



11233

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

17

*DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y ALTERACIONES COGNITIVAS  
EN PACIENTES CON EPILEPSIA TRATADOS CON FENITOÍNA Ó  
CARBAMAZEPINA*

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. RAÚL HERNÁNDEZ DÁVILA

TUTOR:

DR. ROBERTO SUASTEGUI

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

TESIS DE NEUROLOGIA

TITULO

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y ALTERACIONES COGNITIVAS  
EN PACIENTES CON EPILEPSIA TRATADOS CON FENITOÍNA O  
CARBAMAZEPINA

INSTITUCIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUAREZ

AUTOR

DR. RAUL HERNANDEZ DAVILA

TUTOR

DR. ROBERTO SUASTEGUI

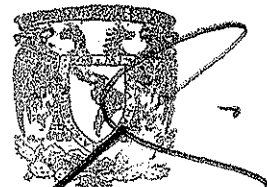
CO-AUTORES

Q.F.B. MA. DE LOS ANGELES FERNÁNDEZ  
PSIC. GABRIELA MIRANDA TENORIO



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIJURÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. TERESA CORONA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA INNNMVS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

DR. FERNANDO BERMEÑO  
SUBDIRECCIÓN DE NEUROLOGÍA INNNMVS

DR ROBERTO SUASTEGUI  
CLINICA DE EPILEPSIA INNNMVS  
TUTOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Roberto Suastegui

*Por su asesoría para este trabajo de tesis y por que me enseñó que la epilepsia va más allá que sólo las crisis convulsivas.*

A la Q.F.B. Ma. de Los Ángeles Fernández

A la Psicóloga. Gabriela Miranda Tenorio

Y al laboratorio de Radio - inmuno - análisis y farmacología del INNNMVS  
*por su colaboración para la realización de este estudio.*

*DEDICATORIA*

*Para LICHA.  
Que afortunado soy de que seas mi esposa.*

## INDICE

1.- RESUMEN	PAG. 1
2.- INTRODUCCIÓN	PAG. 2
3.- HIPÓTESIS	PAG. 7
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	PAG. 8
5.- JUSTIFICACIÓN	PAG. 9
6.- OBJETIVOS	PAG. 11
7.- PACIENTES Y MÉTODOS	PAG. 12
7.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO	PAG. 12
7.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PAG. 12
7.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PAG. 13
7.4.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	PAG. 13
7.5.- PROCEDIMIENTO	PAG. 13
7.6.- VARIABLES DEL ESTUDIO	PAG. 14
7.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	PAG. 15
7.8.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	PAG. 15
8.- RESULTADOS	PAG. 16
9.- DISCUSIÓN	PAG. 36
10.- CONCLUSIONES	PAG. 42
11.- BIBLIOGRAFÍA	PAG. 43
12.- ANEXOS	
I.- HOJA DE VALORACIÓN INICIAL	PAG. 49
II.- TEST DE MINI-BARCELONA	PAG. 50
III.- HIJA DE VALORACIÓN FINAL	PAG. 51
IV.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	PAG. 52

## 1.- RESUMEN

Los pacientes con epilepsia presentan una disminución en las concentraciones de ácido fólico, secundario al uso de los anticonvulsivos, una de las múltiples causas que pueden contribuir al deterioro cognitivo en los pacientes que sufren de epilepsia es la deficiencia de folatos, por lo que la terapia sustitutiva con ácido fólico pudiera mejorar las alteraciones cognitivas de estos pacientes. Se incluyeron en el estudio pacientes con epilepsia en tratamiento con carbamazepina, fenitoína o ambos, se les realizaron niveles séricos de anticonvulsivos y de ácido fólico, así como una valoración neuropsicológica el test de Mini-Barcelona. Se dividieron en dos grupos; el grupo experimental recibió ácido fólico 5 mg/día y el grupo control placebo por 6 meses realizando estudios comparativos al final del estudio. Se incluyeron 9 pacientes en cada grupo, sin encontrar diferencias significativamente estadísticas en la edad, sexo, escolaridad, tiempo de evolución, tipo y número de crisis, alteraciones del EEG, dosis y niveles séricos de los anticonvulsivos. En el grupo experimental se encontró un promedio de 6.6 ng/ml de ácido fólico y en el placebo de 8.5 ng/ml, ambos por debajo de la media norma de 9.8 ng/ml. En las pruebas neuropsicológicas se halló un déficit en el área de la memoria verbal en ambos grupos, con un puntaje por debajo del percentil 50. Al finalizar el estudio los niveles de ácido fólico subieron a 12.2 ng/ml ( $p < 0.01$ ) y las pruebas de memoria verbal mejoraron por arriba del percentil 50 ( $p < 0.05$ ) en el grupo experimental. Sin que aumentara el número de crisis o que disminuyeran, los niveles séricos de los anticonvulsivos. En el grupo placebo no hubo diferencias con respecto a los resultados iniciales. El tratamiento sustitutivo con ácido fólico es seguro, libre de efectos adversos y puede mejorar las alteraciones cognitivas de los pacientes. Mejorando la calidad de vida de aquellos sujetos que sufran epilepsia.



## 2.- INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición patológica caracterizada por crisis convulsivas recurrentes no provocadas, sin embargo la presencia de las crisis solo es una fracción del problema global, los pacientes con epilepsia desarrollan una variedad de problemas neuropsiquiátricos tales como: Afección cognitiva sobre todo en el ámbito de la memoria, trastornos del humor, episodios psicóticos y disfunciones sexuales (1).

La causa de las alteraciones cognitivas es múltiple se ha encontrado relación con disfunción estructural propia del encéfalo, anormalidades en el EEG, efecto agudo y crónico de las crisis y el impacto de los medicamentos anticonvulsivos (2).

Raush demostró que existía un deterioro cognitivo en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (3). Probablemente de todas las funciones cognitivas la memoria sea la mas afectada en los pacientes con este tipo de epilepsia, se ha demostrado una relación directa entre estructuras hipocámpicas dañadas con defectos de memoria (4). Se propuso que estos defectos en la memoria están en relación al número de crisis sin embargo se ha demostrado que paciente sin crisis convulsivas desde un punto de vista clínico pero con la presencia de actividad epileptiforme en regiones mesiales del lóbulo temporal demostrada por EEG, presentan déficit de memoria (5), a su vez Bergin no demostró una relación significativa entre el numero de crisis y los defectos de memoria (33), en un estudio se observó que en el periodo postictal los pacientes pueden presentar déficit de memoria, pero que estos corrigen de 30 minutos a una hora después (6).

Ante tales evidencias se le quita importancia a la creencia de que los déficit cognitivos de los pacientes con epilepsia están relacionados solo con el número de crisis o al periodo ictal (7), lo que implica que existen muchos otros factores que predisponen a un déficit cognitivo en los pacientes con epilepsia. No solo se han encontrado alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal; los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal desarrollan alteraciones en la abstracción, planeación, organización y en la velocidad del pensamiento, así como déficit de atención (8 y 9).

En una revisión realizada por Dodrill, encontró que los pacientes epilépticos con mayor riesgo de presentar déficit cognitivos son: Aquellos con crisis convulsivas generalizadas del tipo toni-clónico, tónicas, atónicas y mioclónicas. Por el contrario los pacientes con crisis de ausencia y parciales presentan menos alteraciones neuropsiquiátricas; Los pacientes con lesión estructural evidente presentan a menudo mayores problemas cognitivos que los pacientes con epilepsia idiopática, donde no se demuestra daño estructural; habitualmente entre menor sea la edad de presentación mayor será la pérdida de funciones intelectuales esto pudiera ser por varias razones tales como lesiones de mayor severidad, el efecto acumulativo de las crisis durante los años, el uso de anticonvulsivos en forma crónica, o inclusive a menor edad de presentación de las crisis los paciente cumplen con menos créditos académicos; Por consecuencia también se demostró que a mayor tiempo de evolución con la epilepsia habrá mayor afección cognitiva (2).

Se ha dado importancia al efectos que pudieran tener los anticonvulsivos en la función cognitiva de los pacientes con epilepsia, considerado que estos son muy variables y están en relación con el tipo de medicamento, la dosis, los niveles sericos, el uso de monoterapia vs politerapia, así como variables propias del paciente tales como edad de presentación, tipo de crisis, etc (10).

Todos los anticonvulsivos pueden provocar cambios neuropsiquiátricos en los diferentes sujetos, estos efectos psicotropicos de los anticonvulsivos no son simplemente idiosincráticos, sin duda alguna depende de factores propios del enfermo, tales como el daño cerebral previo, pero también dependen de factores extrínsecos al paciente como la deficiencia de ácido fólico, la politerapia entre otros (11). La mayoría de los anticonvulsivos en especial cuando se dan combinados pueden ocasionar afecciones cognitivas, se ha demostrado que pueden provocar defectos de atención, concentración, memoria y lentitud del pensamiento. Los posibles mecanismo no están especificados se cree que pudieran ser multifactoriales tales como daño neuronal, deficiencia de ácido fólico o metabolismo hormonal (12).

Si bien el déficit cognitivo secundario a los anticonvulsivos tiene relación con los antecedentes propios de la persona, como lo demostró Gigli en un estudio donde se le inicio tratamiento con carbamazepina a pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico y a controles sanos, encontrando que solo los pacientes con epilepsia desarrollaron algún grado de déficit cognitivo, respecto a su nivel previo al uso del anticonvulsivo (13). Reynolds reportó desde 1974 que los pacientes que consumían difenilhidantoína o fenobarbital podían presentar deterioro intelectual, problemas psicomotores, enfermedad psiquiátrica o cambios de personalidad (14).

Pese a que la afección cognitiva es multifactorial, mas recientemente se ha encontrado una relación entre el déficit cognitivo y la deficiencia de ácido fólico (15). Múltiples estudios han demostrado que los anticonvulsivos pueden provocar una deficiencia de ácido fólico. En un estudio realizado por Goggin observó que los niveles de ácido fólico se reducían significativamente en los pacientes que consumían fenitoína o carbamazepina o en aquellos pacientes con tratamiento combinado pero no en los que consumían solamente ácido valproico, demostrando que los anticonvulsivos interfieren en el metabolismo de los folatos (16), en un estudio donde se determinaron las concentraciones de ácido fólico en pacientes con retraso mental y epilepsia en comparación con pacientes con retraso mental pero sin epilepsia se encontraron solo los niveles de ácido fólico bajos en el grupo con retraso mental y epilepsia (17).

En voluntarios sanos a los que se les administró fenitoína con niveles de ácido fólico previos al inicio del tratamiento dentro de rangos normales se encontró que la fenitoína disminuía los niveles de ácido fólico y mas aún encontraron que a mayor deficiencia de ácido fólico, se requería mayor dosis para obtener niveles sericos terapéuticos de la fenitoína.(18). Ante tales evidencias se realizó un estudio donde se concluyo que el suplemento de ácido fólico debe ser iniciado al mismo tiempo que la fenitoína, considerando que los folatos son un co-factor en el metabolismo de la fenitoína . Al llevar a cabo esta medida se reducirían los efectos adversos asociados a la deficiencia de ácido fólico, se obtendría un mejor control de crisis, se alcanzarían mas rápido niveles sericos estables de la fenitoína y lo mas importante no se modificarían significativamente los mecanismo farmacocinéticos de la fenitoína (19). Botez encontró una disminución de los

niveles de ácido fólico en el líquido cefalorraquídeo en 66% de los pacientes que consumían medicamentos anticonvulsivos (20).

En cuanto al mecanismo por que los anticonvulsivos disminuyen los niveles de ácido fólico en 1984 Hendel lo atribuye a que estos medicamentos ocasionan una inhibición de la absorción intestinal del ácido fólico.(21) Sin embargo mas recientemente Fujita en 1997 encuentra que la reducción de ácido fólico esta asociada con la inducción enzimática de las drogas anticonvulsivas, proponiendo que la inducción de las enzimas microsomales hepáticas pueden críticamente ocasionar una depleción del ácido fólico. Por lo que la deficiencia de ácido fólico estaría mas en relación con el uso de anticonvulsivos con acción inductora enzimática como el caso de la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. (22)

Varios estudios han encontrado una relación entre deterioro cognitivo y deficiencia de ácido fólico: En un estudio en pacientes ancianos se determinaron los niveles séricos de la vitamina B 12 y del ácido fólico, encontrando un ligero mayor deterioro intelectual en aquellos con deficiencia de ácido fólico, en comparación con lo que tenían deficiencia de vitamina B 12 (23). A su vez se demostró que los pacientes psiquiátricos tienen menores niveles de ácido fólico en la sangre que los controles sanos.(24). Hutto encontró que en una población psiquiátrica la deficiencia de ácido fólico predominaba en los pacientes con deterioro intelectual y con síntomas depresivos.(25). Muller sugiere que la administración de ácido fólico en forma repetida puede mejorar los síntomas neurológicos y mentales de los pacientes con deficiencia de ácido fólico.(26)

Edeh y Toone establecen una relación directa entre co-morbilidad neuropsiquiátrica de los pacientes epiléptico en relación con una deficiencia del ácido fólico por el uso concomitante de anticonvulsivos (27). Vaintrub es el primero en sugerir que la administración de ácido fólico puede mejorar las funciones psíquicas de los paciente con deficiencia de ácido fólico.

Frosher reporta 4 pacientes con deficiencia de ácido fólico secundario al uso de anticonvulsivos que mejoraron su función cognitiva con la administración de ácido fólico (15).

Sin embargo esto se ha prestado a varias controversias debido a que estudios en animales han demostrado que el ácido fólico puede tener un efecto epileptogénico, aunque no se ha demostrado ninguna neurotoxicidad del ácido fólico en humanos hasta el momento (28). Existe el reporte de un caso que con la administración de ácido fólico por vía intravenosa presentó crisis convulsivas y actividad epileptiforme en el EEG (29). Seligman reporta un paciente que posterior al uso de ácido fólico por vía oral presentó un decremento de los niveles sericos de fenitoína y por lo tanto una disminución del efecto del medicamento por lo que se presentó descontrol de las crisis convulsivas (30). Pese a estos reportes anecdóticos estudios prospectivos en grandes grupos controles no han demostrado que exista un mayor número de crisis en pacientes que reciben ácido fólico además de sus medicamentos anticonvulsivos (31, 32).

Hasta el momento no hay evidencias que justifiquen un aumento de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia que sean tratados con ácido fólico por vía oral (28).

Hoy en día aunque el control de las crisis sea primordial en los pacientes con epilepsia, debemos de implementar nueva terapias para mejorar integralmente a los pacientes con epilepsia incrementando su calidad de vida, esto incluye los trastornos neuropsiquiátricos que pueden llegar a desarrollar (1), inclusive en caso relativamente benigno de epilepsia como en la epilepsia con puntas centro temporales de la infancia se ha demostrado la presencia de alteraciones cognitivas (1).

Deben de existir nuevas estrategias para favorecer las condiciones de los pacientes epilépticos, motivo por el cual se realizó este protocolo con el objetivo de determinar la relación entre el ácido fólico y el déficit cognitivo que sufren los pacientes con epilepsia.

### 3.-HIPÓTESIS

El tratamiento con fenitoína (DFH) o carbamazepina (CBZ), provocan una disminución de las concentraciones de ácido fólico, lo que a su vez ocasionara un deterioro cognitivo de los pacientes.

En los pacientes tratados con DFH o CBZ y con una disminución de las concentraciones de folatos, la terapia de sustitución con ácido fólico mejorara el deterioro cognitivo

#### 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes que sufren de epilepsia presentan una disminución de la concentración de ácido fólico en relación con el uso de anticonvulsivos. Una de las múltiples causas que pueden contribuir al deterioro cognitivo que sufren algunos pacientes con epilepsia, es la deficiencia de ácido fólico, por lo que la terapia sustitutiva con ácido fólico, pudiera mejorar o prevenir el deterioro cognitivo que padecen los pacientes con epilepsia, además de modificar otros factores como el control de las crisis y las concentraciones séricas de los anticonvulsivos ¿

## 5.- JUSTIFICACIÓN.

Pese a que la definición de epilepsia se basa en la presencia de crisis convulsivas recurrentes de causa no provocada, esta es una enfermedad que abarca otros muchos aspectos, se ha demostrado la relación de esta con alteraciones neuropsiquiátricas. Muchos estudios han comprobado que los pacientes con epilepsia pueden sufrir algún grado de deterioro cognitivo, pese a que exista un control adecuado en cuanto a la frecuencia de las crisis convulsivas. Esta afección cognitiva se considera es multifactorial, dependiendo de entre otras cosas; el daño previo estructural que sufren estos pacientes, la evolución de la epilepsia, el uso de anticonvulsivos en forma crónica entre otros. Debido a lo complejo del problema realmente no existen medidas adecuadas para mejorar los trastornos cognitivos de los pacientes con epilepsia. Durante mucho tiempo se considero que el mantener libre de crisis al paciente era una medida adecuada para evitar un deterioro en sus funciones cognitivas, sin embargo varios estudios demostraron que no existía una correlación significativamente estadística entre el número de crisis y el deterioro intelectual. A su vez algunos otros autores, justificaban el deterioro intelectual en relación con el daño estructural previo del paciente, mismo que también le condicionaba la epilepsia, actualmente se ha observado que incluso en las forma de epilepsia benignas de tipo idiopático en donde no se demuestra una lesión estructural, los pacientes pueden presentar un deterioro de sus funciones cognitivas.

Ha sido ya ampliamente demostrado que las concentraciones de ácido fólico, disminuyen tanto a nivel serico como del liquido cefalorraquídeo, en pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos, inicialmente la única importancia que se le dio a esto fue el de recomendar la sustitución de ácido fólico en el sentido de que podía funcionar como un co-factor en el metabolismo de los anticonvulsivos, sin embargo posteriormente surgieron reportes controversiales debido a que el ácido fólico podría tener un efecto epileptogenico, en la actualidad dentro de nuestro medio la única recomendación de dar ácido fólico es en aquellas mujeres con epilepsia que consumen anticonvulsivos que se encuentra en el periodo de su vida reproductiva y con posibilidades de estar embarazadas, en aquellas que planean un embrazo o inclusive en las ya embarazadas con el objetivo de disminuir las



posibilidades de malformaciones congénitas de sus productos sobre todo defectos del tubo neural.

Estudios recientes encontraron que la deficiencia de ácido fólico tiene cierto involucro sobre las funciones cognitivas, demostrando que inclusive los pacientes psiquiátricos, en los que predominan algún grado de deterioro cognitivo pueden tener niveles de ácido fólico bajos, así como en ancianos con cuadros demenciales.

Ante tal evidencia y con los antecedentes de que los anticonvulsivos pueden provocar deficiencia de folatos, sería de importancia considerar que tanto puede afectar esta deficiencia a las funciones cognitivas de los pacientes epilépticos.

Motivo por lo que se decide llevar a cabo este trabajo de investigación para determinar la relación entre estos dos fenómenos.

## 6.- OBJETIVOS

### Objetivos Principales:

-Medir las concentraciones de ácido fólico de los pacientes con epilepsia con tratamiento con fenitoína o carbamazepina

-Valorar el estado cognitivo en paciente con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, antes y después de administrar ácido fólico.

### Objetivos secundarios

-Relacionar el tipo de crisis y las alteraciones electroencefalográficas que se asocian mas con la deficiencia de ácido fólico y el deterioro cognitivo de los pacientes con epilepsia con tratamiento con fenitoína o carbamazepina.

-Comprobar si el numero de crisis y el tiempo de evolución de estas interfieren con la deficiencia de ácido fólico y del deterioro cognitivo.

- Identificar las áreas cognitivas principalmente afectadas en los pacientes con epilepsia con tratamiento con fenitoína o carbamazepina

- Correlacionar el estado cognitivo en pacientes con epilepsia antes y después de administrar ácido fólico.

## 7.- PACIENTES Y METODOS

### 7.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

- A) De acuerdo al periodo en que se capta la información es un estudio: Prospectivo.
- B) De acuerdo con la evolución del fenómeno estudiado es un estudio: Longitudinal.
- C) De acuerdo a la comparación de poblaciones es un estudio: Comparativo.
- D) De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza es un estudio: Experimental.

### 7.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con expediente en el INNNMVS.
2. Pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años.
3. Escolaridad de 6 a 12 años.
4. Con diagnóstico de epilepsia primaria.
5. Uso de anticonvulsivos mono o politerapia (por lo menos uno: Fenitoína o carbamazepina).
6. Pacientes con epilepsia parcialmente controlada, con una reducción de por lo menos el 50% de las crisis.
7. Que autoricen la carta de consentimiento informado.

### 7.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres embarazadas o en lactancia
2. Pacientes con evidencia de retraso del desarrollo psicomotor desde la infancia
3. Pacientes con lesión estructural cerebral demostrada por estudios de imagen.
4. Mal apego al tratamiento.
5. Mal control de crisis convulsivas. Más del 50% del número de las crisis iniciales.
6. Pacientes con Síndromes de mala absorción intestinal o diarreas crónicas

### 7.4.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. El deseo del paciente de no continuar en el protocolo.
2. El abandono del paciente del protocolo.
3. Descontrol de las crisis u otros efecto adverso secundario al uso de ácido fólico.
4. Mal apego al tratamiento.

### 7.5.- PROCEDIMIENTO

Se Incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años con el diagnóstico de epilepsia primaria, que tuvieran el antecedentes de estar bajo tratamiento con anticonvulsivos, ya sea con monoterapia o politerapia, que incluya dentro de su tratamiento fenitoína, carbamazepina o ambas, con un control adecuado de crisis de por lo menos el 50% del número de crisis, que tuvieran el antecedente de haber presentado un buen desarrollo psicomotriz durante los primeros años de su infancia y con una escolaridad entre 6 y 12 años, esto con el objetivo de buscar un grupo homogéneo, inicialmente a todos los pacientes, se les llenó una hoja de registro que incluía datos demográficos y relacionados a la evolución de su epilepsia (ver anexo I), se les realizó determinaciones sanguíneas de ácido fólico, vitamina B 12 y niveles séricos de los anticonvulsivos que consumían. y se les aplicó un test neuropsicológico, la versión abreviada del Test de

Barcelona) (ver anexo II), esta prueba es un estudio ya avalado en población hispana considerado como un examen que permite valorar el estado funcional de las áreas neuropsicológicas mas importantes, que exige de 30 a 45 minutos en su aplicación y que en estudios previos ha demostrado que puede ser un indicador útil para el diagnóstico de deterioro cognitivo(34,35,36).

Posteriormente en forma aleatorizada se dividieron los pacientes en dos grupos. El primer grupo recibió ácido fólico a dosis convencionales de 5 mg/día durante un periodo de 4 a 6 meses, mientras que el segundo grupo recibió placebo durante el mismo tiempo, sin hacer modificaciones en el esquema de sus anticonvulsivos. Posterior al periodo de tiempo determinado se evaluaron nuevamente a los pacientes, realizándoles una nueva determinación sanguínea de ácido fólico, de vitamina B 12 y de niveles séricos de anticonvulsivos, se aplicó una nueva evaluación neuropsicológica y se determinarían los cambios ocurridos en cuanto a la evolución de las crisis convulsivas durante el periodo de tiempo que duró el experimento (ver anexo III). Con el objetivo de determinar sin existían cambios entre ambos grupos que pudieran haber sido inducidos por la administración de ácido fólico.

Una vez finalizada la recolección de datos se llevó a cabo un análisis estadístico metódico con el objetivo de determinar diferencias entre ambos grupos y poder demostrar de una manera objetiva la relación entre el ácido fólico y el deterioro cognitivo de los pacientes con epilepsia

## 7.6.- VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables independientes: Pacientes con epilepsia con tratamiento anticonvulsivo con fenitoína o carbamazepina, sus datos demográficos y las características de sus crisis convulsivas.

Variables dependientes: Las concentraciones de ácido fólico y el funcionamiento cognitivo y la modificación del funcionamiento cognitivo tras la administración de ácido fólico.

## 7.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATS, utilizando los siguientes métodos de estadística inferencial: En el caso de las variables paramétricas se utilizó la T de Student y para las variables no paramétricas la Chi cuadrada. Se utilizó también el coeficiente de correlación de Pearson

## 7.8.- CONSIDERACIONES ETICAS

Las pruebas que se efectuaron a los pacientes de determinación sanguínea de folatos y la administración ya sea del ácido fólico o del placebo, no implicó gastos extras para los mismo. Las maniobras que se efectuaron para la medición de ácido fólico por punción sanguínea periférica y las pruebas neuropsicológicas no pusieron en riesgo la vida ni la integridad del paciente.

El actual proyecto de investigación se apega de manera estricta a los lineamientos de la declaración de Helsinki, en su versión revisada por la XXIX Asamblea Médica Mundial, así como a la Ley General de Salud y a las Leyes de México y de manera específica al reglamento del propio Instituto

Se proporciono información explícita y detallada de las características del estudio a cada paciente y se solicitó su firma en la carta de consentimiento informado para participar en el estudio (Ver anexo IV)

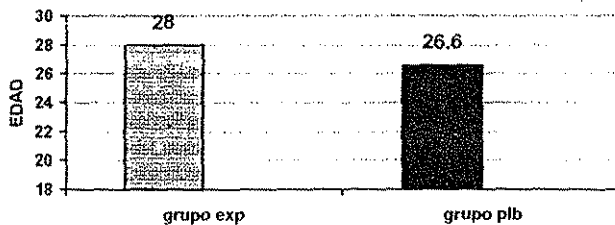
## 8.- RESULTADOS

### DATOS DEMOGRAFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS CONVULSIVAS EN AMBOS GRUPOS

Se reclutaron 21 pacientes inicialmente, de los cuales uno tuvo que ser excluido por presentar una aneurisma de la vena de Galeno y 2 pacientes abandonaron el estudio, por lo que el análisis se realizó con 18 pacientes, de los cuales 9 fueron incluidos en el grupo experimental; los que recibieron ácido fólico y los restantes 9 pertenecieron al grupo placebo.

En cuanto a la edad el grupo experimental tuvo una edad media de 28 años (+/- 9.38), mientras que el grupo placebo presentó una edad de 26.6 años (+/- 7.59), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. (Ver Fig. 1)

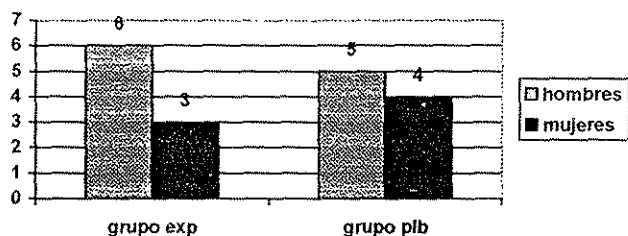
**FIGURA 1 : EDAD MEDIA DE AMBOS GRUPOS  
(P NS)**



En cuanto al sexo en el grupo experimental 6 paciente pertenecieron al sexo masculino y 3 al femenino, mientras que en el grupo placebo 5 pacientes fueron del sexo masculino y 4 fueron mujeres. Sin diferencias estadísticamente significativas. (Ver Fig. 2)

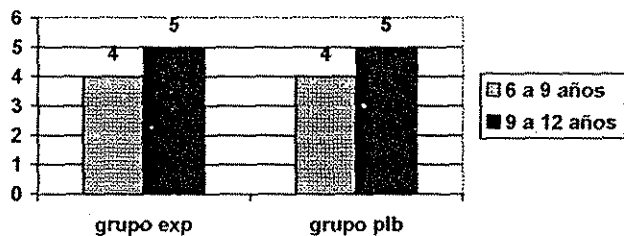
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2: SEXO DE AMBOS GRUPOS (P NS)



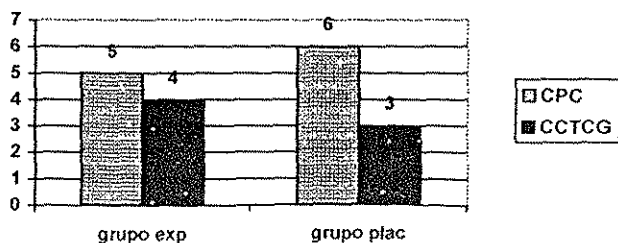
En relación a la escolaridad en el grupo experimental 4 pacientes tenían el antecedente de 6 a 9 años de escolaridad y cinco pacientes de 9 a 12 años de escolaridad. Situación que ocurrió en forma idéntica en el grupo placebo. (Ver Fig. 3)

FIGURA 3: ESCOLARIDAD ENTRE AMBOS GRUPOS (P NS)



De acuerdo al tipo de crisis desde el punto de vista clínico 5 pacientes del grupo experimental presentaron crisis parciales complejas y 4 crisis tónico clónico generalizadas (CTCG), mientras que en el grupo placebo 6 tuvieron crisis parciales complejas y 3 CCTCG, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas. (Ver Fig. 4)

FIG 4: TIPO DE CRISIS DE AMBOS GRUPOS (P NS)

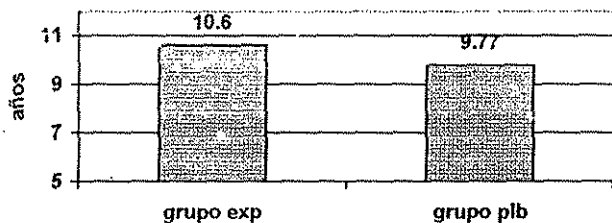


TESIS CON FALLA DE ORIGEN



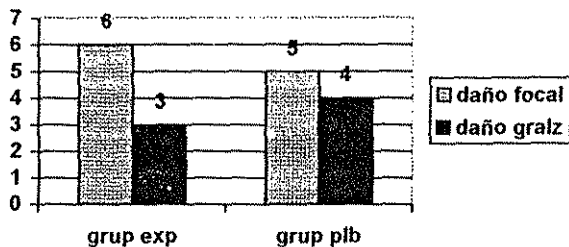
En cuanto a la edad de inicio de las crisis en el grupo experimental fue de 17.3 años (+/- 2.2) y en el grupo placebo de 16.7 años (+/- 1.8). Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En relación al tiempo de evolución de la epilepsia en el grupo experimental fue de 10.6 años (+/- 7.4) y en el grupo placebo de 9.7 años (+/-7.2). Tampoco se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos. (Ver Fig. 5)

**FIG 5: TIEMPO DE EVOLUCION CON LAS CRISIS EN AMBOS GRUPOS (P NS)**



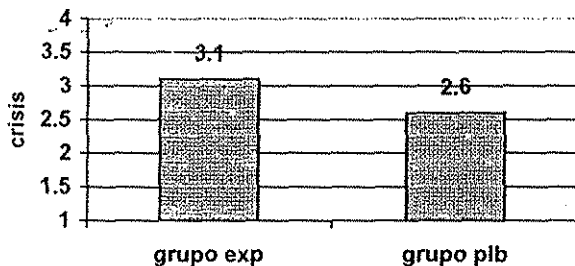
El 100% de los paciente tuvieron estudios de imagen normal TAC o IRM, en cuanto al EEG se encontró alteración focal en 6 pacientes del grupo experimental y en 3 alteración difusa. Con resultados muy similares en el grupo placebo 5 paciente con alteraciones focales y 4 con daño difuso. Sin encontrar diferencias significativamente estadísticas. (Ver Fig. 6)

**FIGURA 6: ALTERACIONE EN EL EEG EN AMBOS GRUPOS (P NS)**

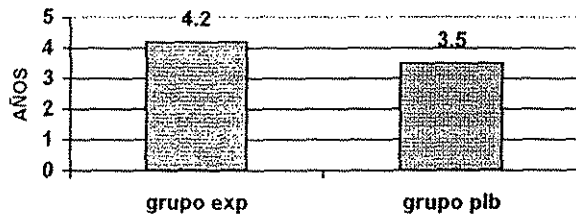


Al valorar el número de crisis promedio que presentaban los pacientes en un mes, se encontró que en el grupo experimental los pacientes tenía un promedio de 3.1 crisis (+/-2.1) por mes, en el grupo placebo el resultado fue de 2.6 crisis (+/-2.5) por mes, sin descubrir diferencias estadísticas. En relación al tiempo de uso del tratamiento anticonvulsivo actual encontramos que en el grupo experimental los pacientes presentaron una media de 4.2 años (+/-2.7) y en el placebo de 3.5 años (+/-2.2), sin encontrar tampoco diferencias estadísticas en este aspecto. (Ver Fig. 7 y 8)

**FIGURA 7: NUMERO DE CRISIS POR MES EN AMBOS GRUPOS (P NS)**

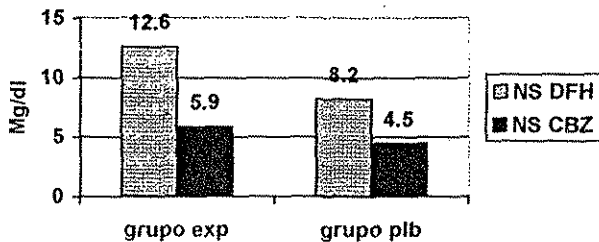


**FIGURA 8: TIEMPO DE CONSUMO DEL ANTICONVULSIVO EN AMBOS GRUPOS (P NS)**



Respecto al tipo de anticonvulsivos, en el grupo experimental 3 pacientes usaban DFH, 4 pacientes CBZ y 2 pacientes usaban ambos medicamentos, un paciente usaba otro anticonvulsivo que fue el ácido valproico, en el grupo placebo al igual que en el previo 3 pacientes usaban DFH, 4 CBZ, 2 ambos medicamentos y 2 pacientes usaron otro anticonvulsivo en ambos casos el medicamento fue también el ácido valproico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al medicamento usado. En relación con las dosis. La dosis media de DFH en el grupo experimental fue de 340 mg/día y en el grupo placebo de 360 mg/día. En el caso de la CBZ fue de 716 mg/día en el grupo experimental y de 600 mg/día en el grupo placebo, sin diferencias significativas. Con relación a los niveles séricos en el grupo experimental se encontró una media de 12.6 mg/dl. (+/-7.7) de DFH y de 5.9 mg/dl. (+/-1.9) de CBZ. En el grupo placebo los niveles séricos de DFH fueron 8.2 mg/dl. (+/- 5.9) y de CBZ 4.5 mg/dl. (+/-1.8). Llamando la atención que se encontraron niveles séricos mas bajos de ambos medicamentos en el grupo placebo, esta diferencia no fue significativamente estadística. (Ver Fig. 9)

**FIGURA 9: NIVELES SERICOS DE DFH Y CBZ EN AMBOS GRUPOS (P NS)**



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los aspectos demográficos ni en relación a las características de las crisis convulsivas, ni al tipo de tratamiento para estas, entre los dos grupos como se resume en la Tabla I.

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

TABLA I.: Datos demográficos y características de las crisis en ambos grupos.

	GRUPO EXP	GRUPO PLB	VALOR DE P
Edad	28 años (+/-9.38)	26.6 años (+/-7.59)	NS
Pacientes del sexo masculino	6 pacientes	5 pacientes	NS
Escolaridad de 9 a 12 años	5 pacientes	5 pacientes	NS
Tipo de crisis parciales complejas	5 pacientes	6 pacientes	NS
Numero de crisis por mes	3.1 crisis (+/- 2.1)	2.6 crisis (+/-2.5)	NS
Edad de inicio de la epilepsia	17.3 años	16.7 años	NS
Tiempo de evolución con las crisis	10.6 años (+/-7.4)	9.7 años (+/- 7.2)	NS
EEG con actividad anormal focal	6 pacientes	5 pacientes	NS
Tiempo de uso del anticonvulsivo	4.2 años (+/- 2.7)	3.5 años (+/- 2.2)	NS
Pacientes con Monoterapia	6 pacientes	5 pacientes	NS
Dosis de DFH	340 mg/día	360 mg/día	NS
Dosis de CBZ	716 mg/día	600 mg/día	NS
Niveles séricos de DFH	12.6 mg/dl (+/- 7.7)	8.2 mg/dl (+/- 5.9)	NS
Niveles séricos de CBZ	5.9 mg/dl (+/- 1.9)	4.5 mg/dl (+/- 1.8)	NS

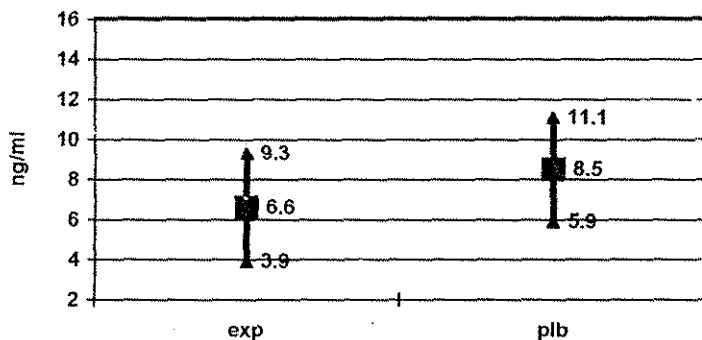
Grupo exp: Grupo experimental, Grupo plb: Grupo placebo

#### DETERMINACIÓN BASAL DE ÁCIDO FÓLICO Y DE VITAMINA B 12.

Previo al inicio de tratamiento con ácido fólico o con placebo se, realizaron determinaciones basales de los niveles sanguíneos de ácido fólico y de vitamina B 12. En el grupo experimental se encontró una media de 6.6 ng/ml (+/- 2.7) de ácido fólico, mientras que en el grupo placebo, se encontró una media de 8.5 ng/ml (+/- 2.6). Si bien estos fueron discretamente más altos en el grupo placebo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Los rangos normales reportados en la literatura de ácido fólico varían de 3.5 a 16.1 ng/ml, con una media de 9.8 ng/ml. En nuestro estudio la media de ambos grupos, pero sobre todo la del grupo experimental están por debajo de la media reportada como normal. En el grupo experimental el valor obtenido más bajo de ácido fólico fue de 2.1 ng/ml y el mayor apenas alcanzó los 10.3 ng/ml, mientras que en el grupo placebo el valor

mínimo fue de 4.3 ng/ml y el máximo de 13.5 ng/ml. En la figura número 10, se muestra una grafica de los valores obtenidos del ácido fólico en cada uno de los pacientes de ambos grupos para compararlos entre si y con la media esperada de acuerdo a los rangos normales. (Ver Fig. 10).

FIGURA 10: CONCENTRACIONES BASALES DE ACIDO FOLICO EN AMBOS GRUPOS (P NS)



En el caso de la Vitamina B 12, se encontró un valor medio de 546 pg/ml (+/- 460) en el grupo experimental y 503 pg/ml (448) en el grupo placebo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Los valores de normalidad reportados en la literatura son de 157 a 1051 pg/ml. Con una media de 608 pg/ml parecida a la que encontramos en ambos grupos.

#### PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS BASALES.

A todos los pacientes se les aplicó un test de Mini-Barcelona, este evalúa 12 diferentes aspectos del área cognitiva con la realización de 20 pruebas diferentes. En la Tabla II se especifica la organización de esta prueba.

TABLA II: Estructura del test Mini-Barcelona

AREA COGNITIVA	PRUEBAS ESPECIFICAS
1.- Fluencia y gramática	1.- Conversación y narración temática
2.- Orientación	2.- Persona 3.- Lugar 4.- Tiempo
3.- Dígitos	5.- Dígitos inversos
4.- Lenguaje automático-control mental	6.- Series inversas
5.- Denominación visuo-verbal	7.- Denominación de imágenes
6.-Evocación cetergorial en asociaciones	8.- Nombres de animales
7.- Comprensión verbal	9.- Comprensión órdenes
8.- Lectura-verbalización	10.- Lectura de logatomos 11.- Dictado de logatomos 12.- Denominación escrita
9.- Imitación de posturas	13.- Imitación de posturas bilateral
10.- Praxis constructiva gráfica	14.- Copia de dibujos
11.- Memoria verbal	15.- Memoria de textos inmediata evocada 16.- Memoria de textos inmediata preguntada 17.-Memoria de textos diferida evocada 18.- Memoria de textos diferida preguntada
12.- Abstracción verbal	19.- Semejanzas-abstracciones 20.- Clave de números

Los resultados obtenidos de cada una de las pruebas son comparados con los de una tabla de valores normales de acuerdo a la escolaridad de los pacientes. Al resultado de cada prueba se le da una calificación en escala decimal y cada resultado se compara con el esperado en el patrón normal. De acuerdo al puntaje obtenido en cada prueba se puede clasificar como: Máximo, medio, bajo, mínimo e inferior, así como correlacionarlo con el percentil estimado según el puntaje obtenido. Los resultados en la valoración inicial de ambos grupos se puede observar en las Tablas III a, III b, III c, III d y III e. En estas tablas se demuestra el promedio de los resultados obtenidos en cada uno de los grupos tanto en la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

valoración inicial o pre-tratamiento, como en la valoración final o post-tratamiento. En la valoración inicial encontramos que en ambos grupos los resultados promedios estuvieron por arriba del percentil 50, ubicándose en un nivel por lo menos de medio a superior. Excepto las cuatro pruebas que valoraron la memoria verbal: Memoria de textos inmediata evocada, memoria de textos inmediata preguntada, memoria de textos diferida evocada y memoria de textos diferida preguntada. En estas cuatro pruebas ambos grupos obtuvieron medias por debajo del percentil 50, ubicándose de un nivel de bajo a medio.

Tabla III a. Resultados del Test Mini-Barcelona: Ambos Grupos Pre y Post-Tratamiento

PERCENTILES		10 20	30	40 50 60 70	80 90 95	
SUBTEST	INFERIOR	MÍN	BAJO	MEDIO	MAXIMO	puntos
FLUENCIA Y GRAMATICA	< 8	9			10	
Grupo exp pre tx				X		9.6
Grupo plb pre tx				O		9,7
Grupo exp post tx				X		9.8
Grupo plb post tx				O		9.8
ORIENTACIÓN PERSONA	< 5	6			7	
Grupo exp pre tx					X	7
Grupo plb pre tx					O	7
Grupo exp post tx					X	7
Grupo plb post tx					O	7
ORIENTACIÓN LUGAR	< 3	4			5	
Grupo exp pre tx					X	5
Grupo plb pre tx					O	5
Grupo exp post tx					X	5
Grupo plb post tx					O	5
ORIENTACIÓN TIEMPO	< 21	22			23	
Grupo exp pre tx					X	23
Grupo plb pre tx					O	23
Grupo exp post tx					X	23
Grupo plb post tx					O	23

( X Grupo experimental O Grupo placebo)

Tabla III b: Resultados del Test Mini-Barcelona: Ambos Grupos Pre y Post-Tratamiento

PERCENTILES		10 20	30	40 50 60 70	80 90 95	
SUBTEST	INFERIOR	MIN	BAJO	MEDIO	MÁXIMO	puntos
DIGITOS INVERSOS	< 1	2		3	4	
Grupo exp pre tx				3.3		3.3
Grupo plb pre tx				3.4		3.4
Grupo exp post tx				3.4		3.4
Grupo plb post tx				3.5		3.5
SERIES INVERSAS	< 3	4		5	6	
Grupo exp pre tx				5.2		5.2
Grupo plb pre tx				5.3		5.3
Grupo exp post tx				5.5		5.5
Grupo plb post tx				5.4		5.4
DENOMINACION IMAGENES	< 32	33	39	41	42	
Grupo exp pre tx				X		41.7
Grupo plb pre tx				O		41.6
Grupo exp post tx				X		41.8
Grupo plb post tx					O	42
EVOC CATEG ANIMALES	<9	10	13	16 21	30	
Grupo exp pre tx				X		16.4
Grupo plb pre tx				O		17.3
Grupo exp post tx				X		19.6
Grupo plb post tx				O		19.2

( X Grupo experimental O Grupo placebo)



Tabla III c: Resultados del Test Mini-Barcelona: Ambos Grupos Pre y Post-Tratamiento

PERCENTILES		10 20	30	40 50 60 70	80 90 95	
SUBTEST	INFERIOR	MIN	BAJO	MEDIO	MAXIMO	puntos
COMPREALIZA. ORDENES	< 14	16			16	
Grupo exp pre tx					X	16
Grupo plb pre tx					O	16
Grupo exp post tx					X	16
Grupo plb post tx					O	16
LECTURA LOGATOMOS	< 14	15			18	
Grupo exp pre tx					X	18
Grupo plb pre tx					O	18
Grupo exp post tx					X	18
Grupo plb post tx					O	18
LECTURA LOGATOMOS	< 10	11	12	15 17	18	
Grupo exp pre tx					X	17.8
Grupo plb pre tx					O	17.7
Grupo exp post tx					X	18
Grupo plb post tx					O	17.8
DENOMINACION ESCRITA	< 16	17			18	
Grupo exp pre tx					X	18
Grupo plb pre tx					O	18
Grupo exp post tx					X	18
Grupo plb post tx					O	18

( X Grupo experimental O Grupo placebo)

Tabla III d: Resultados del Test Mini-Barcelona: Ambos Grupos Pre y Post-Tratamiento

PERCENTILES		10 20	30	40 50 60 70	80 90 95	
SUBTEST	INFERIOR	MIN	BAJO	MEDIO	MAXIMO	puntos
IMITACION POSTURAS BILAT	< 6	7			8	
Grupo exp pre tx				X		7.7
Grupo plb pre tx				O		7.8
Grupo exp post tx				X		7.8
Grupo plb post tx				O		7.8
PRAX COSNTR. COPIA	< 15	16	23	28 30	36	
Grupo exp pre tx				X		25.2
Grupo plb pre tx				O		25.3
Grupo exp post tx				X		27.7
Grupo plb post tx				O		27.3
SEMEJANZAS-ABTRACCION	< 1	2	4	5 8	10	
Grupo exp pre tx				X		7.1
Grupo plb pre tx				O		7.4
Grupo exp post tx				X		7.3
Grupo plb post tx				X		7.6
CLAVE DE NUMEROS	< 9	10	13	17 26	36	
Grupo exp pre tx				X		22.7
Grupo plb pre tx				O		23.6
Grupo exp post tx				X		24.7
Grupo plb post tx				O		25

( X Grupo Experimental O Grupo placebo)

Tabla III e: Resultados del Test Mini-Barcelona: Ambos Grupos Pre y Post-Tratamiento

PERCENTILES		10 20	30	40 50 60 70	80 90 95	
SUBTEST	INFERIOR	MIN	BAJO	MEDIO	MAXIMO	puntos
MEM TXT INM EVOC (MTIE)	< 7	8	9	12 14	18	
Grupo exp pre tx				X		11
Grupo plb pre tx				O		10.7
Grupo exp post tx				X		12.8
Grupo plb post tx				O		11.1
MEM TXT INM PREG (MTIP)	< 6	7	13	15 17	21	
Grupo exp pre tx				X		13.1
Grupo plb pre tx				O		13.3
Grupo exp post tx				X		15.2
Grupo plb post tx				O		13.6
MEM TXT DIF EVOC (MTDE)	< 4	5	7	10 14	21	
Grupo exp pre tx				X		8.3
Grupo plb pre tx				O		8.7
Grupo exp post tx				X		10.8
Grupo plb post tx				O		9.4
MEM TXT DIF PREG (MTDP)	< 7	8	10	15 17	21	
Grupo exp pre tx				X		11.1
Grupo plb pre tx				O		11.1
Grupo exp post tx				X		13.8
Grupo plb post tx				O		11.8
PUNTACION GLOBAL MEM	< 24	28	39	52 62	60	
<b>Grupo exp pre tx</b>				<b>X **</b>		43.3
Grupo plb pre tx				O		44
<b>Grupo exp post tx</b>				<b>X **</b>		52.7
Grupo plb post tx				O		46

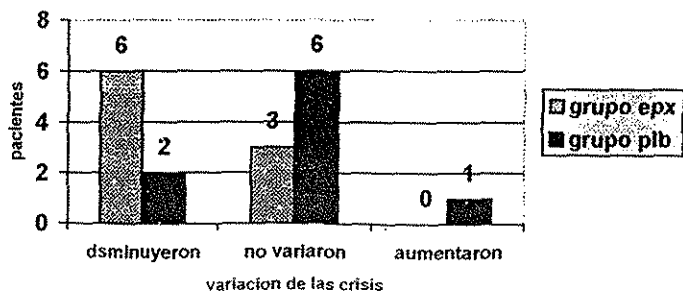
\*\* p < 0.05 ( X Grupo experimental O Grupo placebo)

## RESULTADOS OBTENIDOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO VS PLACEBO.

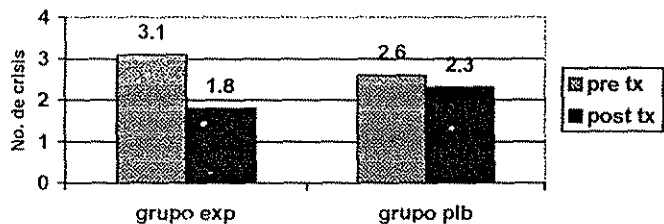
Posterior al tratamiento con ácido fólico a dosis de 5 mg/día o placebo, dependiendo del grupo al que pertenecieron los pacientes, se realizó una revaloración, con el objetivo de buscar cambios a los registrados en la valoración inicial.

En cuanto al número de crisis encontramos que en el grupo experimental que recibió el ácido fólico, en 6 pacientes disminuyó la frecuencia de las crisis, en 3 se mantuvo la misma frecuencia y en ningún paciente aumentó el número de crisis, en el grupo placebo en 2 pacientes disminuyó el número de crisis, en 6 estas estuvieron sin cambios y en un paciente aumentaron el número de crisis. Si bien existe una tendencia positiva para el grupo experimental esta no fue significativamente estadística. (Ver Fig. 11), al igual en cuanto al número de crisis mensuales en promedio en el grupo experimental bajaron de 3.1 crisis (+/- 2.1) a 1.8 crisis (+/-1.1), mientras que en el grupo placebo de 2.6 crisis (+/-2.5) bajaron a solo 2.3 crisis (+/-1.7). Pese a la diferencia a favor del grupo experimental esta tampoco fue significativamente estadística. (Ver Fig. 12)

**FIGURA 11: VARIACION DE LAS CRISIS EN AMBOS GRUPOS (P NS)**



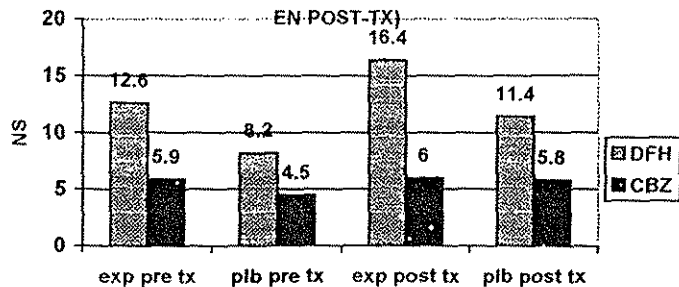
**FIGURA 12: VARIACION DEL NUMERO DE CRISIS EN AMBOS GRUPOS (P NS)**



No se reporto ningún efecto adverso en los pacientes que recibieron ácido fólico. Durante el seguimiento de los pacientes no se modificaron los anticonvulsivos, ni las dosis de estos.

En relación a los niveles séricos de fenitoína se encontró que en el grupo experimental subieron de 12.6mg/dl (+/-7.7) a 16.4 mg/dl (+/-5.6), mientras que en el grupo placebo estos subieron de 8.2 mg/dl (+/-5.9) a 11.4 mg/dl (+/-4.7). Al realizar la comparación se encontró una  $p < 0.05$  entre los resultados post-tratamiento del grupo experimental con los resultados del grupo placebo. Sin que hubiera esta diferencia en los valores iniciales. En cuanto a los niveles séricos de carbamazepina en el grupo experimental subieron de 5.9 mg/dl (+/-1.9) a 6.0 mg/dl (+/-0.8) y en el grupo placebo subieron de 4.5 mg/dl (+/-1.8) a 5.8 mg/dl (+/-2.1), sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa (Ver Fig. 13).

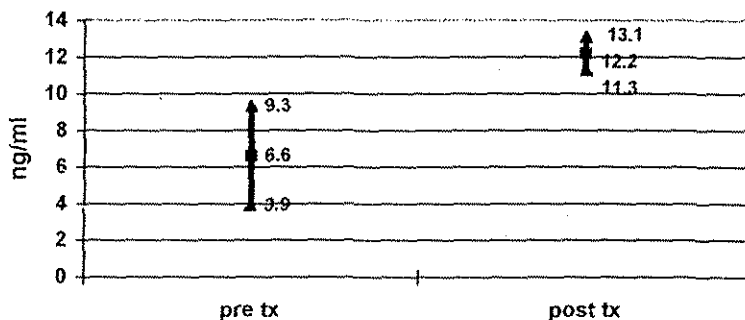
**FIGURA 13: COMPARATIVO DEL LOS NS EN AMBOS GRUPOS PRE Y POST TRATAMIENTO (P < 0.05 EN NS DE DFH GRUPO EXPERIMENTAL Y GRUPO PLACEBO EN POST-TX)**



## VARIACIONES DEL ÁCIDO FÓLICO Y DE LA VITAMINA B 12.

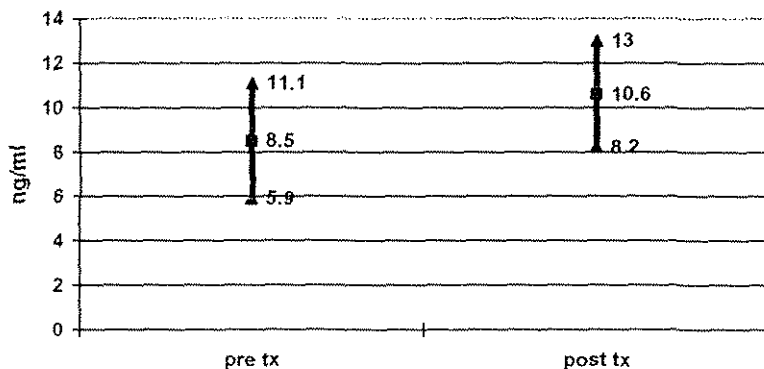
Los niveles sanguíneos de ácido fólico se elevaron en el grupo experimental de una media de 6.6 ng/ml (+/-2.7) en la determinación inicial a 12.2 ng/ml (+/-0.9) en la determinación final, encontrando una  $p < 0.01$ . Encontrándose por arriba de la media normal que se había determinado de 9.8 ng/ml. En el grupo placebo hubo una discreta elevación de 8.5 ng/ml (+/- 2.6) a 10.6ng/ml (+/- 2.4), sin que esta elevación fuera significativamente estadística. Al comparar los resultados post-tratamiento de ambos grupos se encontró una  $p < 0.05$  a favor del grupo experimental. (Ver Fig. 14 y 15)

**FIGURA 14: COMPARATIVO DE LOS NIVELES SANGUINEOS DE ACIDO FOLICO PRE Y POST TRATAMIENTO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL ( P < 0.01)**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 15 COMPARATIVO DE LOS NIVELES SANGUINEOS DE ACIDO FOLICO PRE Y POST TRATAMIENTO EN EL GRUPO PLACEBO ( P NS)



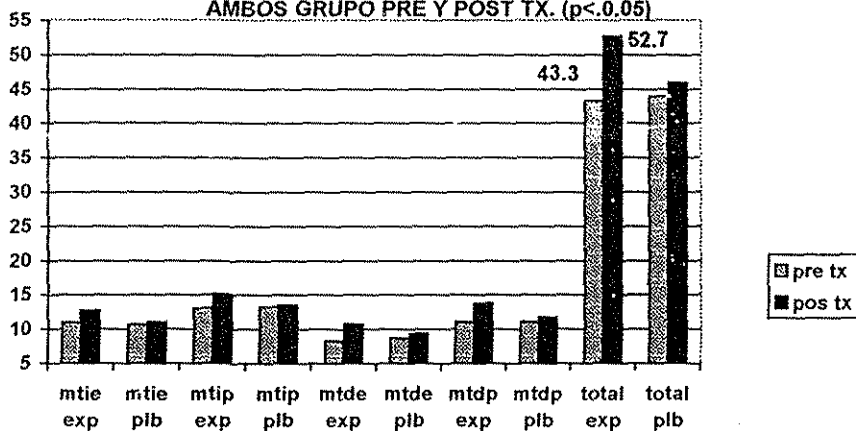
Con relación a la vitamina B 12, los resultados finales fueron en el grupo experimental 435.2 pg/ml (+/- 271) y en el grupo placebo 427 pg/ml (+/- 213), sin encontrar una diferencia significativamente estadística entre ambos grupos.

#### RESULTADOS DE LA VALORACION NEUROPSICOLOGICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO VS PLACEBO

Al final del seguimiento se le aplicó a ambos grupos, nuevamente el test de Mini-Barcelona. Los resultados obtenidos se pueden observar en las Tablas III a, III b, III c, III d y III e. En general fueron muy similares en la mayoría de las pruebas a los recabados en la valoración inicial, con mínimas variaciones, localizándose los resultados promedios por arriba del percentil 50, los que nos ubica en las categorías de medio a superior. Con excepción de las cuatro pruebas que se realizaron para valorar memoria verbal, estas 4 en la valoración inicial nos dieron resultados con percentiles por debajo de 50, lo que nos traduce una tendencia de encontrarse entre un nivel de inferior a medio. Al realizar la valoración post-tratamiento se observó que los pacientes del grupo experimental presentaron una discreta mejoría, prácticamente llevando los resultados al percentil 50, evento que no sucedió en el grupo placebo, pese a que se observó este fenómeno no fue posible encontrar

una diferencia significativamente estadística en ninguna de estas 4 pruebas, sin embargo cuando se sumaron los totales de las cuatro pruebas encontramos que el grupo experimental tuvo en promedio un total de 52.7 (+/-9.4) en la valoración post-tratamiento, mientras que en la valoración previa a penas el puntaje promedio fue de 43.3 (+/-12.8). Al comparar estas dos variable nos tradujo una  $p < 0.05$ . (Ver tabla III e y Fig. 16)

**FIGURA 16, GRAFICO QUE DEMUESTRA LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS DE MEMORIA VERBAL EN AMBOS GRUPO PRE Y POST TX. ( $p < 0.05$ )**



### FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y A DISMINUCIÓN DE LA MEMORIA VERBAL

Una vez concluido el análisis comparativo de los dos grupos, se realizó un sub-análisis, juntando la información de ambos grupos para buscar factores que contribuyeron a una mayor deficiencia de ácido fólico, así como a un mayor deterioro de la memoria. Se tomaron varios parámetros a partir de los datos recabados en el estudio, posteriormente se hizo una correlación de estos datos con los resultados de los niveles sanguíneos de ácido fólico, así como los resultados de las pruebas específicas para memoria. Esta información se resume en la tabla IV



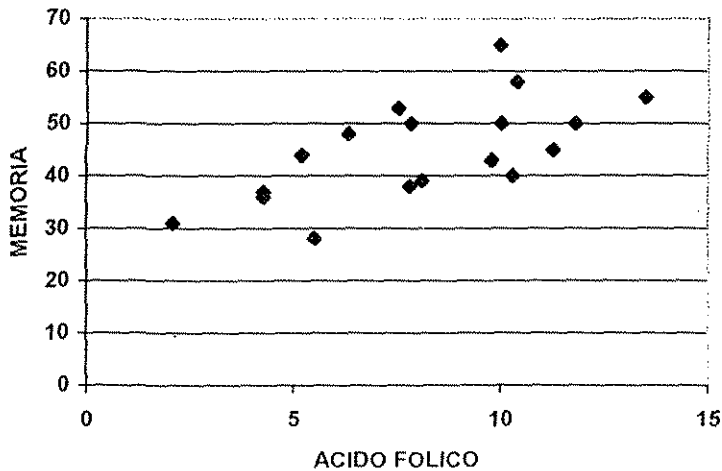
Tabla IV: Factores Relacionados con Deficiencia de Ácido Fólico y Deterioro de la Memoria

	NIVELES DE ÁCIDO FOLICO	TOTAL DE PUNTOS DE MEMORIA	VALOR P
Crisis parciales complejas	7.5 ng/ml	43.7 puntos	NS
CCTCG	8.4	43.5	NS
Mas de 10 años con crisis	7.6	40.8	NS
Menos de 10 años con crisis	8.4	45.9	NS
Mas de 3 crisis al mes	8.0	41	NS
Menos de 3 crisis al mes	8.1	45	NS
EEG con daño focal	8.0	48	NS
EEG con daño difuso	8.1	40	NS
Mas de 4 años con Tx anticonvulsivo	7.6	40.8	NS
Menos de 4 años con Tx anticonvulsivo	8.4	47.7	NS
Uso de DFH	7.1	43.4	NS
Uso de CBZ	7.9	42.9	NS
Monoterapia	<u>8.8 *</u>	44.1	P<0.05
Politerapia	<u>5.4 *</u>	42.7	P<0.05
Mas de 8 ng/ml de ácido fólico		47.4	NS
Menos de 8 ng/ml de ácido fólico		41.8	NS
Mas de 525 pg/ml de Vitamina B 12		44.1	NS
Menos de 525 pg/ml de Vitamina B 12		42.3	NS

En el caso de los niveles de ácido fólico, de todos los parámetros analizados, se evidenció que el uso de politerapia se relacionó con un decremento significativamente estadístico de las concentraciones séricas de ácido fólico, en comparación cuando se da un solo anticonvulsivo. En el caso de la memoria el hecho de tener mas de 10 años con crisis, mas

de 3 crisis al mes, un EEG con alteraciones difusas, más de 4 años de tratamiento anticonvulsivo y las concentraciones por debajo de 8 ng/ml de ácido fólico aparentemente se asocian con un mayor deterioro de la memoria sin que esta relación puede ser demostrada significativamente. Realizamos un coeficiente de relación de Pearson entre los las concentraciones séricas de ácido fólico y los resultados obtenidos en las pruebas de memoria del test de Mini-Barcelona, encontrando este de 0.63, los que nos traduce que existe una correlación positiva de media a considerable entre estas dos variables, que apoyo el hecho de que a menores concentraciones de ácido fólico, mayor deterioro en la memoria. (Fig. 17)

**FIG 17: GRAFIA DE CORRELACION DE PEARSON  
ENTRE NIVELES DE ACIDO FOLICO Y RESULTADOS  
DE LA PRUEBA DE MEMORIA (r = 0.63)**



## 9.- DISCUSIÓN

Los pacientes epilépticos, que tienen sus crisis bien controladas con un solo anticonvulsivo habitualmente no presentaran problemas serios en sus funciones cognitivas. Sin embargo hasta en el 70% de pacientes con epilepsia se encuentran alteraciones en las funciones cognitivas que pueden ser de leves a muy severas, resultantes de la propia epilepsia o de otros factores como el uso de los anticonvulsivos. Déficit en la atención, la concentración, la memoria y el lenguaje son los más comunes. Estas disfunciones cognitivas pueden afectar la vida de los pacientes ocasionándoles dificultades a nivel laboral, escolar o familiar (37). Al manejar un paciente epiléptico no solo tenemos que tomar en cuenta el control de sus crisis convulsivas, también debemos de valorar como se encuentran sus funciones cognitivas.

Son muchas las causas que se han relacionado con un deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia: El daño cerebral previo, la edad de inicio de las crisis, el tipo y frecuencia de estas y el uso de los anticonvulsivos. Timbre reporta que las crisis convulsivas tónico clónico generalizadas recurrentes, el trauma cráneo-encefálico, el uso de fenitoína y los niveles bajos de ácido fólico están relacionados con el deterioro cognitivo de los pacientes con epilepsia (38). Todos los medicamentos anticonvulsivos especialmente cuando se usan en forma combinada pueden producir una afección cognitiva variable que afecta principalmente a la atención, concentración, memoria, velocidad del pensamiento y coordinación motriz, estos déficit pueden estar en relación al daño cerebral, a las alteraciones del ácido fólico y al metabolismo de algunos neurotransmisores (12).

Nosotros planteamos este estudio para demostrar la existencia de un deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia y su relación con los niveles sanguíneos de ácido fólico, para realizar el estudio dividimos a los pacientes en dos grupos, el primero de ellos fue el grupo experimental, al que se le dio ácido fólico suplementario y el segundo fue el grupo placebo. Desafortunadamente el tamaño de la muestra es pequeño, consiste solo en 18 pacientes, sin embargo por tratarse la epilepsia de un trastorno muy heterogéneo, fue muy complicado la selección de los pacientes, para lograr conseguir dos grupos lo más homogéneamente posibles, se excluyeron todos aquellos pacientes en los que se pudo evidenciar un daño

estructural cerebral causante de la epilepsia, debido a que el propio daño cerebral pudiera ocasionar el deterioro cognitivo encontrado en el paciente. Todos los pacientes tenían al menos un control del 50% de sus crisis, no encontramos diferencias significativamente estadísticas en la edad, el sexo, el tipo de crisis, la edad de inicio de estas, el número de las crisis mensuales, las alteraciones electroencefalográficas, el tipo de tratamiento y los niveles séricos de los anticonvulsivos.

Al determinar los niveles séricos del ácido fólico, los cuales se consideran normales de 3.5 a 16 ng/ml con una media de 9.8 ng/ml. Encontramos que un paciente presentó un nivel inferior a 3.5 ng/ml, mientras que el 66% de los pacientes tuvieron valores de ácido fólico por debajo de la media establecida de 9.8 ng/ml. Edeh reporta resultados similares a los nuestros encontrando que el 10% de los pacientes presentaron niveles séricos de ácido fólico por debajo del límite normal, pero el 60% estuvo por debajo de la media calculada (27). Lo que demuestra que los pacientes epilépticos tienen una tendencia a disminuir las concentraciones de ácido fólico en relación al uso de anticonvulsivos. En un estudio realizado en ratas después de 10 días de tratamiento con fenitoína las concentraciones de ácido fólico disminuyeron en el tejido hepático, adrenal, plasmático y cerebral (39). Froscher encontró que en un grupo de pacientes epilépticos en tratamiento con algún anticonvulsivo el 15% tuvieron niveles séricos bajos de ácido fólico, en relación con un 2% de un grupo control de pacientes con radiculopatía (15). En cuanto al mecanismo en que los anticonvulsivos disminuyen las concentraciones de ácido fólico se han propuesto: La existencia de una inhibición intestinal de la absorción del ácido fólico causada por los medicamentos anticonvulsivos (21), una interacción con el metabolismo hepático de los anticonvulsivos (40), debida a una inducción de las enzimas hepáticas microsomales desencadenadas por los anticonvulsivos que origina una disminución de las concentraciones de ácido fólico (22).

En relación al resultado de las pruebas neuropsicológicas en ninguno de nuestros pacientes encontramos un deterioro cognitivo grave. Los pacientes con epilepsia relativamente bien controlada raramente sufren de un decremento significativo de su funcionamiento global intelectual (41). Pero pueden tener afección en algunas áreas particulares de la función cognitiva (42), a nivel del lenguaje pueden desarrollar problemas de anomia, alteraciones en la fluencia y en la generación del lenguaje, así como en la comprensión de lecturas (43),

en el área de la memoria se llegan a encontrar alteraciones en la memoria verbal, en el aprendizaje verbal y en la memoria no verbal (44,45). En el área de ejecución pueden tener problemas en la formación de conceptos, y en la secuenciación motora (46). En el test neuropsicológico del Mini-Barcelona, se pueden evaluar las diferentes áreas cognitivas en todas encontramos resultados por arriba del percentil 50 lo que nos traduce un nivel de medio a superior, excepto en las pruebas de memoria verbal, donde los resultados fueron inferiores al percentil 50 encontrando a los pacientes en un nivel de inferior a medio. Las alteraciones en la memoria verbal son frecuentemente encontradas en pacientes con crisis convulsivas generalizadas y crisis parciales complejas especialmente con focos epileptiformes en el lóbulo temporal izquierdo (43,44).

Los resultados comparativos entre el grupo experimental y el control posterior a la administración del ácido fólico en el primer grupo y de placebo en el segundo arrojaron datos interesantes. En cuanto al número de crisis encontramos una disminución de estas en el grupo de los pacientes que recibieron ácido fólico de 3.1 crisis mensuales a 1.8 crisis, mientras que en el grupo placebo prácticamente no hubo variación, sin llegar a encontrar una diferencia significativamente estadística. Este resultado es controversial con otros estudios. En reportes de casos aislados y estudios no controlados se ha reportado que el tratamiento suplementario con ácido fólico en los pacientes que toman fenitoína ocasiona una disminución de los niveles séricos de esta y por lo tanto un posible descontrol de las crisis (30,40). Sin embargo en múltiples estudios controlados con terapia sustitutiva de ácido fólico en pacientes con epilepsia no se demostraron efectos adversos o incremento de las crisis. Lo que sugiere que la mayoría de los pacientes epilépticos no se verán adversamente afectados por el tratamiento con ácido fólico (15).

En cuanto a los niveles séricos de la carbamazepina y de la fenitoína en ambos grupos mejoraron, en el caso de la carbamazepina no se encontró una diferencia significativamente estadística, mientras que en el caso de la fenitoína los niveles séricos del grupo placebo mejoraron de 8.2 mg/dl a 11.4 mg/dl y en el grupo experimental de 12.6 mg/dl a 16.4 mg/dl, al realizar el análisis comparativo de los resultados post-tratamiento encontramos una diferencia significativamente estadística  $p < 0.05$  entre ambos grupos. La explicación de la elevación de los niveles séricos de los anticonvulsivos en ambos grupos es que

probablemente al encontrarse los pacientes bajo un protocolo informado y por el seguimiento estrecho que tuvieron sobre la realización de este pudieran haber tenido un mejor apego al tratamiento anticonvulsivo lo que explicaría esta mejoría de los niveles séricos en ambos grupos. Siendo de interés que en el grupo experimental los niveles séricos tanto de carbamazepina como de fenitoína tuvieron una tendencia a mantenerse estables o inclusive mejorar. Esto tiene relevancia en el sentido de publicaciones que reportan un descenso de los niveles de fenitoína con la suplementación de ácido fólico (30,40). Lewis sugiere que el ácido fólico funciona como un co-factor en el metabolismo de la fenitoína y que por lo tanto una deficiencia de folatos explicaría un estado de pseudo-estabilidad en las concentraciones de fenitoína, lo que provoca que al inicio del tratamiento con ácido fólico disminuyan inicialmente los niveles séricos de fenitoína, pero que a la larga lleva a obtener niveles estables de este medicamento. Por lo que recomienda que el ácido fólico se debe de iniciar en forma conjunta con la fenitoína para disminuir los efectos adversos asociados a la deficiencia de folatos, para un mejor control de las crisis sin que se exista una perturbación de la farmacocinética de la fenitoína (19).

Como era de esperarse los niveles sanguíneos de ácido fólico mejoraron de 6.6 ng/ml a 12.2 ng/ml en el grupo experimental ( $p < 0.01$ ), encontrando que al final del estudio todos los pacientes de este grupo tuvieron una concentración de ácido fólico por arriba de la media calculada de 9.8 ng/ml. La elevación sérica de ácido fólico, puede correlacionar con un aumento de las concentraciones de este en el tejido cerebral. En un estudio con ratas bajo tratamiento con fenitoína, la administración oral de 20 mg/kg de folatos al día aumentaron las concentraciones de ácido fólico en los tejidos hepático, cerebral y adrenal (39).

Respecto al resultado de las pruebas neuropsicológicas, estos fueron muy similares a los iniciales, con excepción de las cuatro pruebas que valoraron memoria verbal, donde en la valoración inicial ambos grupos presentaron resultados menores al percentil 50 y en los resultados postratamiento el grupo experimental elevó el puntaje de estas pruebas por arriba del percentil 50, mientras que en el grupo placebo los resultados fueron muy similares en comparación con los iniciales. Al sumar los puntajes de estas cuatro pruebas encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ); de los resultados iniciales, en relación a los finales en el grupo experimental.

En un estudio de 116 pacientes con epilepsia se encontró una correlación entre las alteraciones en la memoria y los niveles de ácido fólico (47).

Froscher reporto una mejoría en varios parámetros de las funciones mentales, en cuatro pacientes epilépticos durante la administración de ácido fólico, con un deterioro de algunas de estas posterior a las discontinuación de los folatos (15). En otras patologías neurológicas tales como el deterioro cognitivo de los ancianos, se ha encontrado una relación entre la deficiencia de ácido fólico y alteraciones en la memoria (48). En un estudio reciente realizado por Nisson y cols. encontró una mejoría del puntaje en la prueba del Minimental posterior a la administración de folatos, en pacientes ancianos previamente diagnosticados con una deficiencia de ácido fólico (49). Estos datos al igual que nuestro trabajo apoyan la correlación entre la deficiencia de folatos y algunas alteraciones cognitivas.

En el análisis que realizamos para buscar los factores que contribuyeron a una deficiencia de ácido fólico, encontramos que el uso de politerapia anticonvulsiva se asocio a una menor concentración de los niveles sanguíneos de ácido fólico en comparación a los pacientes con monoterapia ( $p < 0.01$ ); resultados similares son reportados por Calandre y cols. (50). Se ha reportado a su vez una correlación de que a mayor tiempo de evolución con la epilepsia, mayor tendencia a presentar deficiencia de ácido fólico (20), situación que no encontramos en nuestro estudio.

Los factores que tuvieron una tendencia a asociarse con un mayor déficit de memoria fueron; más de 10 años de evolución de la epilepsia, más de tres crisis por mes, un EEG con alteraciones difusas, mas de cuatro años de tratamiento anticonvulsivo y un nivel sanguíneo de ácido fólico por debajo de 8.0 ng/ml. Sin encontrar una relación significativamente estadística en ninguno de estos, probablemente por lo pequeño de la muestra. Otras condiciones relacionadas con mayor déficit cognitivo son los niveles séricos por arriba de las concentraciones terapéuticas de los anticonvulsivos (52), el uso de politerapia, las crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, en comparación con las crisis parciales, la evolución prolongada de la epilepsia y el mayor número de anomalías en el EEG interictal (37).

En el manejo integral del paciente con epilepsia, es importante prevenir el deterioro cognitivo al que están expuestos estos pacientes, con el objetivo de mejorar su calidad de vida. La contribución de este trabajo es la de proponer factores potencialmente

modificables, que pudieran prevenir o inclusive mejorar el deterioro mental al que están sujetos los pacientes con epilepsia.



## 10.- CONCLUSIONES

Los pacientes con epilepsia en tratamiento con fenitoína o carbamazepina tiende a presentar niveles sanguíneos bajos de ácido fólico, el uso de politerapia se asocia a menor concentración de los niveles del ácido fólico.

Los pacientes con epilepsia en tratamiento con fenitoína o carbamazepina sufren una disminución de la memoria verbal. El tiempo de evolución de la epilepsia, la frecuencia de las crisis convulsivas, el uso prolongado de anticonvulsivos, la afección difusa del EEG y los niveles bajos de ácido fólico son factores que su pueden asociar a mayor déficit de la memoria.

El tratamiento sustitutivo con ácido fólico no aumenta el número de crisis, ni disminuye las concentración de sanguíneas de los anticonvulsivos.

El tratamiento sustitutivo con ácido fólico es seguro y libre de efectos adversos.

La administración de ácido fólico puede mejorar parcialmente las alteraciones en la memoria de los pacientes epilépticos en tratamiento con fenitoína o carbamazepina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Blum D, Bortz, J. Neurobehavioral aspects of epilepsy. *Current Opinion in Psychiatry*. 1998;11:321-326.
- 2.- Dodrill CB, Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15:384-94
- 3.- Rausch R, Neuropsychological and psychosocial followup of patients with temporal lobectomy surgery for intractable epilepsy: result at 1 year an 10 years *Epilepsia* 1995;36 Suppl 4:S 318.
- 4.- Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D et al. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure* 1997;6:213-218
- 5.- Krauss GL, Summerfield M, Brandt J, Breiter S. Mesial temporal spikes interfere with working memory. *Neurology* 1997;49:975-980.
- 6.- Helmstaedter C, Elger C, Lendt M, Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia*, 1994;35:1073-1078.
- 7.- Tisher PW, Holzer JC, Greenberg M, Benjamin S. Psychiatric presentations of epilepsy. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1:219-28
- 8.- Devinsky O, Gerhengorn J, Brown E, Perrine K. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol, Behav Neurol* 1997;10:243-246
- 9.- Helmstaeder C, Kemper B, Elger C. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 1996;34:399-406

- 10.- Prevey M, Delaney R, Cramer J, Catanach L, Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. *Archa Neurol* 1996;53:1008-1016
- 11.- Schmitz. Psychiatric syndromes related to antiepileptics drugs. *Epilepsia* 1999;40:S 65-70
- 12.-Reynolds EH, Trimble MR. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsivants drugs. *Drugs* 1985;29:570-81
- 13.- Gigli GL, Maschio M, Diomedi M, Placidi F. Cognitive performances in newly referred patients with temporal lobe epilepsy: comparison with normal subjects in basal condition and after treatment with controlled-release carbamazepine. *Int J Neurosci* 1996;88:97-107
- 14.- Reynolds E, Travers R. Serum Anticonvulsivant Concentrations in epileptic patients with mental symptoms. *Br J Psychiat*, 1974;124:440-45
- 15.- Froscher W, Maier V, Laage M, Wolfersdorf M et al Folates Deficiency, Anticonvulsivant Drugs, and Psychiatric Morbidity. *Clin Neuropharmacology* 1995;18:165-182.
- 16.- Gogging T, Gough H, Bisseassar A, Crowley M, Baker M. A comparative study of the relative effects of anticonvulsivant drugs and dietary folate on the red cell folates status of patients with epilepsy. *Q J Med* 1987;65:911-9
- 17.- Deb S Effects of folate metabolism on the psychopathology of adults with mental retardation and epilepsy. *Am J Ment Retard* 1994;98:717-23.
- 18.- Berg M, Fincham R, Ebert E, Schottelius D. Decrease of serum folates in healthy male volunteers taking phenytoin. *Epilepsia*,1988;29:67-73.

- 19.- Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoi-folic acid interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. 1995;29:726-35.
- 20.- Botez M, Ypung S, Effects of anticonvulsivants treatment and low levels of folate and thiamine on amine metabolites in cerebrospinal fluid. *Brain* 1991;114:333-348
- 21.- Hendel J, Mogens D, Lenart G, Winkel P. The effects of carabamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 1984;69:226-231.
- 22.- Kishi T, Fujita N, Euguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptics drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997;145:109-12.
- 23.- Hassing L, Wahlin A, Winbland B, Backman L. Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels episodic memory functioning: a population-based study of health very old adults. *Biol Psychiatry* 1999;45:1472-80
- 24.- Skerrit U.M, A Prevalence study of folate deficiency in a psychiatric in patient population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;97:228-232.
- 25.- Hutto BR, Folate and cobalamine in psychiatric illness. *Compare Psychiatry* 1997;38:305-14.
- 26.- Muller WH, Froscher W, Neurologic and psychologic disorders in folic acid deficiency. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1989;57:395-401.
- 27.- Edeh J, Toone K, Antiepileptic Therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: A general Practice survey. *Epilepsia*,1985;26:434-440.
- 28.- Campbell N. How Safe are folic acid supplements. *Arch of Inter Med*,1996;156:1638-1644.

- 29.- Chien L, Krumdieck C, Scott C, Butterworth Harmful effect of megadose of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizure induced for intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr* 1975;28:51-58.
- 30.- Seligmann H, Potasman I, Weller B, Schwartz M et al. Phenytoin-Folic Interaction: A Lesson to be learned. *Clinical Neuropharmacology* 1999;22:268-272.
- 31.- Baylis EM, Crowley JM, Preece JM, Sylvester PE, Marks V. Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet* 1971;1:62-64.
- 32.- Norris JW, Pratt RF A controlled study of folic acid in epilepsy. *Neurology* 1971;21:659-664.
- 33.- Bergins PS, Thompson PJ, Fish DR, Shorvon SD, The effect of seizure in memory for recently learned material. *Neurology* 1995;45:236-240.
- 34.- Peña-Casanova, Guardia J, Bertrán-Serra, Maner R, Jarne A. Versión abreviada del Tes. Barcelona (I) subtest y perfiles normales. *Neurología*,1997;12:9-23.
- 35.- Guardia j, Peña-Casanova J, Bertrán-Serra I, Manero R, Meza M. Versión abreviada del Tes. Barcelona (II) puntuación global normalizada. *Neurología*,1997;12:24-29
- 36.- Peña-Casanova J, Meza M, Bertrán-Serra I, Manero R Espel G. Versión Abreviada del Tes. Barcelona(III) Validez de criterio con el ADAS-Cog. *Neurología*,1997;12:29-31.
- 37.- Perrine K, Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology, *Neurology* 1991;53(suppl 2): S39-S48.
- 38.- Trimble MR. Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia* 1988;29 Suppl 1: S19-24.

- 39.- Carl GF, Smith DB. Interaction of phenytoin and folate in the rat. *Epilepsia* 1983;24:494-501.
- 40.- Rivey MP, Schottelius DD, Berg MJ. Phenytoin-folic acid: a review. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:292-301.
- 41.- Lesser RP, Luder H, Wyllie E, Dinner DS, Morris H. Mental deterioration in epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:S 105-123.
- 42.- Smith DB, Craft BR, Collin J, Mattson RH et al. Behavioral characteristic of epilepsy patients compared with normal controls. *Epilepsia* 1986;27:760-768.
- 43.- Mayeux R, Bradt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980;30:120-125.
- 44.- Herman BP, Wyaler AR, Richey ET, Rea JM. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1987;28:547-554.
- 45.- Barr WB, Consortium BE. The right temporal lobe and memory: a critical reexamination. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:139-149
- 46.- Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizure with intellectual, neuropsychological emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:399-411
- 47.- Butlin AT, Danta G, Cook ML. Anticonvulsivants, folic acid and memory dysfunction in epileptic. *Clin Exp Neurol* 1984;20:57-62.

48.- Hassing L, Wahlin A, Winblad B, Backman L. Further evidence on the effects of vitamin B12, and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry*,1999;45:1472-80

49.-Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:609-14

50.- Calandre EP, Jorde F, Rodriguez E. Serum folate concentrations in epileptic patients treated with carbamazepine and valproate. *Epilepsia* 1991;32:S1:75.

51.- Meador K, Loring D, Cognitive affect of antiepileptic drugs. En Devinsky O, Theodore W, eds. *Epilepsy and behavior* New York: Wiley-Liss, 1991;151-170.

ANEXO I

HOJA DE VALORACION INICIAL

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA



HOJA DE VALORACIÓN INICIAL

No de paciente \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 No de registro \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
 Sexo (1) M (2) F  
 Desarrollo psicomotriz en la infancia (1) Adecuado (2) Inadecuado  
 Escolaridad: (1) 6 a 9 años (2) 9 a 12 años  
 Tipo de epilepsia: (1) Primaria (2) Secundaria  
 Tipo de crisis: (1) Generalizada: (1.a) TCG, (1.b) Ausencia (1.c) Otras  
 (2) Parcial: (2.a) Simple, (2.b) Compleja, (2.c) Sec. Generalizada  
 Edad de inicio de la epilepsia \_\_\_\_\_ Tiempo de evolución \_\_\_\_\_  
 No de crisis por mes \_\_\_\_\_  
 TAC o IRM (1) Normal (2) Anormal  
 En caso de anomalía especificar \_\_\_\_\_  
 EEG o Mapeo cerebral (1) Normal (2) Anormal focalizado (3) Anormal Difuso  
**ANTICONVULSIVOS**  
 Tiempo de inicio \_\_\_\_\_  
 Porcentaje de reducción de las crisis (1) 100% (2) 100 a 75% (3) 75 a 50% (4) < 50%  
 DFH Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_  
 CBZ Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_  
 Otros Especificar \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_  
 Niveles de ácido Fólico \_\_\_\_\_ Vitamina B 12 \_\_\_\_\_

RESULTADO VALORACIÓN NEUROPSICOLOGICA.

SUBTEST	Percentiles					I	MEDIO	MÁXIMO	PD	OBSERVACIONES SEMIOLOGIA		
	INFERIOR	10	20	30	40							
FLUJECIA Y GRAMÁTICA	0	2	4	6	8	9		10				
ORIENTACIÓN PERSONA	0	2	3	4	5	6		7				
ORIENTACIÓN LUGAR	0	1	2	3	4			5				
ORIENTACIÓN TIEMPO	0	5	10	15	21	22		24				
DIGITOS INVERSOS	0	1	2	3	4		3	4				
SERIES INVERSAS T.	0	1	2	3	4		5	6				
DETECTAR IMÁGENES T.	0	2	12	22	37	33	39	41	42			
EVOC. CATEG. ANIM. Int.	0	2	4	7	9	10	13	16	21	30		
COMP. REALIZAC. ORDENES	0	2	4	7	14	15		16				
LECTURA LOGATÓMIOS T.	0	2	4	7	14	15		18				
DICTADO LOGATÓMIOS T.	0	2	4	8	10	11	12	15	17	18		
DE NOMINACION ESCRITA T.	0	2	4	8	16	17		18				
MITAC. POSTURAS BILAT.	0	1	2	4	6	7		8				
TRAX. CONSTR. COPIA T.	0	2	5	10	15	16	23	28	30	32		
TEM. TXT INMED. EVOC.	0	2	3	5	7	8	9	12	14	18		
TEM. TXT INMED. PREG.	0	1	2	4	6	7	11	15	17	21		
TEM. TXT DIF. EVOC.	0	1	2	3	4	5	7	10	14	19		
TEM. TXT DIF. PREG.	0	2	3	5	7	8	10	15	17	21		
EMEZANZAS-ABSTRACCION	0	1	2	4	7	8	9	13	18	21		
LAVE DE NUMEROS	0	2	4	8	9	10	13	17	26	36		
WIPIEST		Percentiles	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95

OBSERVACIONES:

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

ANEXO II  
TEST DE MINI-BARCELONA



**1. FLUENCIA Y GRAMÁTICA (0-10).**

**\*\*CONVERSACIÓN Y NARRACIÓN.**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| 1. Dígame su nombre                                    | 0 | 1 |
| 2. ¿Dónde vive usted?                                  | 0 | 1 |
| 3. ¿Cuál es su ocupación? ¿en que trabaja (trabajaba)? | 0 | 1 |
| 4. ¿Cómo está formada su familia?                      | 0 | 1 |
| 5. ¿Cómo se encuentra usted ahora?                     | 0 | 1 |
| 6. ¿Ha estado usted antes en este centro?              | 0 | 1 |
| 7. Explíqueme que le ha pasado                         | 0 | 1 |
| 8. ¿Qué pruebas le han hecho?                          | 0 | 1 |

Bonificaciones (para 7 y 8)

0= Lenguaje afásico (reducido o parafásico)

1= Lenguaje fluente no afásico pero pobre

2= Correcto

**NARRACIÓN TEMÁTICA (06)**

1. Lugar donde se compran comestibles y demás
2. Frutas y verduras
3. Otras cosas que venden en el mercado
4. Gente.
5. Tipos de Mercado.
6. Importancia del mercado.

**2. ORIENTACIÓN**

**\*\*PERSONA (07)**

- |                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| 1. Nombre y apellido             | 0 | 1 |
| 2. Edad                          | 0 | 1 |
| 3. Fecha de nacimiento           | 0 | 1 |
| 4. Lugar de nacimiento           | 0 | 1 |
| 5. Nombre de familiares cercanos | 0 | 1 |
| 6. Dirección                     | 0 | 1 |
| 7. Ocupación                     | 0 | 1 |

**\*\*LUGAR (05)**

- |                              |   |   |
|------------------------------|---|---|
| 1. Ciudad                    | 0 | 1 |
| 2. Lugar actual (situación)  | 0 | 1 |
| 3. Tipo de lugar (hospital)  | 0 | 1 |
| 4. Nombre del centro         | 0 | 1 |
| 5. Lugar en el centro (piso) | 0 | 1 |

**\*\*TIEMPO (23)**

- |                     |   |      |
|---------------------|---|------|
| 1. Día del mes      | 0 | 1    |
| 2. Mes              | 0 | 5    |
| 3. Año              | 0 | 5 10 |
| 4. Día de la semana | 0 | 1    |
| 5. Hora             | 0 | 1    |
| 6. Parte del día    | 0 | 5    |

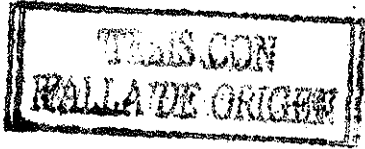
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

SUBTEST-ITEM	PUNTUACIÓN	OBSERVACIONES
--------------	------------	---------------

<b>3. DÍGITOS</b>		
**INVERSOS(08)		
5-2	2	<input style="width: 40px; height: 30px;" type="text"/>
7-9	2	
2-6-3	3	
8-4-7	3	
6-1-4-9	4	
4-7-6-3	4	
3-5-8-2-6	5	
1-3-9-4-5	5	
9-8-1-5-3-6	6	
4-7-2-6-1-9	6	
8-6-5-7-2-4-3	7	
2-5-9-1-4-8-6	7	
9-4-6-8-9-3-1-2	8	
3-7-1-5-4-2-8-6	8	

<b>4. LENGUAJE AUTOMÁTICO - CONTROL MENTAL</b>		
**SERIES INVERSAS		
<u>2=0-15 seg., 1=&gt; 15 seg.</u>		<input style="width: 40px; height: 30px;" type="text"/>
	Tiempo	T (06)
1. Contar de 20 a 1	0 1 2 .....	
2. Días de la semana	0 1 2 .....	
3. Meses del año	0 1 2 .....	

<b>5. DENOMINACIÓN VISUO-VERBAL</b>		
<u>J= 0-3 Seg., 2= 3-10 Seg., 1= 10-30 Seg.</u>		
		<input style="width: 40px; height: 30px;" type="text"/>
		T (42)
**IMÁGENES		
		Tiempo
1. Vaca	0 1 2 3 .....	
2. Serpiente	0 1 2 3 .....	
3. Barco	0 1 2 3 .....	
4. Cuchara	0 1 2 3 .....	
5. Bicicleta	0 1 2 3 .....	
6. Cama	0 1 2 3 .....	
7. Tienda de campaña	0 1 2 3 .....	
8. Avión	0 1 2 3 .....	
9. Botella	0 1 2 3 .....	
10. Televisor	0 1 2 3 .....	
11. Payaso	0 1 2 3 .....	
12. Caballo	0 1 2 3 .....	
13. Camión	0 1 2 3 .....	
14. Grúa		



SUBTEST-ITEM

PUNTUACIÓN

OBSERVACIONES

6. EVOCACIÓN CATEGORIAL EN ASOCIACIONES

\*\*NOMBRES DE ANIMALES (1 Min.)

7. COMPRENSIÓN VERBAL

\*\*COMPRESIÓN ÓRDENES (16)

Tiempo límite por ítem: 30 seg.

- 1. Cierre los ojos 0 1
- 2. Enséñeme el puño 0 1
- 3. Señale al techo y luego al suelo 0 1 2
- 4. Ponga el lápiz encima de la tarjeta y después póngalo donde estaba antes 0 1 2 3
- 5. Ponga la llave al otro lado del lápiz y dele la vuelta a la tarjeta 0 1 2 3 4
- 6. De dos golpes a cada hombro, con dos dedos y manteniendo los ojos cerrados 0 1 2 3 4 5

8. LECTURA-VERBALIZACIÓN

3= 0-3 seg., 2= 3-10 seg., 1=> 10 seg.

\*LECTURA DE LOGATOMOS

T (18)

- |            |         | Tiempo |
|------------|---------|--------|
| 1.lafu     | 0 1 2 3 | .....  |
| 2.tumo     | 0 1 2 3 | .....  |
| 3.tolamo   | 0 1 2 3 | .....  |
| 4.sotupi   | 0 1 2 3 | .....  |
| 5.sinapa   | 0 1 2 3 | .....  |
| 6.basomeda | 0 1 2 3 | .....  |

\* DICTADO DE LOGATOMOS

- |            |         | Tiempo | T(18) |
|------------|---------|--------|-------|
| 1.lafo     | 0 1 2 3 | .....  |       |
| 2.togamo   | 0 1 2 3 | .....  |       |
| 3.sinapo   | 0 1 2 3 | .....  |       |
| 4.tumi     | 0 1 2 3 | .....  |       |
| 5.sotupo   | 0 1 2 3 | .....  |       |
| 6.basomida | 0 1 2 3 | .....  |       |

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

OBSERVACIONES

SUBTEST-ITEM

PUNTUACIÓN

DENOMINACIÓN ESCRITA

3= 0-10 seg., 2= 10-20 seg., 1=> 20 seg.

T (18)

Tiempo

1. Vaca	0 1 2 3	.....
2. Botella	0 1 2 3	.....
3. Avión	0 1 2 3	.....
4. Cuchara	0 1 2 3	.....
5. Lápiz	0 1 2 3	.....
6. Bicicleta	0 1 2 3	.....

9. IMITACIÓN DE POSTURAS

BILATERAL (08)

1. Dedos mano derecha horizontal-palma izquierda vertical	0 1 2	
2. Índice-pulgar derechos contra izquierdos	0 1 2	
3. Doble anillo entrelazado	0 1 2	
4. < Mariposa >	0 1 2	
	0 1 2	

10. PRAXIS CONSTRUCTIVA GRÁFICA

\*\*COPIA

T (36)

Corrección tiempo y bonificaciones (si corrección = 2.3)

Tiempo (segundos)

1. Círculo	0 1 2 3	.....	3=<5	2=5-10	1=>10
2. Cuadrado	0 1 2 3	.....	3=<5	2=5-10	1=>10
3. Triángulo	0 1 2 3	.....	3=<5	2=5-10	1=>10
4. Cruz	0 1 2 3	.....	3=<15	2=15-30	1=>30
5. Cubo	0 1 2 3	.....	3=<20	2=20-40	1=>40
6. Casita	0 1 2 3	.....	3=<30	2=30-60	1=>60

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## SUBTEST-ITEM

## PUNTUACIÓN

## OBSERVACIONES

## 11. MEMORIA VERBAL

## \*\*TEXTOS (INMEDIATA) (23)

EVOC

PREG

EVOC=Evocación texto A+ texto B

PREG=Preguntas texto A + texto B

TEXTO A: Una mujer anciana / tenía una gallina que ponía huevos de oro / Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina. /La abrió / para ver que tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación PREGUNTAS Respuestas  
inmediata

1. 0	0.5	1	¿Que persona sale en la historia?	0	1	0.5	1
2. 0	0.5	1	¿Que edad tenía aproximadamente?	0	1	0.5	1
3. 0	0.5	1	¿Que animal sale en la historia?	0	1	0.5	1
4. 0	0.5	1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	0	1	0.5	1
5. 0	0.5	1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	0	1	0.5	1
6. 0	0.5	1	¿Que hizo con la gallina?	0	1	0.5	1
7. 0	0.5	1	¿Que hizo después de matarla?	0	1	0.5	1
8. 0	0.5	1	¿Porqué la abrió, que quería saber?	0	1	0.5	1
9. 0	0.5	1	¿Cómo era por dentro la gallina?	0	1	0.5	1

TEXTO B: Juan García/ de 63 años de edad / presidente municipal de Chalco/ en el estado de México / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda / estuvo internado 3 días en el hospital del ISSSTE de Zaragoza / para que le hicieran exámenes médicos. / Se le diagnosticó una enfermedad viral inofensiva / Luego, con su mujer, Carmen y sus dos hijos Antonio y Tomás/ continuaron la campaña.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Evocación inmediata		PREGUNTAS	Respuestas			
1. 0	0.5	1	¿Cómo se llamaba el personaje de la historia?	0	0.5	1
2. 0	0.5	1	¿Que edad tenía?	0	0.5	1
3. 0	0.5	1	¿Cual era su cargo? ¿donde?	0	0.5	1
4. 0	0.5	1	¿En que ciudad vivía?	0	0.5	1
5. 0	0.5	1	¿Que estaba haciendo o preparando?	0	0.5	1
6. 0	0.5	1	¿Se encontraba bien de salud?	0	0.5	1
7. 0	0.5	1	¿Lo llevaron al hospital? ¿ A cual?	0	0.5	1
8. 0	0.5	1	¿Cuántos días estuvo internado?	0	0.5	1
9. 0	0.5	1	¿Para hacerle qué, le llevaron al hospital?	0	0.5	1
10. 0	0.5	1	¿Qué le diagnosticaron?	0	0.5	1
11. 0	0.5	1	¿Cuántos familiares salen en la historia?	0	0.5	1
12. 0	0.5	1	¿Cómo se llamaba su mujer?	0	0.5	1
13. 0	0.5	1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	0	0.5	1
14. 0	0.5	1	¿Que hicieron después de salir del hospital?	0	0.5	1



## SUBTEST-ITEM

## PUNTUACIÓN

## OBSERVACIONES

\*\*TEXTOS (DIFERIDOS) (5MIN) (23)

EVOC

PREG

EVOC=Evocación texto A + texto B

PREG=Preguntas texto A + texto B

TEXTO A: Una mujer anciana / tenía una gallina que ponía huevos de oro./ Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina, /la abrió / para ver que tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación inmediata	PREGUNTAS	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	0 1 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Que edad tenía aproximadamente?	0 1 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Que animal sale en la historia?	0 1 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	0 1 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	0 1 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Que hizo con la gallina?	0 1 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Que hizo después de matarla?	0 1 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Porque la abrió, que quería saber?	0 1 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	0 1 0.5 1

TEXTO B: Juan García/ de 63 años de edad / presidente municipal de Chalco/ en el estado de México / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda / estuvo internado 3 días en el hospital del ISSSTE de Zaragoza / para que le lucieran exámenes médicos. / Se le diagnosticó una enfermedad viral inofensiva / Luego, con su mujer, Carmen y sus dos hijos Antonio y Tomás/ continuaron la campaña.

Evocación inmediata	PREGUNTAS	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba el personaje de la historia?	0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Que edad tenía?	0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Cuál era su cargo? ¿donde?	0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿En que ciudad vivía?	0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Se encontraba bien de salud?	0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Lo llevaron al hospital? ¿ A cuál?	0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Cuántos días estuvo internado?	0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Para hacerle qué le llevaron al hospital?	0 0.5 1
10. 0 0.5 1	¿Qué le diagnosticaron?	0 0.5 1
11. 0 0.5 1	¿Cuántos familiares salen en la historia?	0 0.5 1
12. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba su mujer?	0 0.5 1
13. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	0 0.5 1
14. 0 0.5 1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	0 0.5 1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SUBTEST-ITEM PUNTUACIÓN	OBSERVACIONES																								
<p data-bbox="96 273 431 299">12. ABSTRACCIÓN VERBAL <input data-bbox="527 231 593 282" type="checkbox"/></p> <p data-bbox="96 332 544 357">**SEMEJANZAS - ABSTRACCIÓN (12)</p> <table data-bbox="96 361 471 517"> <tr><td>1. Hacha-Sierra</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>2. Naranja-Plátano</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>3. Perro-León</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>4. Poema-Estatua</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>5. Ojo-Oído</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>6. Caballo-Manzana</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> </table>	1. Hacha-Sierra	0	1	2	2. Naranja-Plátano	0	1	2	3. Perro-León	0	1	2	4. Poema-Estatua	0	1	2	5. Ojo-Oído	0	1	2	6. Caballo-Manzana	0	1	2	
1. Hacha-Sierra	0	1	2																						
2. Naranja-Plátano	0	1	2																						
3. Perro-León	0	1	2																						
4. Poema-Estatua	0	1	2																						
5. Ojo-Oído	0	1	2																						
6. Caballo-Manzana	0	1	2																						
<p data-bbox="96 601 405 626">CLAVE DE NÚMEROS (60) <input data-bbox="510 601 576 651" type="checkbox"/></p> <p data-bbox="96 630 303 655">Tiempo límite: 60 seg.</p>																									

CONCLUSIONES DIAGNÓSTICO.

INDICACIONES

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Firmado: .....

ANEXO III

HOJA DE REGISTRO FINAL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# HOJA DE VALORACIÓN FINAL

No de caso \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

No de registro \_\_\_\_\_

Variación del No de crisis: (1) aumentaron (2) disminuyeron (3) sin variación  
 No de crisis por mes \_\_\_\_\_

## ANTICONVULSIVOS

DFH Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_

CBZ Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_

Otros Especificar \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Doisis \_\_\_\_\_ NS \_\_\_\_\_

Niveles de ácido fólico \_\_\_\_\_ Vitamina B 12 \_\_\_\_\_

## VALORACIÓN NEUROPSICOLOGÍA

FUNCIÓN	Percentiles										PD	OBSERVACIONES-SFMILOGÍA	
	INFERIOR	1	2	3	4	5	6	7	8	9			MAXIMO
FLUENCIA Y GRAMÁTICA.....	0	2	4	6	8	9					10		
ORIENTACIÓN PERSONA.....	0	2	3	4	5	6					7		
ORIENTACIÓN LUGAR.....	0	1	2	3	3						5		
ORIENTACIÓN TIEMPO.....	0	5	10	15	21	22					23		
DÍGITOS INVERSOS.....	0				1	2			3		4		
LETRAS INVERSAS T.....	0	1	2		1	4			5		6		
ENOM. IMÁGENES T.....	0	2	12	22	13	11	19	41			42		
VOC. CATEG. ANIM. Im.....	0	2	4	7	9	10	13	16	21		30		
COMP. REALIZAC. ORDENES.....	0	2	4	7	14	15					16		
LECTURA LOGATONIOS T.....	0	2	4	7	11	15					18		
LECTADO LOGATONIOS T.....	0	2	4	8	10	11	12	15	17		18		
ENOMINACION ESCRITA T.....	0	2	4	8	16	17					18		
MITAC. POSTURAS BILAT.....	0	1	2	4	6	7					8		
CAN. CONSTR. COPIA T.....	0	2	5	10	15	16	23	28	30		36		
EM TXT INMED EVOC.....	0	2	3	5	7	8	9	12	14		18		
EM TXT INMED PREG.....	0	1	2	4	6	7	13	15	17		21		
EM TXT DIF EVOC.....	0	1	2	3	4	5	7	10	14		19		
EM TXT DIF PREG.....	0	2	3	5	7	8	10	15	17		21		
SEMJANZAS-ABSTRACCION.....	0				1	7	4	5	8		10		
AVE DE NUMEROS.....	1	2	4	8	9	10	13	17	26		36		
BTTEST.....		Percentiles											
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	95		

OBSERVACIONES:

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ANEXO IV

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través de la presente Yo \_\_\_\_\_

Doy mi consentimiento para participar como paciente del protocolo denominado "DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA"

Se me ha informado ampliamente en que consiste el estudio, estoy enterado de que se me tomaran muestras de sangre, que seré sometido a una valoración psicológica y que a su vez se me administrara ácido fólico o placebo dependiendo del grupo al que pertenezca.

A su vez se me ha informado que puedo retirarme libremente del protocolo cuando así lo decida, sin que exista ningún tipo de represalia en mi contra

Acepto participar, sin tener inconvenientes por el momento para ingresar al protocolo

Fecha \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_

Paciente \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_