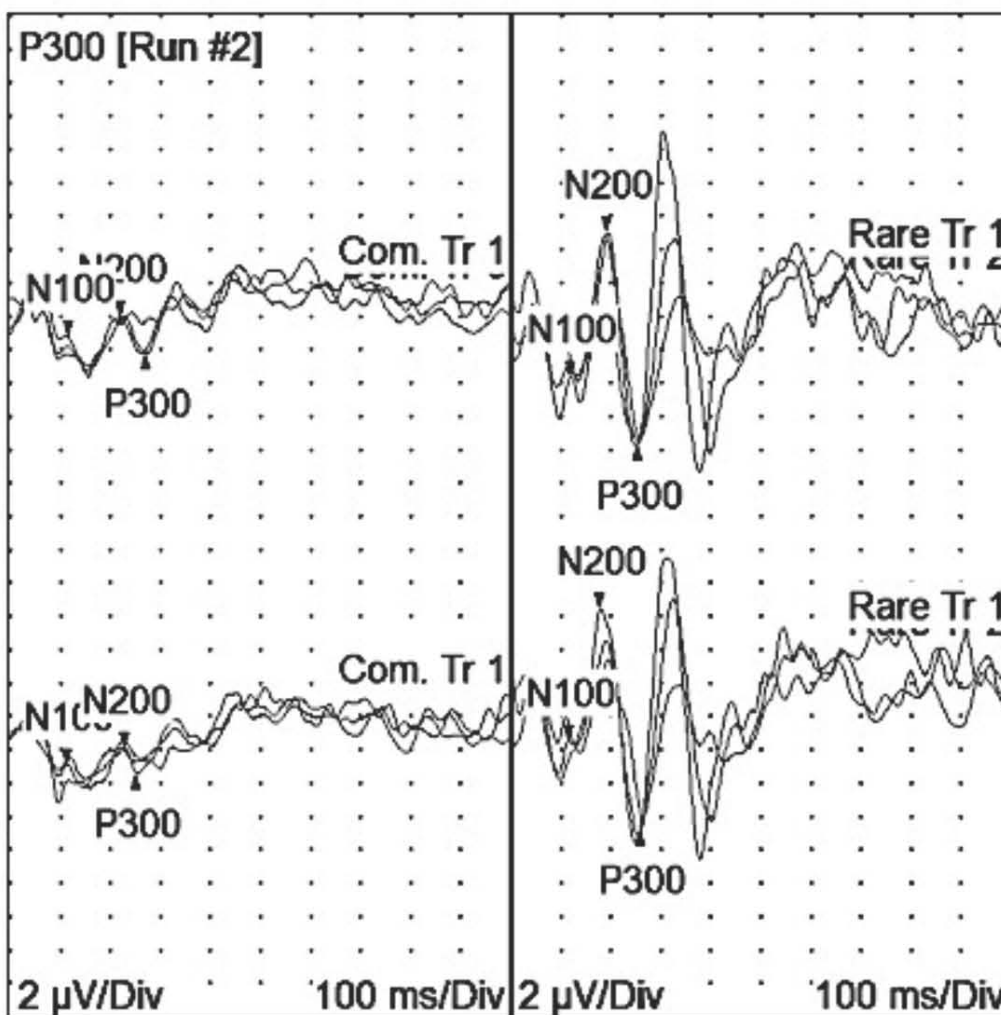
Demostración

_____ segundos

Apéndice C

Potenciales auditivos de latencia tardía, con medición de P300.

Waveforms:



Apéndice D

Tablas de análisis de varianza.

Tabla 1. Variable dependiente: Latencia P300

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	23610.187 ^a	5	4722.037	3.587	.027
Intersección	104803.145	1	104803.145	79.619	.000
Escolaridad.años	68.146	1	68.146	.052	.823
Dosis.día	8551.040	1	8551.040	6.496	.023
Frecuencia.crisis.anual	4126.462	1	4126.462	3.135	.098
TiempoDiagAños	6186.534	1	6186.534	4.700	.048
Tratamiento	8878.748	1	8878.748	6.745	.021
Error	18428.371	14	1316.312		
Total	2031707.920	20			
Total corregida	42038.558	19			

Tabla 2. Variable dependiente: Amplitud P300

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	170.796 ^a	5	34.159	2.446	.086
Intersección	23.188	1	23.188	1.661	.218
Escolaridad.años	18.489	1	18.489	1.324	.269
Dosis.día	25.468	1	25.468	1.824	.198
Frecuencia.crisis.anual	67.220	1	67.220	4.814	.046
TiempoDiagAños	.261	1	.261	.019	.893
Tratamiento	74.433	1	74.433	5.330	.037
Error	195.502	14	13.964		
Total	1124.594	20			
Total corregida	366.298	19			

Tabla 3. Variable dependiente: Puntuación global EpiTrack

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	461.922 ^a	5	92.384	7.837	.001
Intersección	95.408	1	95.408	8.094	.013
Escolaridad.años	273.211	1	273.211	23.178	.000
Dosis.día	8.093	1	8.093	.687	.421
Frecuencia.crisis.anual	95.835	1	95.835	8.130	.013
TiempoDiagAños	27.257	1	27.257	2.312	.151
Tratamiento	73.368	1	73.368	6.224	.026
Error	165.028	14	11.788		
Total	11625.000	20			
Total corregida	626.950	19			

Tabla 4. Variable dependiente: Puntuación global EpiTrack ajustada a edad

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	363.534 ^a	5	72.707	4.551	.011
Intersección	163.568	1	163.568	10.238	.006
Escolaridad.años	187.558	1	187.558	11.740	.004
Dosis.día	9.226	1	9.226	.578	.460
Frecuencia.crisis.anual	106.359	1	106.359	6.657	.022
TiempoDiagAños	27.353	1	27.353	1.712	.212
Tratamiento	66.044	1	66.044	4.134	.061
Error	223.666	14	15.976		
Total	12888.000	20			
Total corregida	587.200	19			

Apéndice E

Hoja de consentimiento informado.



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Ética en Investigación



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

"Efecto del tratamiento antiepiléptico con Levetiracetam vs Valproato en la función cognitiva, en pacientes adultos con epilepsia generalizada."

Investigador principal: Dra. Angélica Ernestina Ruiz Franco

Teléfono 55 2049 5887 Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero.

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, Servicio de Neurología

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes con diagnóstico de epilepsia presentan con frecuencia deterioro de sus funciones mentales, esto por la propia epilepsia, por las crisis no controladas, así como por efecto secundario de los fármacos antiepilépticos

Este estudio busca ampliar el conocimiento actual sobre los efectos de los medicamentos antiepilépticos en las funciones mentales de los pacientes, para conocer si hay diferencias entre los efectos secundarios de estos fármacos y ayudar en un futuro en la selección de medicamentos, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo:

Determinar si hay diferencia en los efectos secundarios de levetiracetam y valproato en la función mental de los pacientes epilépticos.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que los medicamentos antiepilépticos afectan en diferente medida las funciones mentales de los pacientes epilépticos, sin embargo, actualmente no se conoce el efecto de cada uno de los medicamentos antiepilépticos en la función mental.

Con este estudio se conocerá de manera clara si existe alguna diferencia en los efectos a nivel de función mental, entre dos de los medicamentos más usados actualmente en los pacientes con epilepsia.



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Ética en Investigación



Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, ya que se podrá tomar en cuenta este efecto al momento de seleccionar el tratamiento de cada paciente epiléptico.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le realizaran pruebas neuropsicológicas, las cuales se realizan de manera rutinaria en los pacientes epilépticos y consisten en una serie de preguntas y ejercicios realizados por una licenciada en Neuropsicología. Se le realizara también un estudio de potenciales cognitivos, los cuales consisten en colocar electrodos sobre su cabeza (captan la señal eléctrica de su cerebro) y colocarle unos audifonos para escuchar un sonido específico el cual debe identificar.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Riesgo Mínimo

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

El investigador principal del protocolo es el responsable del tratamiento de los datos personales y datos personales sensibles que usted proporcione con motivo de la participación en un protocolo de investigación, mismos que serán tratados estadísticamente en materia de salud sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación, para proteger la identidad de los mismos, de conformidad de los artículos 1, 2, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26 y 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, mismo que podrá consultar en el Portal Institucional: <http://www.hospitaljuarez.salud.gob.mx>

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Ética en Investigación



Firma del participante o del padre o tutor. Fecha

Testigo 1 (parentesco). Fecha

Testigo 2 (parentesco). Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha