



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS AL USO DE  
ANTIÉPILÉPTICOS EN PACIENTES ADULTOS DE LA CONSULTA  
EXTERNA DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA  
“DR. MIGUEL SILVA”**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA:**

**DR. ESTEBAN SOLIS VIVEROS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:  
DR GERSAIN TRUJILLO ALONSO  
DR ISRAEL DAVID CAMPOS GONZALEZ**

**Morelia, Michoacán, México  
2022**



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.

**DIRECTORIO**

**HOSPITAL GENERAL DE MORELIA “DR MIGUEL SILVA”**

**DR. ROMÁN ARMANDO LUNA ESCALANTE**

**DIRECTOR**

**DR. OMAR SALMERÓN COVARRUBIAS**

**JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR GERSAIN TRUJILLO ALONSO**

**ASESOR CLÍNICO**

**DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZALEZ**

**ASESOR METODOLÓGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

Con esta tesis termino una de las partes más importantes en mi formación médica, la cual no hubiera sido posible sin el apoyo de mis padres quienes siempre han estado conmigo de manera incondicional, agradezco infinitamente su amor, paciencia y su entrega.

A mis hermanos por ser siempre mis guías en este camino de la práctica médica.

A mis asesores de tesis y profesores del servicio de medicina interna ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible, les agradezco enormemente toda su paciencia, dedicación y por nunca dejar de creer en mí.

A mis compañeros que se convirtieron en mis amigos durante este proceso de formación.

## RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central caracterizada por generar convulsiones, no provocadas por ninguna agresión inmediata, y por las consecuencias de las recurrencias de las convulsiones. Afecta a ambos sexos y a todas las edades con distribución mundial. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas y alteraciones neuropsiquiátricas, incluyendo alteraciones del estado ánimo, del comportamiento y otras funciones mentales. Los pacientes tienen mayor prevalencia de trastornos mentales, del estado de ánimo y trastorno de ansiedad generalizada. En México su prevalencia se estima en 1-2%. Por lo que, esta condición representa un problema de salud pública que debe abordarse y estudiarse para encontrar estrategias que ayuden a mejorar la salud de estos pacientes.

**OBJETIVO:** Evaluará la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con epilepsia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia.

**MATERIAL Y METODOS** Se realizó un estudio observacional, trasversal, analítico prospectivo en pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con epilepsia atendidos en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, cuyo objetivo principal fue identificar los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en los pacientes. Se analizaron los datos de 61 pacientes. **RESULTADOS:** El síntoma asociado más frecuente, fue la ansiedad en 31 (50.8%) pacientes. Con una incidencia de presentación: 14, (23%) menos de 1 vez por semana con una evaluación de severidad; grave en 3 (4.9%), moderada en 18 (29.5%), y leve en 10 (16.4%) de los pacientes De nuestra población (34.4%) presentaban comorbilidades. Hipertensión arterial (14.8%) Diabetes mellitus (6.6%) Una edad media de  $36.8 \pm 14.9$  años. Con edad al diagnóstico promedio de  $19.1 \pm 17.2$  años y con un tiempo de evolución promedio de  $17.7 \pm 13.1$  años. Tiempo promedio del uso de antiepilépticos de  $6.3 \pm 7.7$  años En cuanto a la etiología, se encontró que en 26 (42.6%) pacientes era de origen estructural. Los fármacos anticonvulsivos más utilizados fueron los derivados de ácidos grasos, 34 (55.7%).

**CONCLUSION:** La relación del padecimiento neuropsiquiátrico debe ser tomado en cuenta durante la evaluación inicial y subsecuente del paciente con epilepsia, además del uso de fármacos anticonvulsivos ya que estos padecimientos requieren de detección temprana, que además incluya la selección individualizada de fármaco antiepiléptico y seguimiento de efectos secundarios junto con el impacto en calidad de vida. A su vez, determinar uso adecuado de número de fármacos anticonvulsivos en base a estos mismos efectos y no solo a su eficacia contra crisis convulsivas.

## ÍNDICE

• Resumen	4
• Planteamiento del problema	6
• Marco teórico	7
• Justificación	25
• Objetivos	27
• Hipótesis	27
• Material y métodos	28
• Población	28
• Muestra	29
• Criterios de inclusión	29
• Criterios de exclusión	29
• Criterios de eliminación	29
• Definición de variables	30
• Aspectos éticos	34
• Resultados	35
• Discusión	41
• Conclusiones	44
• Referencias bibliográficas	45
• Anexos	50

## **Problema**

La epilepsia es una enfermedad crónica del cerebro caracterizada por una predisposición persistente a generar convulsiones, no provocadas por ninguna agresión inmediata al sistema nervioso central, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de las recurrencias de las convulsiones<sup>1</sup>.

Esta condición afecta a ambos sexos y a todas las edades con distribución mundial, aunque tiene una ligera predilección por hombres y personas adultas mayores<sup>2</sup>. Su prevalencia poblacional es de 7.6 por 1,000 individuos. Su incidencia es mayor en los extremos de la vida<sup>3</sup>.

Como resultado de las alteraciones cerebrales de la epilepsia y del uso de fármacos anticonvulsivantes, los pacientes pueden presentar diversos síntomas y alteraciones neuropsiquiátricas que incluyendo alteraciones del estado ánimo, del comportamiento y otras funciones mentales<sup>4,5</sup>. Además, se sabe que los pacientes con epilepsia tienen mayor prevalencia de trastornos mentales, del estado de ánimo y trastorno de ansiedad generalizada<sup>6</sup>. Pero, poco se ha explorado la frecuencia y tipo de síntomas neuropsiquiátricos evaluados mediante el inventario neuropsiquiátrico de Cummings, que evalúa los síntomas desde la perspectiva del cuidador primario de los pacientes y que incluyen: delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y conducta motora aberrante. Por lo que, es de interés del presente estudio evaluar la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con epilepsia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, y se plantea la siguiente:

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes adultos con epilepsia tratados en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”?

## Marco teórico

### Definición y epidemiología de epilepsia en el adulto

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis convulsivas o epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad; para esta definición se requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica. No es considerada una enfermedad, sino un trastorno o familia de trastornos, ya que comprende diferentes enfermedades y patologías. En pocas palabras, un paciente con epilepsia es aquel que ha sufrido una crisis y cuyo cerebro, por cualquier motivo, muestra una tendencia patológica y continuada a sufrir crisis recurrentes.<sup>7,8</sup>

De manera práctica, es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:<sup>8,9</sup>

- Al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 h de separación.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) tras la aparición de 2 crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Alrededor de 70 millones de personas padecen epilepsia en todo el mundo y la mayoría de éstas viven en países en vías de desarrollo. La prevalencia de epilepsia en regiones rurales es del 1.54% y 1.03% para zonas urbanas. Globalmente, cada año son diagnosticadas con epilepsia alrededor de 2.4 millones de personas. La incidencia en los países de altos ingresos está entre 30 y 50 casos nuevos por cada 100,000 personas, mientras que esta cifra es 2 veces más grande en países de bajos ingresos debido al mayor riesgo de enfermedades endémicas, accidentes de tránsito, deficiencia de infraestructura médica y disponibilidad de programas preventivos.<sup>10,11</sup>

La prevalencia en países desarrollados es de 4 a 10 por cada 1000 personas, mientras que en los países en vías de desarrollo es de 14 a 57 por cada 1000

personas. Además, la incidencia de epilepsia en países desarrollados es mayor en niños y ancianos, mientras que en los países en vías de desarrollo es en adultos jóvenes. En general es más común en hombres. <sup>1,12,13</sup>

### **Clasificación y etiología de la epilepsia (ILAE 2017)**

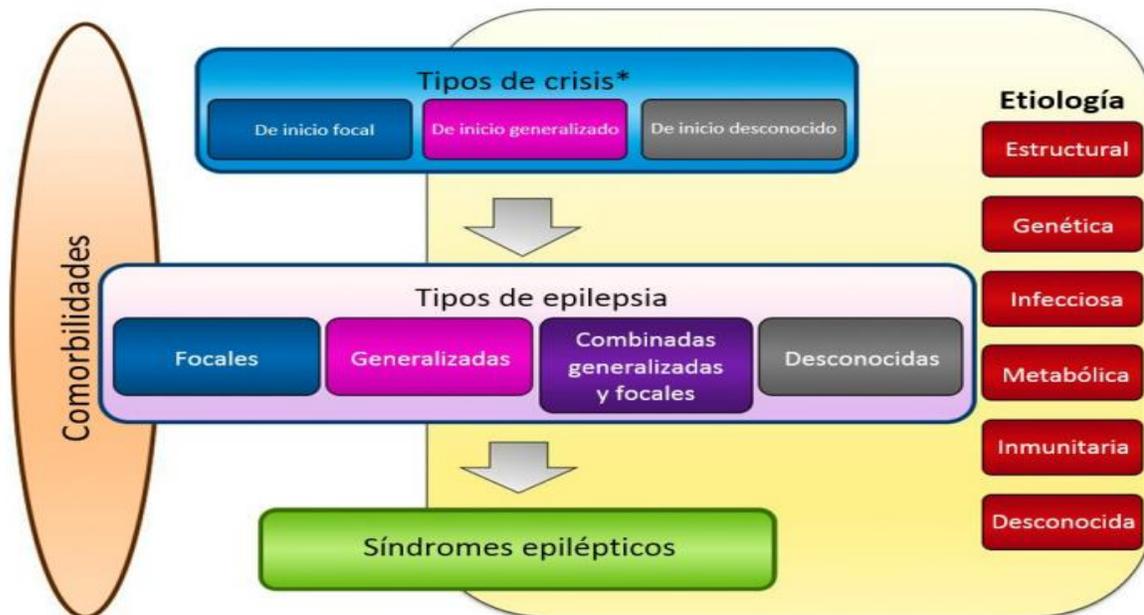
La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) estableció una clasificación de los síndromes epilépticos en el 2017, en base a sus causas o etiología, la cual se muestra en la tabla 1 y en la figura 1 y son los parámetros para establecer su diagnóstico. <sup>14-16</sup>

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los síndromes epilépticos o epilepsia de la ILAE. <sup>14-16</sup>		
<b>Idiopáticas</b>	<i>Relacionadas con la edad de comienzo, ordenadas según edades</i>	-Convulsiones neonatales familiares benignas -Convulsiones neonatales benignas -Epilepsia mioclónica benigna de la infancia -Epilepsia con ausencia de la infancia -Epilepsia juvenil con ausencias -Epilepsia mioclónica juvenil -Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas del despertar -Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas previamente -Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos (reflejos/lectura)
<b>Criptogénica o sintomática</b>	<i>Por orden de edades</i>	-Síndrome de West -Síndrome de Lennox-Gastaut -Epilepsia mioclónica asiática -Epilepsia con ausencias mioclónicas
<b>Sintomáticas</b>	<i>Sin etiología específica</i>	-Encefalopatía mioclónica precoz -Encefalopatía mioclónica precoz infantil con brote supresión

		-Otras epilepsias sintomáticas generalizadas no definidas previamente
	<i>Etiologías/ Síndromes específicos</i>	-Malformaciones cerebrales -Errores innatos del metabolismo

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.

Desde el momento en que el paciente presenta un primer ataque epiléptico, el médico debe intentar determinar la etiología de la epilepsia del paciente. Se ha reconocido una variedad de grupos etiológicos, con énfasis en aquellos que tienen implicaciones para el tratamiento. A menudo, la primera investigación llevada a cabo implica neuroimagen, idealmente resonancia magnética cuando esté disponible. Esto permite al médico decidir si existe una etiología estructural



de la epilepsia del paciente. Los cinco grupos etiológicos adicionales son genéticos, infecciosos, metabólicos e inmunitarios, así como un grupo desconocido. La epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica; las etiologías no son jerárquicas y la importancia que se le da al grupo etiológico del paciente puede depender de las circunstancias. Por

ejemplo, un paciente con esclerosis tuberosa tiene una etiología tanto estructural como genética; la etiología estructural es fundamental para la cirugía de la epilepsia, mientras que la etiología genética es clave para el asesoramiento genético y la consideración de terapias novedosas como los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).<sup>16</sup>

**Ilustración 1.** Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521

La ILEA también clasifica las crisis convulsivas, principal signo de los síndromes epilépticos, en parciales y generalizadas, tal como se muestra en la Tabla 2.  
14,15,17

<b>Tabla 2.</b> Versión expandida de la clasificación actualizada de la ILAE para crisis convulsivas 2017. <sup>14,15,17</sup> (adaptada)		
<b>Origen Focal</b> <b>(Alerta/Alerta disminuida)</b>	<i>Origen motor</i>	Automatismos Atónica Clónica Espasmos epilépticos Hipercinética Mioclónica Tónica
	<i>Origen no motor</i>	Autonómica Bloque del comportamiento Cognitiva Emocional Sensorial
	<i>Tónico-clónica focal a bilateral</i>	
<b>Origen Generalizado</b>	<i>Motor</i>	Tónico-clónica Clónica Tónica Mioclónica Mioclónica-tónica-clónica Mioclónica-atónica

		Atónica Espasmos epilépticos
	<i>No motor (ausencia)</i>	Típica Atípica Mioclónica Mioclonía del párpado
<b>Origen Desconocido</b>	<i>Motor</i>	Tónico-clónica Espasmos epilépticos
	<i>No motor</i>	Bloqueo del comportamiento
	<i>Sin clasificación</i>	

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.

La fisiopatología básica de la epilepsia aún no se comprende completamente. La evidencia epidemiológica de la epilepsia parece sugerir que puede ser no solo la propensión a que ocurran convulsiones. La alta prevalencia de comorbilidad y el hallazgo de que la mortalidad prematura aún aumenta en aquellos que están en remisión a largo plazo, sugieren que existe un componente sistémico en la condición. Este componente sistémico es un factor de riesgo compartido adicional que puede explicar una proporción importante de las comorbilidades de la epilepsia, así como también cómo un individuo con epilepsia inactiva permanece en un riesgo elevado de mortalidad prematura. Este componente sistémico puede verse desde la perspectiva de una serie de procesos fisiopatológicos fundamentales: inflamación, estrés oxidativo, glicación y capacidad de metilación.<sup>18,19</sup>

### **Tratamiento de la epilepsia**

Generalmente, el tratamiento para las crisis convulsivas y epilepsia se clasifica según el tipo de crisis y el mecanismo de acción. Hay desde terapias farmacológicas hasta otro tipo de terapias como las dietas cetogénicas, estimulación del nervio vago etc.<sup>20</sup>

La decisión de iniciar la terapia con medicamentos antiepilépticos debe basarse en una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio individual y la preferencia del paciente. Generalmente, un historial de al menos dos convulsiones separadas por 24 h, en ausencia de factores provocadores, justifica el inicio de la terapia, pero el tratamiento puede estar indicado después de una sola convulsión en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Se puede considerar la interrupción gradual de la terapia con medicamentos antiepilépticos después de al menos 2 años de libertad de ataques. <sup>20,21</sup>

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la epilepsia según el estado epiléptico se muestran en la tabla 3. Sin embargo, es más común clasificarlos por su mecanismo de acción. El fenobarbital inicialmente se utilizó como sedante y ayuda para dormir; su principal mecanismo de acción es la unión al receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)-A, prolongando la apertura del canal de cloruro asociado; es eficaz contra las convulsiones focales y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, pero no es eficaz contra las convulsiones de ausencia generalizadas. La primidona se convierte en el hígado en fenobarbital y feniletilmalonamida, que también es un metabolito activo y es eficaz contra las convulsiones focales y las convulsiones tónico clónicas generalizadas, además de las convulsiones mioclónicas y el temblor esencial. <sup>22-25</sup>

La fenitoína se une al estado activo del canal de sodio para prolongar su rápido estado inactivado, reduciendo así el disparo de alta frecuencia como podría ocurrir durante una convulsión, mientras permite que ocurran potenciales de acción normales; esta es eficaz contra las convulsiones focales y las convulsiones tónico clónicas generalizadas; sin embargo, no es eficaz contra las convulsiones mioclónicas o de ausencia generalizadas e incluso puede exacerbar estas convulsiones; por tanto, no es un fármaco de elección en la epilepsia generalizada idiopática. Por otro lado, el mecanismo de acción de la carbamazepina es similar al de la fenitoína, ya que bloquea el canal de sodio de forma dependiente del voltaje y del uso, lo que reduce la activación neuronal de alta frecuencia y su eficacia también es igual a la de la fenitoína. <sup>22,23,26</sup>

La oxcarbazepina es un análogo estructural de la carbamazepina, pero las diferencias estructurales menores han dado lugar a diferencias importantes en el metabolismo y la inducción de vías metabólicas. Al igual que la carbamazepina y la fenitoína, la oxcarbazepina se une al canal de sodio, inhibiendo la activación neuronal repetitiva de alta frecuencia y es eficaz contra las convulsiones focales, pero puede exacerbar la ausencia y las convulsiones mioclónicas y debe evitarse en pacientes con epilepsia generalizada. El acetato de eslicarbazepina es similar también a la carbamazepina y oxcarbazepina. Es un profármaco que se convierte rápidamente en el metabolito activo S-licarbazepina, también conocido como eslicarbazepina, el enantiómero activo del derivado monohidroxideoxcarbazepina. La eslicarbazepina actúa bloqueando los canales de sodio y estabilizando el estado inactivo del canal de sodio dependiente de voltaje. Este medicamento es eficaz contra las convulsiones focales. <sup>22,23,25</sup>

El valproato o ácido valproico, tiene múltiples mecanismos de acción, incluida la potenciación del GABA, el bloqueo de los canales de calcio de tipo T (predictivo de la eficacia contra las crisis de ausencia) y el bloqueo de los canales de sodio; además, tiene un amplio espectro de eficacia contra todas las convulsiones focales y generalizadas, incluidas la ausencia generalizada y las convulsiones mioclónicas. La etosuximida bloquea las corrientes de calcio tipo T, lo que predice la eficacia contra las crisis de ausencia, por lo que solo se utiliza en las crisis de ausencia generalizadas. <sup>22,23,25</sup>

Las benzodiazepinas (clonazepam y el clobazam) actúan principalmente sobre el receptor GABA-A, aumentando la frecuencia de aperturas de los canales de cloruro mediadas por GABA. Tanto clonazepam como el clobazam son agentes de amplio espectro, aunque su indicación por la FDA se limita a los tipos de convulsiones generalizadas. El felbamato tiene múltiples mecanismos de acción, incluido el antagonismo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), la mejora de GABA y el bloqueo de los canales de sodio. Es un agente de amplio espectro

eficaz contra las convulsiones focales y las convulsiones generalizadas en el contexto del síndrome de Lennox-Gastaut. <sup>22,23,27</sup>

La gabapentina se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores asociados en condiciones de hiperexcitación; solamente se utiliza contra las convulsiones focales, ya que puede causar exacerbación de mioclonías. La pregabalina está relacionada estructuralmente con la gabapentina y tiene un mecanismo de acción similar, así como eficacia. <sup>22,23</sup>

La lamotrigina bloquea los canales de sodio, como la fenitoína y la carbamazepina, pero debe tener otras acciones no reconocidas para explicar la eficacia contra las crisis de ausencia. Aunque sus indicaciones de la FDA se limitan a convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut, puede ser útil en otros casos. Es menos eficaz contra las crisis de ausencia generalizadas que el valproato y la etosuximida. El topiramato tiene múltiples mecanismos de acción, incluido el antagonismo de los receptores de kainato/ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico (AMPA), aumento de la actividad de GABA y bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje; es un fármaco de amplio espectro eficaz contra las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas. <sup>22,23</sup>

La tiagabina inhibe la recaptación de GABA en la sinapsis; sin embargo, tiene un espectro reducido de eficacia únicamente contra las convulsiones focales y puede exacerbar la ausencia generalizada y las convulsiones mioclónicas. El principal mecanismo de acción del levetiracetam es la unión a la proteína de la vesícula sináptica SV2A, lo que parece resultar en una disminución inespecífica de la liberación de neurotransmisores en un estado de hiperactivación neuronal; también es un fármaco de amplio espectro, eficaz contra las convulsiones focales, las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones mioclónicas generalizadas; además es el único con evidencia de Clase I de eficacia contra las convulsiones mioclónicas. El brivaracetam es tiene características similares. <sup>22,23</sup>

La zonisamida está relacionada estructuralmente con las sulfonamidas. Tiene múltiples mecanismos de acción, que incluyen el bloqueo de los canales de calcio de tipo T, el bloqueo de los canales de sodio y una inhibición débil de la actividad de la anhidrasa carbónica. Es de amplio espectro, aunque los ensayos solo se han realizado en pacientes con convulsiones focales. La lacosamida bloquea los canales de sodio, lo que mejora la inactivación lenta, a diferencia de la mayoría de los bloqueadores de los canales de sodio clásicos, que mejoran la inactivación rápida de los canales de sodio, sin embargo, es de espectro reducido contra las convulsiones focales. <sup>22,23</sup>

La vigabatrina es un inhibidor irreversible de la transaminasa GABA, lo que provoca la acumulación de GABA, pero solo es eficaz contra las convulsiones focales, aunque puede agravar la ausencia y las convulsiones mioclónicas en la epilepsia generalizada idiopática. La rufinamida es un bloqueador de los canales de sodio, aunque es probable que haya mecanismos de acción adicionales; a pesar de que es de amplio espectro, su eficacia contra las convulsiones focales no es suficiente para una indicación de la FDA. <sup>22,23</sup>

Perampanel es un antagonista selectivo no competitivo del receptor de glutamato AMPA y es eficaz para las convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas. El cannabidiol es un cannabinoide, pero no interactúa con el receptor de cannabinoides CB1 y no comparte las propiedades psicoactivas del tetrahidrocannabinol; se desconocen sus mecanismos de acción exactos, pero puede potenciar la actividad de GABA mediante la modulación alostérica del receptor GABA-A y la potenciación de las corrientes provocadas por concentraciones bajas de GABA. <sup>22,23</sup>

<b>Tabla 3. Fármacos utilizados según el tipo de estado epiléptico.</b> <sup>28</sup>	
<b>Tipo de estado epiléptico</b>	<b>Fármacos</b>
<i>Convulsivo inicial</i>	Lorazepam y diazepam vía intravenosa Midazolam vía no intravenosa
<i>Convulsivo establecido</i>	Fenitoína + fenobarbital + diazepam por perfusión
<i>Refractario</i>	Fenitoína, ácido valproico y levetiracetam intravenosos Lacosamida intravenosa Lorazepam y diazepam + fenitoína
<i>No convulsivo</i>	Benzodiacepinas

Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*. 2016;31(2):121-129.

### **Efectos adversos neuropsiquiátricos de los antiepilépticos**

Muchas de las personas que padecen epilepsia y se encuentran en tratamiento reportan aumentos en una variedad de trastornos y una cifra de aproximadamente un tercio de estos, son afectados por depresión. En general, existe una asociación biológica de que niños y adultos tienen un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, incluso antes del inicio de la epilepsia. Las interacciones entre la epilepsia y la depresión pueden incluir anomalías compartidas en varios neurotransmisores, incluidos los mecanismos del glutamato, donde la ketamina en dosis bajas, un antagonista antiepiléptico de NMDA, puede tener un impacto sobre la depresión. Estos estudios ilustran una relación bidireccional de la epilepsia y la depresión, que involucra tanto factores biológicos como psicosociales. <sup>20</sup>

Los pacientes con epilepsia crónica suelen requerir un tratamiento a largo plazo y los efectos adversos de estos fármacos se han examinado en detalle. En general, los efectos adversos de los se pueden dividir en las siguientes categorías: relacionados con la dosis (existe una superposición de efectos adversos del sistema nervioso central caracterizados por letargo, mareos y deterioro cognitivo y del comportamiento; la mayoría de los síntomas están relacionados con la dosis y son más frecuentes con ciertos fármacos como topiramato: dificultad para encontrar palabras y confusión, y levetiracetam: cambios de comportamiento); reacciones de hipersensibilidad; eventos adversos a largo plazo; interacciones farmacológicas adversas; efectos adversos hormonales y metabólicos a largo plazo; y teratogenicidad estructural y cognitiva, incluidos cocientes inteligentes más bajos, que se asocian más específicamente con el uso de valproato. <sup>29</sup>

Los efectos en el comportamiento y el estado de ánimo pueden ser particularmente problemáticos para determinar una verdadera relación causa-efecto. No es infrecuente que la elección de un fármaco esté determinada por la presencia de condiciones comórbidas para las que uno en particular también puede ser eficaz (por ejemplo, para la estabilización del estado de ánimo: lamotrigina y valproato). Como ya se mencionó, para el caso de la depresión, muchos de estos fármacos tienen un factor protector contra ésta, además de servir como tratamiento antiepiléptico. <sup>29,30</sup>

Por otro lado, algunos autores han defendido que cualquier fármaco antiepiléptico potente puede precipitar la ansiedad y psicosis precisamente debido a los potentes efectos antiepilépticos. Por el contrario, hay informes de síntomas psicóticos específicamente después de la exposición a ciertos fármacos (incluidos; etosuximida, topiramato, felbamato, levetiracetam, zonisamida, vigabatrina, tiagabina y lacosamida). Sin embargo, la psicosis como complicación de la administración de un fármaco antiepiléptico puede aparecer sólo en asociación con anomalías estructurales y disfunciones neuroquímicas que afectan al circuito límbico, y el uso de estos fármacos es solo un factor de riesgo. <sup>31</sup>

## **Síntomas neuropsiquiátricos y su evaluación mediante el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings**

Los síntomas neuropsiquiátricos en los distintos tipos de enfermedades neurológicas son extremadamente comunes y generan mayor problemática para el paciente y familia que los síntomas amnésicos. Existen bases neurobiológicas de estos síntomas, las cuales incluyen cambios neuroquímicos e interacciones dinámicas entre transmisores que se modifican en el tiempo, esto último evidenciado por la variación de los síntomas en el curso de la enfermedad. Algunos de éstos síntomas son: <sup>32-37</sup>

- *Alteraciones de la Identificación (misidentificación o paramnesias reduplicativas)*: consisten en la interpretación errónea de corte delirante, de lugares o personas conocidas. Estos incluyen paramnesia reduplicativa (interpretación de que un lugar es o ha sido cambiado por otro), delirios de dobles, o delirio de impostores (pensamiento erróneo de que un familiar ha sido suplantado por un impostor), Síndrome de Fregoli (creencia de que existen personas extrañas disfrazadas de personas familiares o personajes famosos), fenómeno del huésped fantasma (creencia de que existen personas extrañas viviendo en la casa del paciente).
- *Ansiedad*: estado afectivo fisiológico que consiste en tener una sensación difusa de aprensión. La ansiedad patológica constituye un estado de ansiedad que se desencadena sin un estímulo amenazante, a diferencia del miedo, que constituye una situación de ansiedad provocada por un estímulo realmente amenazante.
- *Depresión*: esta es común, pero debe ser distinguida de la tristeza habitual y del duelo. Según los criterios actuales, engloba un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por ánimo triste, anhedonia, alteraciones cognitivas, neurovegetativas y fisiológicas. Existen varios tipos de episodios depresivos en función de su intensidad y curso: el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico.

- *Agitación:* la agitación psicomotriz se manifiesta por un aumento inadecuado de la actividad motora o verbal. Puede ser de escasa intensidad, y se denominaría inquietud psicomotriz, o de gran intensidad, llegando a ser una agitación extrema con tempestad de movimientos. En la mayoría de los casos es una forma de respuesta a un malestar subjetivo ocasionado por síntomas como fiebre, dolor, confusión, síntomas psicóticos, etc. Se manifiesta en una gran variedad de conductas verbales o físicas, que se apartan de las normas convencionales de la convivencia social, incluyendo chillidos, maldiciones, deambulaciones, movimientos extraños o sujetar cosas de manera inapropiada.
- *Desinhibición:* trastorno conductual; los determinados tipos de desinhibición más específicos, como la desinhibición sexual, son frecuentes y presenta conductas inapropiadas en forma de exhibicionismo, manipulación de los genitales, proposiciones sexuales inadecuadas, tocamientos, lenguaje obsceno, masturbación sin vergüenza. Se presenta también en otras psicosis deficitarias (retrasos en el desarrollo, epilepsia crónica, etc.).
- *Irritabilidad:* a pesar de que el término irritabilidad se emplea en la descripción de pacientes con alteraciones de conducta, su concepto está poco definido y en ocasiones se intercambia con agresividad, hostilidad, mal temperamento, ira o intolerancia. Se ha definido como un modo de respuesta a estímulos psicológicos de un tipo particular, como aquellas en las que se ve amenazada la persona de alguna manera, o se siente frustrado en un curso de acción intencional.
- *Conductas motoras sin finalidad:* se trata de una constelación de conductas variadas: el paciente deambula, o hace las cosas una y otra vez. Ocurren más frecuentemente durante la noche, y sobre todo se ponen de manifiesto en situaciones de cambio ambiental para el paciente.

- *Psicosis*: otros trastornos como el delirium, la demencia, la depresión mayor se pueden acompañar de síntomas psicóticos. Psicótico se refiere principalmente a síntomas como ideas delirantes y alucinaciones.
- *Apatía*: síndrome neuroconductual complejo que se caracteriza por un déficit persistente de la motivación (interacción compleja de conciencia, atención, percepción e interacción con el medio, disminución de la voluntad, del interés por las actividades y de la iniciativa, conjuntamente con una disminución de la respuesta afectiva frente a estímulos positivos o negativos).

La presencia de alteraciones de conducta suele evaluarse mediante el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (INPC). Fue desarrollado por Cummings y cols., con el fin de recoger información sobre la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en pacientes con alteraciones cerebrales. Aunque inicialmente se diseñó para ser aplicado en pacientes con Alzheimer y otras demencias, puede resultar útil para la valoración de cambios conductuales en otras situaciones. <sup>38,39</sup>

El INPC se administra en 15 minutos aproximadamente, con entrevista a un familiar o cuidador del sujeto, y consta de un listado de 12 alteraciones: delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad y conducta motora sin finalidad. Estos ítems se evalúan por medio de frecuencia y gravedad de dichas alteraciones, y se realiza mediante una escala tipo Likert que para frecuencia, el significado de los valores es: 0 o ausente), 1 u ocasionalmente (menos de una vez por semana, 2 o a menudo (alrededor de una vez por semana), 3 o frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario) y 4 o muy frecuentemente (a diario o continuamente); en cuanto a la gravedad: 1 o leve (provoca poca molestia al paciente), 2 o moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador), 3 o grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir). <sup>38,40</sup>

## **Estudios originales previos de evaluación de síntomas neuropsiquiátricos (con inventario neuropsiquiátrico de Cummings) en pacientes con epilepsia**

En un estudio realizado por Bedetti y cols. se evaluó la prevalencia y la magnitud de los eventos adversos neuropsiquiátricos asociados con los fármacos antiepilépticos entre pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales. Para ello, se reclutó a 259 pacientes con esta condición después de una neurocirugía y todos recibieron monoterapia con fármacos antiepilépticos; la eficacia se evaluó a través del INPC al inicio y después de 5 meses. Se observó que la localización del tumor en el lóbulo frontal se asoció con una mayor prevalencia de eventos neuropsiquiátricos (razón de posibilidades: 7.73); independientemente de la localización del tumor, el tratamiento con levetiracetam se asoció con una mayor prevalencia y magnitud de estos eventos adversos (razón de probabilidades: 7.94) en comparación con otros. En conclusión, tanto la localización del tumor como el tratamiento con levetiracetam se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con epilepsia. <sup>41</sup>

Stephen y cols. elaboraron un estudio con el objetivo de investigar las características asociadas con la abstinencia por efectos secundarios psiquiátricos en pacientes con epilepsia tratada que participaron en auditorías con nuevos fármacos antiepilépticos. 1058 pacientes tratados con convulsiones no controladas (942 convulsiones de inicio focal, 116 epilepsias genéticas generalizadas) participaron; a estos pacientes se les prescribió topiramato (n= 170), levetiracetam (n= 220), pregabalina (n= 135), zonisamida (n= 203), lacosamida (n= 160), acetato de eslicarbazepina (n= 52), retigabina (n= 64) o perampanel (n= 54). Al inicio del estudio, los pacientes con convulsiones de inicio focal (20.1%) tenían más probabilidades de tener diagnósticos psiquiátricos en comparación con los pacientes con epilepsias generalizadas (12.1%). Después del tratamiento, los efectos adversos neuropsiquiátricos provocaron la retirada del fármaco en el 1.9-16.7% de los pacientes. Los pacientes con antecedentes psiquiátricos (10.5%) tenían más probabilidades de

interrumpir su nuevo fármaco en comparación con los pacientes sin diagnóstico psiquiátrico previo (5.9%). Los pacientes que recibieron bloqueadores de los canales de sodio (1.9%) fueron estadísticamente menos propensos a desarrollar problemas psiquiátricos intolerables, en comparación con los que recibieron fármacos que poseen otros mecanismos de acción (8%). La depresión fue el problema más común, lo que llevó a la interrupción de los fármacos en el 2.8%.

42

Deleo y cols. evaluaron los efectos del tratamiento con perampanel sobre el funcionamiento psicológico y la calidad de vida en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente. Se reclutaron 56 pacientes adultos tratados con perampanel además de fármacos antiepilépticos; se evaluaron con cuestionarios de irritabilidad en pacientes adultos con epilepsia (I-EPI), calidad de vida en pacientes con epilepsia (QOLIE-31), Inventario de depresión de Beck II (BDI-II) e Inventario de ansiedad rasgo-estado Y-1 e Y-2 (STAI). Los resultados informaron que la tasa de retención del tratamiento fue del 82.1% a los 3 meses y del 64.3% a los 6 meses. Perampanel se interrumpió por ineficacia o efectos paradójicos en el 28.6% de los casos y por eventos adversos en el 7.1%. La irritabilidad, la calidad de vida, la depresión, el rasgo y el estado de ansiedad no cambiaron significativamente durante la terapia. Se encontró una tendencia de asociación entre un mayor nivel de irritabilidad al inicio del estudio y la interrupción del fármaco. Se concluyó que la adición de perampanel a los fármacos antiepilépticos puede mejorar el control de las convulsiones y no aumenta los niveles de irritabilidad, depresión y ansiedad.<sup>43</sup>

Moraes y cols. desarrollaron un estudio para evaluar la eficacia y tolerabilidad de perampanel en el tratamiento de la epilepsia focal. Para esto, se identificaron 60 pacientes que comenzaron con perampanel y se evaluaron utilizando la entrevista semiestructurada modificada sobre convulsiones (SSI), Liverpool Adverse Events Profile (LAEP), QOLIE-10), Epilepsia del Inventario de Depresión de Trastornos Neurológicos (NDDI-E) y un Cuestionario de Irritabilidad. Los autores observaron que el número medio de fármacos antiepilépticos previos fue de 6, el 99% tenía epilepsia farmacorresistente y el

72% nunca había experimentado un período sin convulsiones previo de al menos 6 meses. Perampanel se asoció con tasas de respuesta y de ausencia de convulsiones del 30.6% y el 9.4% a los 6 meses y del 19.4% y 4.4% a los 12 meses. La calidad de vida en pacientes con epilepsia, irritabilidad y NDDI-E mostró una mejora media a los 6 meses desde el inicio.<sup>44</sup>

Rocamora y cols. investigaron el efecto de lacosamida sobre los síntomas del estado de ánimo y la ansiedad en pacientes con convulsiones de inicio focal. Se realizó un estudio en 8 centros de epilepsia en adultos con epilepsia focal en los que se inició lacosamida como terapia y se evaluó el estado de ánimo y la calidad de vida de los pacientes a través de cuestionarios y escalas como BDI-II, STAI-S, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), y QOLIE-10. Se encontró que, al inicio del tratamiento, el 65.3% de los pacientes estaban en tratamiento con un fármaco antiepiléptico. Según el BDI-II, el 38.8% de los pacientes presentaba síntomas depresivos y el 46.9% según HADS; además, el 63.3% presentaban niveles patológicos de ansiedad y el 44.9% según HADS. QOLIE-10 mostró que el 57.1% de los pacientes tuvo una reducción relevante en su calidad de vida. Después de la lacosamida, la puntuación en la escala de depresión BDI-II disminuyó significativamente. Según las escalas de ansiedad STAI y HADS, los pacientes que tenían una ansiedad patológica al inicio del estudio mejoraron significativamente. El QOLIE-10 mejoró significativamente durante el período de observación. Las mejoras en las puntuaciones de depresión y ansiedad no se relacionaron estadísticamente con el control de las convulsiones. Por lo tanto, la lacosamida parece tener un efecto positivo sobre los síntomas depresivos y de ansiedad.<sup>45</sup>

Maschio y cols. realizaron un estudio para evaluar el efecto de la lacosamida como terapia complementaria sobre el control de las convulsiones y la calidad de vida en pacientes con epilepsia por tumores. Para ello, se reclutaron 25 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial no controlados tratados con politerapia y se agregó lacosamida como complemento. Entre los resultados se encontró que en los pacientes tratados con lacosamida no se observaron diferencias significativas a los 3 y 6 meses en los resultados de las pruebas de

calidad de vida; se observó una reducción significativa en la puntuación media de Karnofsky Performance Status (KPS) y el índice de Barthel (BI) entre el inicio y los 6 meses de seguimiento. Los autores concluyeron que los datos indican que la lacosamida como complemento en pacientes con epilepsia parece ser eficaz, sin impacto en el estado de ánimo y la calidad de vida. <sup>46</sup>

- **Justificación**

**Magnitud:** Se estima que hay alrededor de 3 millones de adultos con epilepsia en tan solo en Estados Unidos<sup>47</sup>. En México su prevalencia se estima en 1-2%<sup>48</sup>. Por lo que, esta condición representa un problema de salud pública que debe abordarse y estudiarse para encontrar estrategias que ayuden a mejorar la salud de estos pacientes. Al ser el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” el hospital del estado con mayor número de especialistas y sub especialistas y por lo tanto ser el centro de referencia a nivel estatal y de estados vecinos, la gran mayoría de estos pacientes son tratados en esta institución

**Trascendencia-beneficios:** La realización de este estudio ayudará a saber qué tan frecuentes son los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes adultos con epilepsia que se encuentren o no en tratamiento anticonvulsivante. Con ello podremos identificar anomalías neuropsiquiátricas que sean comunes y ameriten tamizaje y manejo durante las consultas de seguimiento en el servicio de neurología, además de que se podrán generar nuevas investigaciones a partir de los resultados de este estudio.

**Contribución de la investigación a la solución del problema estudiado:** El conocer esta información será de gran importancia ya que permitirá realizar una detección y manejo oportuno de las afecciones neuropsiquiátricas, con la finalidad evitar el desarrollo de sus complicaciones, incluso de ser posible realizar un algoritmo de diagnóstico, brindando de esta manera un tratamiento oportuno con el fin de limitar la gravedad del cuadro y de ser posible ofrecer un tratamiento curativo por ende disminuyendo la mortalidad

**Vulnerabilidad:** Al tener un gran número de consultas externas anuales con este diagnóstico además contar con un expediente clínico donde se cuenta

valoraciones por diferentes especialistas fue posible realizarse esta investigación

**Factibilidad:** Realizar este estudio fue factible ya que, al ser el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia un centro hospitalario de referencia de la región, en el cual se atienden un número importante de pacientes adultos con epilepsia. No se requirió de inversión económica para realizar el estudio y se tuvo la capacidad técnica y el tiempo para realizarlo.

- **Objetivo general:**

Identificar los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes adultos con epilepsia del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

- **Objetivos específicos:**

1. Describir las características demográficas y comorbilidades de los pacientes.
2. Conocer el tiempo de evolución de la epilepsia, su etiología y la edad al diagnóstico.
3. Describir la clase de anticonvulsivantes utilizados y el tiempo de uso.
4. Conocer la historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas.
5. Conocer la frecuencia de delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y conducta motora aberrante.
6. Identificar la severidad de los síntomas neuropsiquiátricos presentes en los pacientes.

- **Hipótesis.**

Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes con epilepsia son depresión y apatía.

## **Material y Métodos**

### **Diseño de estudio**

#### **Tipo y clasificación del estudio**

Estudio observacional, transversal, analítico prospectivo.

#### **Población**

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con epilepsia que sean atendidos en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

#### **Muestra.**

Se realizó un muestreo no probabilístico, con base en muestreo por conveniencia del periodo comprendido de enero 2022 a julio 2022. Incluyendo a los pacientes que acudieron a consulta externa de neurología con el diagnóstico de epilepsia y síntomas neuropsiquiátricos en dicho periodo de tiempo. Se incluyeron un total de 61 casos en este protocolo durante el tiempo establecido.

**Definición de las unidades de observación:**

Las unidades de observación fueron los pacientes, cuidadores y expedientes de los pacientes con epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia.

**Definición del grupo control:**

No existe grupo control; solo un grupo de casos.

**Criterios de inclusión:**

- ⇒ Casos de adultos con diagnóstico de epilepsia.
- ⇒ Sexo indistinto.
- ⇒ Encontrarse en seguimiento por la consulta externa de neurología
- ⇒ De cualquier etiología y cualquier tipo de epilepsia
- ⇒ Cuyo familiar acepte participar en el estudio

**Criterios de no inclusión:**

- ⇒ Pacientes cuyos familiares no aceptaron participar.
- ⇒ O cuyo familiar acompañante no fue el cuidador principal.
- ⇒ Pacientes cuyos familiares fueron incapaces de responder el cuestionario por no saber leer o escribir o tener limitaciones intelectuales detectadas al momento de la entrevista.

**Criterios de eliminación:**

- ⇒ Casos de pacientes que no tuvieron la información clínica requerida completa al final del estudio.

## Definición de variables y unidades de medida

**-Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente hasta la inclusión en el estudio. Se obtendrá por interrogatorio directo.

Objetivo Especifico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Describir las características demográficas y comorbilidades de los pacientes	Edad	Cuantitativa discreta	Edad
	Sexo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
	Comorbilidades	Cualitativa nominal	Diabetes gestacional, hipertensión crónica, autoinmune, otra
Conocer el tiempo de evolución de la epilepsia, su etiología y la edad al diagnóstico	Tiempo de evolución de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Meses
	Edad al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
	Etiología de la epilepsia	Cuantitativa discreta	Estructural Genética Infecciosa Metabólica Inmune Desconocida
Describir la clase de anticonvulsivantes utilizados y el tiempo de uso	Clase de anticonvulsivantes	Cuantitativa discreta	Carboxamidas Análogos del GABA Triazinas Benzodiazepinas Barbitúricos Bromuros Derivados de ácidos
	Tiempo de uso	Cuantitativa discreta	Meses
Conocer la historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas	Historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas	Cuantitativa discreta	Si No
Conocer la frecuencia de delirios, alucinaciones,	Síntomas neuropsiquiátricos	Cualitativa nominal	No Delirios

agitación, depresión, ansiedad, Euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante			Alucinaciones Agitación Depresión Ansiedad Euforia Apatía Desinhibición Irritabilidad Conducta motora aberrante
Identificar la severidad de los síntomas neuropsiquiátricos presentes en los pacientes	Severidad de síntomas neuropsiquiátricos	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Grave

**Sexo:** Características físicas de hombre o de mujer de los pacientes. Se obtuvo por interrogatorio directo.

**-Comorbilidades:** Enfermedades adicionales a la epilepsia en los pacientes incluidos. Se obtuvo por interrogatorio directo.

**-Tiempo de evolución de la enfermedad:** Duración de la enfermedad identificado como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio. Se obtuvo por interrogatorio directo y se corroborará en el expediente.

**-Edad al diagnóstico.** Edad cronológica del paciente al momento del diagnóstico de la epilepsia.

**-Etiología de la epilepsia:** Causa de la epilepsia: estructural, genética, infeccioso, metabólica, inmune o desconocida. Se obtendrá del expediente.

**-Clase de anticonvulsivante:** Tipo fármaco anticonvulsivante prescrito al paciente para el tratamiento de la epilepsia (Carboxamidas, análogos del GABA, triazinas, benzodiazepinas, barbitúricos, bromuros o derivados de ácidos).

**-Tiempo de uso:** Tiempo de uso de fármacos anticonvulsivantes. Se obtuvo por interrogatorio directo y se corroboró en el expediente.

**-Historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas:** Antecedente personal de enfermedades que afecta el estado neurológico, afectivo y cognitivo incluyendo ansiedad, depresión, apatía, euforia, entre otros. Se obtuvo por interrogatorio directo y se corroborará en el expediente.

**-Síntomas neuropsiquiátricos:** Presencia de síntomas como delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición,

irritabilidad y conducta motora aberrante. Esto medido con el *Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings*.

**-Severidad de síntomas neuropsiquiátricos:** Gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos.

## **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

1. Durante la consulta de Neurología, se invitó a participar a los pacientes con epilepsia y el cuidador acompañante.
2. Les fue solicitado, responder el Inventario neuropsiquiátrico de Cummings con la finalidad de identificar los síntomas neuropsiquiátricos presentes y su gravedad.
3. También se obtuvo información clínica de interés, incluyendo: edad, sexo, comorbilidades, tiempo de evolución de la epilepsia, antiepilépticos utilizados, dosis de los antiepilépticos.
4. La información obtenida en la hoja de recolección de datos se transfirió a SPSS para realizar el análisis y procesamiento estadístico y obtener los resultados obtenidos mediante la información presentada.

**Prueba piloto:** *no aplica.*

### **Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25 para Mac, para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar si la distribución de los datos es paramétrica o mediana; rango intercuartilar, si la distribución fue no paramétrica.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar los resultados.

## **Aspectos éticos**

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación a los Comités Locales de Ética en Investigación y Comité de Investigación.

Se ejecutó con apego a los principios éticos para investigación en seres humanos, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

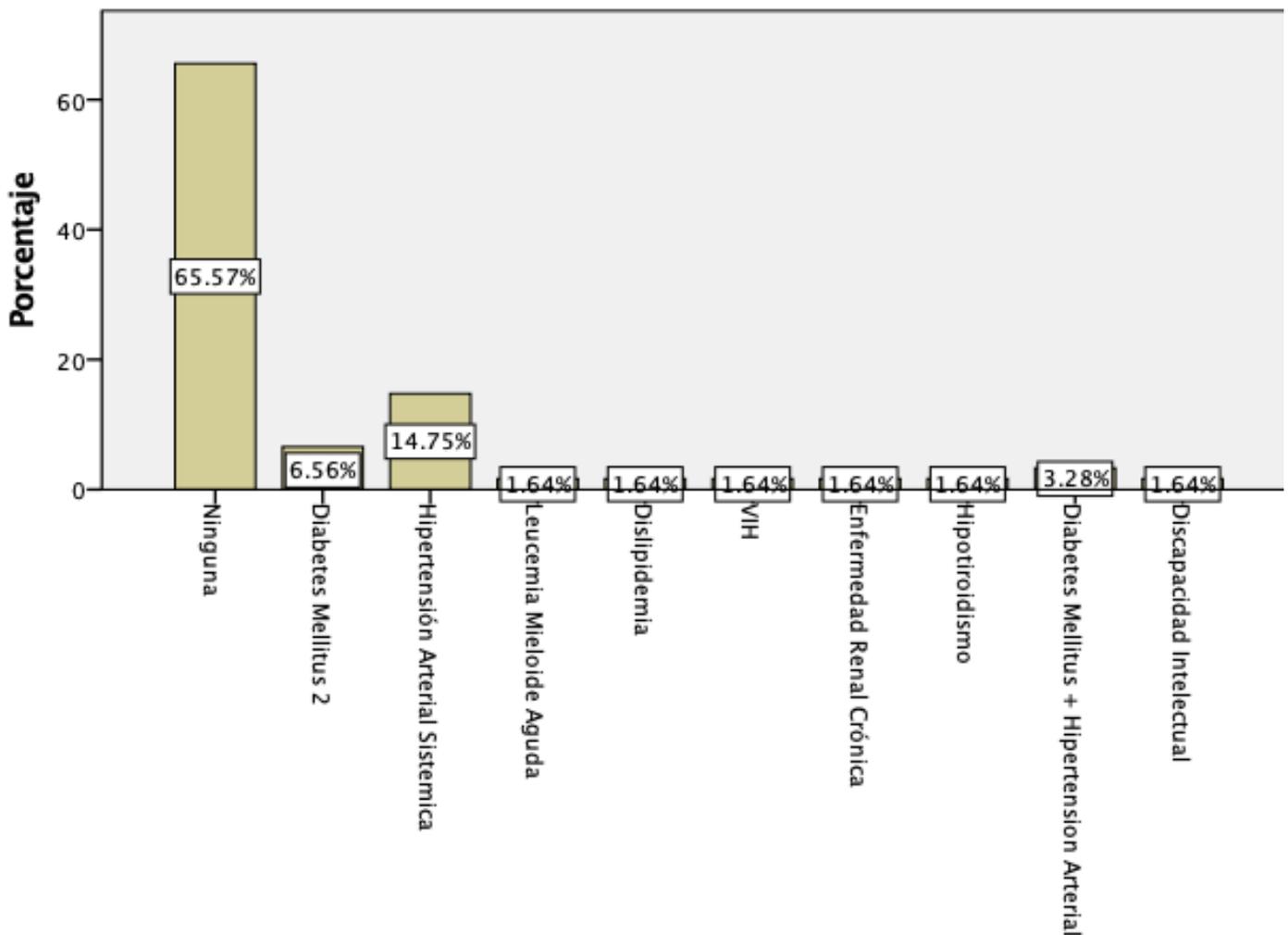
Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo dado que se trata de un estudio prospectivo que se realizó a partir del interrogatorio y obtención de información del paciente, su cuidador y el expediente clínico.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipéi sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

## Resultados

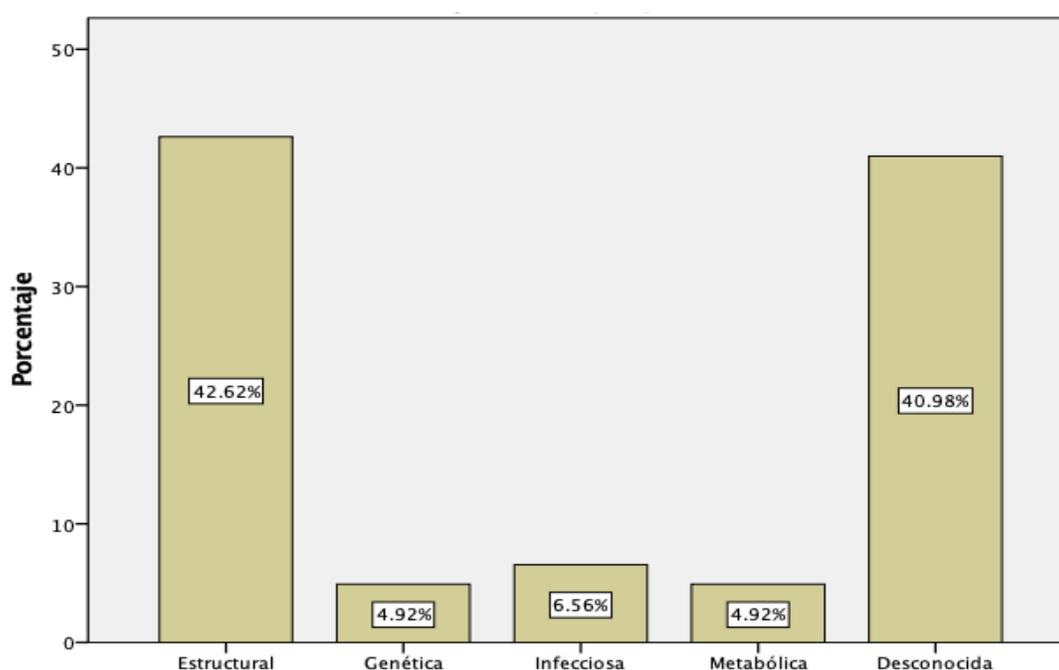
Se incluyeron un total de 61 pacientes de la consulta externa de neurología del hospital Dr. Miguel Silva (49% hombres). Durante el periodo de febrero a julio de 2022. De nuestra población (34.4%) presentaron comorbilidades con una distribución como se muestra en el **Gráfico 1**.



**Gráfico 1.** Distribución porcentual de comorbilidades en relación a pacientes con epilepsia.

Nuestra población presentó una edad media de  $36.8 \pm 14.9$  años. Con edad al diagnóstico promedio de  $19.1 \pm 17.2$  años y con un tiempo de evolución promedio de  $17.7 \pm 13.1$  años. Tiempo promedio del uso de antiepilépticos de  $6.3 \pm 7.7$  años.

En cuanto a la etiología de la epilepsia, se encontró una distribución de los casos analizados. Clasificados como Estructural, genética, infecciosa, metabólica y desconocida. Cuyos porcentajes se muestran en el **Gráfico 2**.



**Gráfico 2. Etiología de la epilepsia**

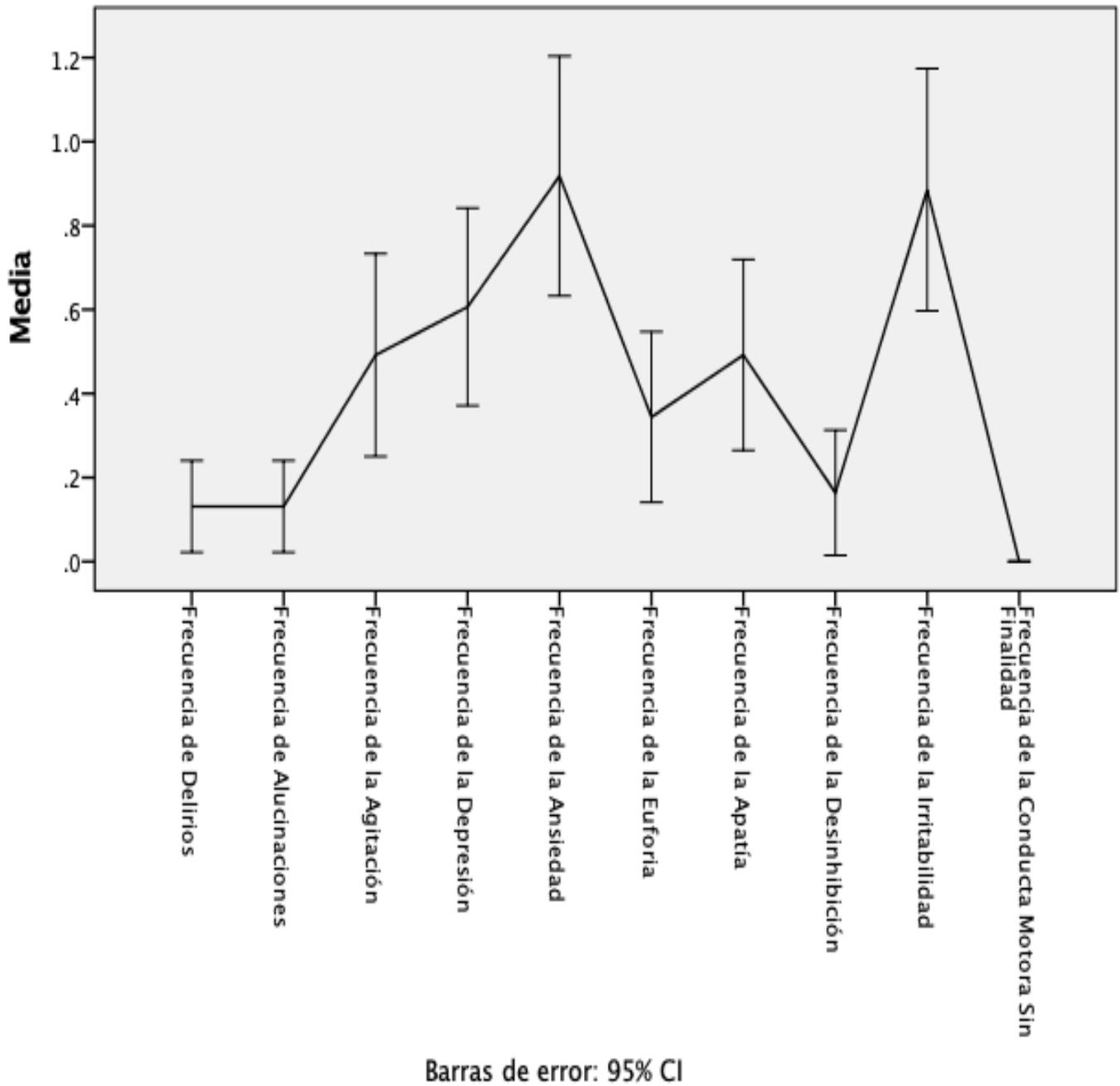
La clase de anticonvulsivante utilizados, enlistados en orden decreciente fueron: Derivados de ácidos grasos, 34 (55.7%); Carboxamidas, 12 (19.7%) y los Análogos de GABA, 8 (13.1%) (**Cuadro 2**). Con un tiempo con de uso de terapia con antiepilépticos, que mostró una mediana uso de 3 [0.2, 30] años.

	Frecuencia	Porcentaje
Carboxamida	12	19.7
Análogos de GABA	8	13.1
Triazindas	3	4.9
Derivados de ácidos grasos	34	55.7
Carboxamidas + Derivados de Ácidos Grasos	4	6.6
Total	61	100.0

**Cuadro 2. Clase de anticonvulsivantes utilizados y el tiempo de uso.**

### **Efectos adversos de los fármacos anticonvulsivantes**

La frecuencia e intensidad de los síntomas o diagnósticos neuropsiquiátricos, solo fueron referidos previo al consumo de anticonvulsivos en 5 (8.2%) de los pacientes. Todos los pacientes incluidos fueron evaluados mediante el inventario de Cummings, existiendo 10 síntomas evaluados. El síntoma más común fue la ansiedad, 31 (50.8%); irritabilidad, 27 (44.3%); depresión, 22 (36.1%); apatía 16 (26.2%) y agitación, 15 (24.6%). Por lo cual, se concluyó que la frecuencia de la incidencia de los síntomas, se encuentra enlistada en el Gráfico 3 y Cuadro 3.



**Gráfico 3:** Media de presentación de síntomas neuropsiquiátricos enlistados en el inventario de Cummings.

<b>Síntoma</b>	<b>Sin presencia de síntomas (%)</b>	<b>Incidencia de presentación de los síntomas por semana (%):</b>			
		<b>Menos de una vez</b>	<b>Al menos una vez</b>	<b>Varias veces</b>	<b>Todos los días</b>
<b>Ansiedad</b>	30 (49.2)	14 (23)	11 (18)	4 (6.6)	2 (3.3)
<b>Irritabilidad</b>	34 (55.7)	8 (13.1)	11 (18)	8 (13.1)	0
<b>Depresión</b>	39 (63.9)	10 (16.4)	9 (14.8)	3 (4.9)	0
<b>Apatía</b>	45 (73.8)	4 (6.6)	10 (16.4)	2 (3.3)	0
<b>Agitación</b>	46 (75.4)	4 (6.6)	7 (11.5)	4 (6.6)	0
<b>Euforia</b>	49 (80.3)	6 (9.8)	3 (4.9)	3 (4.9)	0
<b>Deshinbición</b>	54 (88.5)	6 (9.8)	0	0	1 (1.6)
<b>Delirios</b>	55 (90.2)	4 (6.6)	2 (3.3)	0	0
<b>Alucinaciones</b>	55 (90.2)	4 (6.6)	2 (3.3)	0	0

**Cuadro 3. Incidencia semanal de los síntomas**

A la autoevaluación de la severidad de cada síntoma. Los pacientes refirieron el grado de afección a su calidad de vida de forma leve, moderada y grave. Con lo que se enlistan las principales molestias y su gravedad. Se describen en el Cuadro 4.

<b>Síntoma</b>	<b>Sin presencia de síntomas (%)</b>	<b>Presentación y gravedad de los síntomas (%):</b>		
		<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>
<b>Ansiedad</b>	30 (49.2)	10 (16.4)	18 (29.5)	3 (4.9)
<b>Irritabilidad</b>	34 (55.7)	9 (14.8)	13 (21.3)	5 (8.2)
<b>Euforia</b>	49 (80.3)	5 (8.2)	4 (6.6)	3 (4.9)
<b>Deshinbición</b>	54 (88.5)	3 (4.9)	0	4 (6.6)
<b>Delirios</b>	55 (90.2)	4 (6.6)	2 (3.3)	0
<b>Alucinaciones</b>	55 (90.2)	3 (4.9)	3 (4.9)	

**Cuadro 4. Gravedad de los síntomas**

## Discusión:

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central caracterizada por generar convulsiones secundarias a descargas corticales anómalas. Con una prevalencia mundial estimada hasta en el 2% de la población, con similar distribución en edad y sexo en el mundo. Con una única distribución con mayor incidencia en países de ingreso medio y bajo.<sup>1,2, 51</sup> Como lo es nuestro país.

En nuestro estudio, la distribución poblacional en relación a sexo se mantiene igual que la reportada en otras publicaciones.<sup>2, 49, 50</sup> De igual forma, la edad de diagnóstico, tiempo de evolución y uso de fármacos es similar. Donde inclusive la edad de presentación en nuestra población también se mantiene con una mayor incidencia en la adolescencia y adultez joven, con alta prevalencia hasta la edad en la edad avanzada, al igual que lo reportado por Beghi.<sup>2</sup> y que se suele explicar por menor acceso a sistemas de salud, herramientas diagnósticas y de tratamiento.<sup>50</sup>

En esta enfermedad, se correlaciona a comorbilidades sistémicas-metabólicas y neuropsiquiátricas. Siendo las primeras, reportadas en una prevalencia variable. La hipertensión hasta un 34.2% y la diabetes mellitus tipo 2 hasta el 13%.<sup>51</sup> En nuestro estudio, se correspondieron a un 14.75% y un 6.56%, respectivamente. No se encontraron estudios que determinaran un único tipo de familia o que las enlistaran en relación a la población estudiada.

La etiología en nuestro estudio se corresponde con mayor número a estructural/metabólica en un 47.54%, desconocida en 40.98% y genética en 4.92%; con una causa residual por infección del SNC de otro 6.56%. A diferencia del metaanálisis de Kirsten, et al.<sup>3</sup> Donde se presentó una mayor incidencia de etiología desconocida, después estructural metabólica; y se concuerda con su estudio, en que la causa genética es la menor etiología en relación proporcional.

En la prevalencia de trastornos psiquiátricos previos, la ansiedad fue la más reportada en otras publicaciones, siendo hasta del 18.5% previo al diagnóstico.<sup>50</sup>

En nuestra población, solamente 9.84% habían referido síntomas neuropsiquiátricos antes de saber que padecían epilepsia.

El riesgo relativo para psicosis, depresión y ansiedad fue mayor antes del diagnóstico de epilepsia (HZ, 1.5-15.7) y después, (IRR, 2.2-10.9) e inclusive de la ideación suicida (IRR, 3.1-4.5) y después de 1 año del diagnóstico (IRR, 5.3).<sup>50</sup>

La importancia de la identificación de los trastornos subyacentes previos y durante el tratamiento, permitirían la adecuación del tratamiento farmacológico que paliara las comorbilidades presentadas por los pacientes, tales como ansiedad, depresión o psicosis.<sup>30</sup> Además, en relación a calidad de vida, se deben considerar los efectos secundarios de los fármacos para una correcta elección del mismo.<sup>29,30,31</sup> Para esto, se propone continuar con la evaluación utilizando El inventario neuropsiquiátrico de Cumming, The Neuropsychiatric Inventory, (NPI por sus siglas en inglés).<sup>39</sup>

Según Ottman, et cols.<sup>49</sup> la prevalencia de depresión del 36% y la de ansiedad un 22.4%. En nuestro estudio, la depresión se mantuvo en un porcentaje similar pero la ansiedad alcanzo una prevalencia mayor, siendo del 50.8% en nuestros pacientes estudiados. Otros estudios, Deleo Et.<sup>43</sup> Al, no encontraron diferencias en el uso de diferentes fármacos antiepilépticos. Cabe recalcar que las escalas utilizadas por ellos fueron se evaluaron con cuestionarios de irritabilidad en pacientes adultos con epilepsia (I-EPI), calidad de vida en pacientes con epilepsia (QOLIE-31), Inventario de depresión de Beck II (BDI-II) e Inventario de ansiedad rasgo-estado Y-1 e Y-2 (STAI).

En relación a calidad de vida y severidad de los síntomas. Rocamora, et al.<sup>45</sup> Los pacientes presentaban depresión en un 38.8% según el BDI-II y el 46.9% según HADS; en relación a ansiedad, el 63.3% presentaban niveles patológicos de ansiedad siguiendo el BDI-II y el 44.9% según HADS. Con lo que el uso de anticonvulsivos redujo la calidad de vida en el 57.1% de los pacientes. Y que mejoró con el uso de lacosamida, como tratamiento coadyuvante de la enfermedad. O en su defecto, como complemento para control de crisis convulsivas.<sup>46</sup> Y esto a su vez reducir la muerte súbita relacionada a epilepsia, estado epiléptico, suicidio o autolesión no intencionada.<sup>2</sup>

Es por estos motivos enlistados, donde se caracteriza nuestro país, por un bajo-mediano nivel de ingresos y con alta prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial. La propuesta de realizar estudio de tamizaje neuropsiquiátrico en pacientes

que tienen una crisis epiléptica de novo o bien, de reciente diagnóstico. Esto permitiría la identificación de un mayor número de trastornos psiquiátricos para compararlos con la estadística mundial. Una vez establecidos los síntomas preexistentes y la reevaluación posterior al inicio del tratamiento. Conllevaría a una prescripción más individualizada que aumentara el apego al tratamiento, posible mejoría en calidad de vida y disminución de la mortalidad relacionada a la epilepsia.

## **Conclusiones**

La consideración de la relación del padecimiento neuropsiquiátrico debe ser tomado en cuenta durante la evaluación inicial y subsecuente del paciente con epilepsia y el uso de fármacos anticonvulsivos ya que estos padecimientos requieren de detección temprana, selección individualizada de fármaco antiepiléptico y seguimiento de efectos secundarios e impacto en calidad de vida. A su vez, determinar uso adecuado de número de fármacos anticonvulsivos en base a estos mismos efectos y no solo a su eficacia contra crisis convulsivas.

## Referencias bibliográficas:

1. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-133. doi:10.1016/B978-0-444-52898-8.00006-9
2. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185-191.
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509
4. Pohlmann-Eden B, Aldenkamp A, Baker GA, et al. The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy - Current knowledge and understanding. *Epilepsy Behav*. 2015;51:199-209. doi:10.1016/j.yebeh.2015.07.005
5. Korczyn AD, Schachter SC, Brodie MJ, et al. Epilepsy, cognition, and neuropsychiatry (Epilepsy, Brain, and Mind, part 2). *Epilepsy Behav*. 2013;28(2):283-302. doi:10.1016/j.yebeh.2013.03.012
6. Mula M. Neuropsychiatric symptoms in epilepsy: an overview. *ACNR*. 2015;15(5):6-8.
7. Berg A, Berkovic S, Brodie M. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005– 2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685.
8. Fisher R, van Emde Boas W, Blume W. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-472.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
10. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(4):837-847.
11. Burneo J, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy*

- Res. 2005;66(1-3):63-74.
12. ILAE Commission Report. The Epidemiology of the Epilepsies: Future Directions. *Epilepsia*. 1997;38(5):614-618.
  13. Carpio A, Hauser W. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(4):319-326.
  14. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73-79.
  15. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):48.
  16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
  17. Beghi E, Sander JW. The ILAE classification of seizures and epilepsies: implications for the clinic. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(3):179-183.
  18. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):243-253.
  19. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav*. 2018;78:57-61.
  20. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(8):1811-1824.
  21. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-898.
  22. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Contin (Minneap Minn)*. 2019;25(2):508-536.
  23. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Contin (Minneap Minn)*. 2016;22(1):132-156.
  24. Božina N, Šušak Sporiš I, Božina T, Klarica-Domjanović I, Tvrdeić A, Sporiš D. Pharmacogenetics and the treatment of epilepsy: what do we know? *Pharmacogenomics*. 2019;20(15):1093-1101.
  25. Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*. 1995;4(4):267-271.
  26. Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, Striano P, Verrotti A. Pharmacokinetics

- and Drug Interaction of Antiepileptic Drugs in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2018;20(5):429-453.
27. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res*. 2017;42(7):1873-1888.
  28. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*. 2016;31(2):121-129.
  29. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59-70.
  30. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017;39(6):464-469.
  31. de Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behav*. 2018;88:54-60.
  32. Germán EB. *Historia de Los Síntomas de Los Trastornos Mentales: La Psicopatología Descriptiva Desde El Siglo XIX*. Fondo de Cultura Económica; 2013.
  33. Katschnig H, Freeman H. *Calidad de Vida En Los Trastornos Mentales*. España: Elsevier; 2000.
  34. Radue R, Walaszek A, Asthana S. Neuropsychiatric symptoms in dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:437-454.
  35. Gallagher D, Fischer CE, Iaconi A. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):161-169.
  36. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(12):117.
  37. Balestrino R, Martínez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;373:173-178.
  38. Cummings J. *The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications*.

- J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020;33(2):73-84.
39. Cummings J, Ritter A, Rothenberg K. Advances in Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Diseases. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):79.
  40. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997;48(5):S10-S16.
  41. Bedetti C, Romoli M, Maschio M, et al. Neuropsychiatric adverse events of antiepileptic drugs in brain tumour-related epilepsy: an Italian multicentre prospective observational study. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1283-1289.
  42. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav.* 2017;71(A):73-78.
  43. Deleo F, Quintas R, Turner K, et al. The impact of perampanel treatment on quality of life and psychiatric symptoms in patients with drug-resistant focal epilepsy: An observational study in Italy. *Epilepsy Behav.* 2019;99:106391.
  44. Moraes JS, Hepworth G, Ignatiadis S, et al. Improved irritability, mood, and quality of life following introduction of perampanel as late adjunctive treatment for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;104(A):106883.
  45. Rocamora R, Ley M, Molins A, et al. Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsy Behav.* 2018;79:87-92.
  46. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, et al. Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacosamide as add-on therapy: A prospective explorative study with a historical control group. *Epilepsy Behav.* 2017;73:83-89.
  47. Zack MM, Kobau R. National and State Estimates of the Numbers of Adults and Children with Active Epilepsy - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(31):821-825. doi:10.15585/mmwr.mm6631a1
  48. Valdes Galvan R, Gonzalez Calderon G, Castro Martinez E. Epidemiología del descontrol de la epilepsia en un servicio de urgencias neurológicas. *Rev Neurol.* 2019;68:321-325.

49. Ottman, R.; Lipton, R. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey *Epilepsia*, 52(2):308–315, 2011
50. Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., et. Al, Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology*. (2012). 72(2), 184–191.
51. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010 Apr;88(4):260–6.
52. Keezer, M. Sisodiya, S. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016, Jan,15(1):106-15.
53. Beghi. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;(54):185–191

## Anexos

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**“Síntomas neuropsiquiátricos asociados al uso de antiepilépticos en pacientes adultos de la consulta externa de neurología del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”**

**Iniciales:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** ( ) M ( ) F  
**No. exped:** \_\_\_\_\_

<p><b>Comorbilidades</b></p> <p>( ) Diabetes gestacional</p> <p>( ) Hipertensión crónica</p> <p>( ) Enfermedad autoinmune</p> <p>( ) Otra</p> <p><b>Tiempo de evolución de la epilepsia</b></p> <p>_____ meses/años</p> <p><b>Edad al diagnóstico de la epilepsia</b></p> <p>_____ años</p>	<p><b>Etiología de la epilepsia</b></p> <p>( ) Estructural</p> <p>( ) Genética</p> <p>( ) Infecciosa</p> <p>( ) Metabólica</p> <p>( ) Inmune</p> <p>( ) Desconocida</p> <p><b>Clase de anticonvulsivante</b></p> <p>( ) Carboxamidas</p> <p>( ) Análogos del GABA</p> <p>( ) Triazinas</p> <p>( ) Benzodiazepinas</p> <p>( ) Barbitúricos</p> <p>( ) Bromuros</p> <p>( ) Derivados de ácidos grasos</p> <p><b>Tiempo de uso de anticonvulsivantes</b></p> <p>_____ meses</p>	<p><b>Historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas</b></p> <p>( ) Si</p> <p>( ) No</p> <p><b>Síntomas neuropsiquiátricos y severidad</b></p> <p>( ) No <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p> <p>( ) Delirios <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p> <p>( ) Alucinaciones <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p> <p>( ) Agitación <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p> <p>( ) Depresión <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p> <p>( ) Ansiedad <span style="float: right;">L M</span></p> <p>S</p>
---	--	--

		( ) Euforia	L M
		S	
		( ) Apatía	L M
		S	
		( ) Desinhibición	L M
		S	
		( ) Irritabilidad	L M
		S	
			L=Leve
			M=Moderado
			S=Severo

## ANEXO 2.-

### INVENTARIO NEUROPSIQUIÁTRICO DE CUMMINGS- NPI

#### Trastornos neuropsiquiátricos: multiplicar frecuencia por gravedad

(Máxima puntuación: 120)

Trastorno	No Valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x Gravedad)
Puntuación total				
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	

**Frecuencia:** 0=Ausente; 1=Ocasionalmente (menos de una vez por semana); 2= A menudo (alrededor de una vez por semana); 3=Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario); 4=Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

**Gravedad:** 1=Leve (provoca poca molestia); 2=Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador); 3= Grave (muy molesto para el paciente y difícil de redirigir)

### **ANEXO 3.-**

---

Secretaría de Salud - Hospital General "Dr. Miguel Silva". Morelia, Michoacán

#### Carta de consentimiento informado

Yo \_\_\_\_\_ reconozco y acepto que me fue proporcionada información detallada y precisa sobre el presente estudio de investigación con título ""Síntomas neuropsiquiátricos asociados al uso de antiepilépticos en pacientes adultos de la consulta externa de neurología del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán, a cargo del Dr. Esteban Solís Viveros Médico Residente del tercer año de la especialidad en Medicina Interna.

En esta investigación se está probando la existencia de correlación entre los medicamentos antiepilépticos y los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con epilepsia que son atendidos en la consulta externa de nuestro hospital

Se estima que hay alrededor de 3 millones de adultos con epilepsia en tan solo en Estados Unidos. En México su prevalencia se estima en 1-2%. Por lo que, esta condición representa un problema de salud pública que debe abordarse y estudiarse para encontrar estrategias que ayuden a mejorar la salud de estos pacientes.

La realización de este estudio ayudará a saber qué tan frecuentes son los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes adultos con epilepsia que se encuentren o no en tratamiento anticonvulsivante. Con ello podremos identificar anomalías neuropsiquiátricas que sean comunes y ameriten tamizaje y manejo durante las consultas de seguimiento en el servicio de neurología, además de que se podrán generar nuevas investigaciones a partir de los resultados de este estudio.

En este estudio pueden participar adultos con diagnóstico de epilepsia, de cualquier etiología y cualquier tipo de epilepsia de Sexo indistinto, que se encuentren en seguimiento por la consulta externa de neurología y cuyo familiar acepte participar en el estudio

No pueden participar

- ⇒ Pacientes cuyos familiares no acepten participar.
- ⇒ O cuyo familiar acompañante no sea el cuidador principal.
- ⇒ Pacientes cuyos familiares sean incapaces de responder el cuestionario por no saber leer o escribir o tener limitaciones intelectuales detectadas al momento de la entrevista.

Serán eliminados del estudio:

⇒ Casos de pacientes que no tengan la información clínica requerida completa al final del estudio.

Para conocer mi posible participación en esta investigación mediante interrogatorio directo serán obtenidos datos sobre mi historial médico y personal, se realizará además una revisión de su historial médico en el archivo del hospital.

Si reúno los requisitos para participar en este proyecto, comprendo que seré sometido a un cuestionario exhaustivo sobre mi persona o paciente que evaluará la presencia de síntomas neuropsiquiátricos como lo son: Delirios, Alucinaciones, Agitación, Depresión, Ansiedad, Euforia, Apatía, Desinhibición, Irritabilidad, Conducta motora aberrante.

No recibiré una compensación económica por participar en este estudio, ya que comprendo que el investigador principal y los investigadores asociados no cuenta con un presupuesto destinado para el reclutamiento de participantes ni para la aplicación de las técnicas diagnósticas, ya que el material necesario que no sea propiedad del hospital participante será costado por el investigador principal.

La duración de mi participación será únicamente el día de mi consulta al servicio de neurología, por lo que no representará para mí un gasto extra en transporte ni estancia en la ciudad, en caso de ser foráneo, durante mi participación. La participación en el presente estudio no representa riesgos o posibles complicaciones asociadas a su condición basal de salud.

Si no estoy de acuerdo en participar, no se me será negada la atención médica posterior y no tendrá implicaciones sobre mis futuras consultas u hospitalizaciones dentro del hospital y el servicio de neurología.

Por tanto, me siento en libertad de declarar lo siguiente:

1. Se me informó que mi expediente clínico será recabado con la finalidad de obtención de datos demográficos y clínicos, los cuales serán debidamente utilizados respetando mi confidencialidad y sin otra finalidad más que la contribución a la investigación médica.

2. Entiendo que serán interpretados y analizados los resultados obtenidos del expediente clínico y el cuestionario que se me realizara, para su utilización en este protocolo de investigación.

3. Se me explicó en lenguaje claro y comprensible las implicaciones y características de cada una de las maniobras a realizar y comprendo el riesgo que estas conllevan.

4. Acepto que mis datos serán compartidos con el investigador principal y a la vez con el equipo médico que conforma la presente investigación, así como con el lector interesado en la publicación de resultados y comprendo que mi nombre será sustituido por un número de identificación y no será divulgado.

Para conocer mi posible participación en esta investigación, mediante interrogatorio directo serán obtenidos datos sobre mi historial médico y personal, se realizará además una revisión de su historial médico en el archivo del hospital.

1. Comprendo que yo, mis familiares o representante legal tendrán el derecho de retirar en cualquier tiempo el consentimiento para dejar de participar en la investigación en el momento que lo solicite.

He leído o me ha sido leída la información proporcionada en el presente documento. He tenido la oportunidad de preguntar mis dudas respecto a la investigación a la cual fui invitado a participar y se me han contestado satisfactoriamente.

En caso de analfabetismo, un testigo seleccionado por el paciente participante, sin conexión con el equipo de investigación, que sepa leer y escribir leerá el presente documento para el paciente. La persona analfabeta, incluirá su huella digital.

Para obtener más información o aclarar dudas sobre este proyecto puede comunicarse las 24 horas con el investigador principal, identificado como Esteban Solís Viveros quien es residente de tercer año de la especialidad de medicina interna en con cedula profesional número 12169986 y número de teléfono (443)220 7036, quien labora en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán. También podrá comunicarse con la Dra. Claudia Agustina Ramos Olmos, presidenta del Comité de ética en Investigación  
Cel.4431720282

Por lo anterior tomo la decisión libre, consciente e informado(a), aceptando participar en el estudio mencionado y que los resultados obtenidos puedan ser publicados.

Firmo este consentimiento por mi voluntad, en presencia de dos testigos y sin haber estado bajo ningún tipo de presión.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del representante  
tutor o cuidador del paciente

Morelia, Michoacán a \_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del año 20\_\_\_\_