

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVIDENCIA PSICOPATOLÓGICA DE PSICOSIS EN EPILEPSIA:  
ANÁLISIS DE UN CASO.

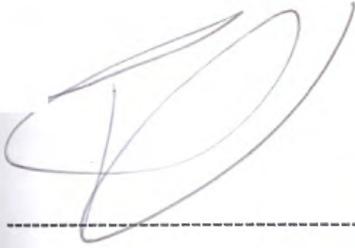
Trabajo de investigación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el título de Médico Especialista en Psiquiatría.

Candidato: Luis Diego Rojas Valverde

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. Costa Rica

2016

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en  
Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar por el grado y título de Especialidades en  
Psiquiatría



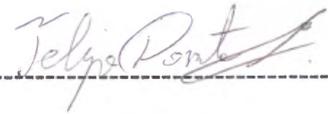
Dr. Roberto Chavarría Bolaños  
Director de Tesis  
Psiquiatría



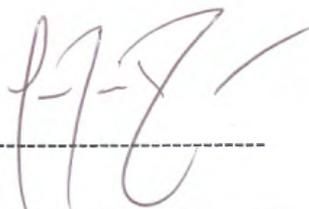
Dra. Carolina Montoya Brenes  
Directora del Posgrado en



Dra. Carla Subirós Castresana-Islas  
Asesor de tesis



Dr. Felipe Donato Acuña  
Asesor de tesis



Dr. Luis Diego Rojas Valverde  
Candidato

## Dedicatoria

A mi madre y padre, por su guía y consejo abnegado, Cris has sido la mejor compañera, amiga y cómplice, Paula mi hija la mayor satisfacción y enseñanza de mi vida es compartir mi tiempo contigo, Daniel por sembrar la semilla de la investigación en mí, Rodri por abonar calma y paciencia a la ecuación, abuelita gracias por la calidez y el cuidado.

## Agradecimientos

Quisiera agradecer a todos aquellos que formaron parte de mi proceso formativo en especial a los mentores: Dr. Eduardo Chavarría, Dra Carla Subirós, Dr. Oscar Barquero, Dra. Ivannia Salas, Dra. Carolina Montoya, Dra. Gloria Salazar, Dr. Rodolfo Salazar, Dr.

Oscar Mendez, Dr. Lopez, Dra. Silvina Riondet y Dr. Saenz.

A mi familia y a los pacientes que son el pilar fundamental.

# Índice

Dedicatoria	i
Agradecimientos	ii
Índice	iii
Resumen	vi
Lista de abreviaturas	vii
Introducción	1
Justificación	4
Planteamiento del problema	6
Objetivos	7
Metodología	8
Antecedentes	10
1. Antecedentes internacionales	10
2. Antecedentes nacionales y locales	16
Resultados	17
1. Reporte de caso	17
1.1 Ficha de identificación	17
1.2 Antecedentes patológicos personales	17
1.3 Antecedentes personales no patológicos	18
1.4 Antecedentes personales quirúrgicos	18
1.5 Antecedentes gineco-obtetricos	18
1.6 Antecedentes patológicos familiares	18
1.7 Antecedentes perinatales y del desarrollo	19
1.8 Motivo de consulta	19
1.9 Evolución del internamiento	20
1.10 Estudios de gabinete realizados	22
1.11 Evolución del caso durante la consulta externa psiquiátrica	23

1.12	Evolución del caso en consulta externa neurológica	24
2.	Revisión bibliográfica	25
2.1	Diagnóstico y definición	25
2.1.1	Esquizofrenia/psicosis	25
2.1.2	Epilepsia	28
2.1.2.1	Clasificación	28
2.1.2.2	Epilepsia generalizada	29
2.1.2.3	Epilepsia focal (epilepsia temporal mesial)	29
2.2	Psicosis en epilepsia	32
2.2.1	Generalidades	32
2.2.2	Epilepsia y esquizofrenia	33
2.3	Clasificación de la psicosis epiléptica	35
2.3.1	Psicosis posictal	37
2.3.2	Psicosis interictal	46
2.3.3	Psicosis ictal	50
2.3.4	Fenómeno de normalización forzada	51
2.3.5	Psicosis relacionada al tratamiento anticonvulsivante	54
2.3.6	Psicosis postquirúrgica en epilepsia	56
2.3.7	Psicosis epiléptica y suicidio	57
2.4	Mecanismos psicopatológicos de la psicosis en epilepsia	58
2.4.1	Generalidades cerebrales (neuroanatomía estructural)	58
2.4.2	Neurotransmisores/receptores implicados	60
2.4.3	Neuroanatomía funcional	63
2.4.4	Mecanismo fisiopatológico	67
2.4.5	Genética implicada	76
2.5	Estudios de neuroimágenes y electrofisiológicos	78
2.5.1	Resonancia magnética nuclear	78
2.5.2	Electroencefalograma	79
2.5.3	Tomografía computarizada de emisión de positrones	80
2.6	Farmacología de la psicosis epiléptica	81

2.6.1 Generalidades	81
2.6.2 Terapia electroconvulsiva	82
2.6.3 Neurolépticos	82
2.6.4 Anticonvulsivantes	83
2.6.5 Farmacología clínica	85
2.6.6 Prospectos farmacológicos	90
3. Análisis integrativo	92
3.1 Introducción al análisis / Aspectos relevantes del caso	92
3.2 Sobre el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada	93
3.3 Descripción de aspectos farmacológicos	95
3.4 Descripción y análisis de hallazgos en neuroimágenes	96
3.5 Aspectos relevantes de sintomatología/ diagnóstico diferencial.	97
3.6 Curso, pronóstico y factores de riesgo asociados	98
3.7 Aspectos psicopatológicos	99
4. Recomendaciones	102
Conclusiones	104
Referencias	108

## **Resumen**

### **Antecedentes**

La epilepsia ha mostrado relación bidireccional con trastornos psiquiátricos, particularmente, con trastornos afectivos y psicóticos.

Se ha establecido que la psicosis puede aparecer durante la actividad convulsiva, inmediatamente después, entre crisis, en ausencia de actividad convulsiva e inclusive, se describen casos de psicosis secundaria a tratamiento farmacológico. La alta prevalencia de psicosis en pacientes epilépticos hace necesario examinar cuáles son los mecanismos involucrados en cada una de las presentaciones clínicas de la psicosis, esto con el fin de dar un manejo oportuno y preciso de forma interdisciplinaria. A nivel nacional no existe una investigación que esté orientada a este tema.

### **Objetivo**

Investigar la fenomenología, epidemiología y neurobiología del fenómeno psicótico en la enfermedad epiléptica.

### **Metodología**

Este es un estudio retrospectivo descriptivo. Se hace un reporte de caso mediante la revisión del expediente de salud y una revisión de la bibliografía disponible sobre psicosis asociada a epilepsia. Se buscó en las bases de datos Tripdatabase, NCBI y en repositorio de tesis de la biblioteca del Hospital Nacional Psiquiátrico.

### **Resultados**

La sintomatología psicótica en el contexto de un paciente epiléptico tiene un mecanismo fisiopatológico multicausal. En el caso clínico descrito se cumplen criterios para el llamado Fenómeno de Normalización Forzada, esto según los criterios propuestos por Krishnamoorthy y Trimble en el año 1999, pues en los manuales diagnósticos modernos no existe una categorización específica para psicosis en epilepsia. El caso ilustró la clínica, el curso y los mecanismos patogénicos de psicosis en el contexto de la enfermedad epiléptica, particularmente secundaria a normalización de la actividad epileptogénica cerebral. Los síntomas cedieron con la instauración de terapia neuroléptica, no hubo efectos secundarios significativos. La paciente regresó a su funcionamiento basal.

### **Conclusiones**

La paciente conocida con epilepsia del lóbulo temporal, refractaria al tratamiento que presentó sintomatología psicótica que cumplía criterios para el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada, descartándose otras causas. Tuvo buena respuesta al tratamiento antipsicótico con Risperidona, recuperando su funcionamiento basal.

## **Lista de abreviaturas**

APA Asociación Americana de Psiquiatría

BID Dos veces al día

CCSS Caja Costarricense del Seguro Social

CIE-10 Clasificación internacional de enfermedades, décima edición

DSM V Manual de Diagnóstico y estadística de Trastornos Mentales

EEG Electroencefalograma

HNP Hospital Nacional Psiquiátrico

HS Horas sueño

HSJD Hospital San Juan de Dios

IM Intramuscular

NCBI National Center for Biotechnology Information

PANSS Positive and Negative Syndrome Scale

PET Tomografía de Emisión de Positrones

RMN Resonancia Magnética Nuclear

TAC Tomografía Axial Computarizada

US ultrasonido

VO Vía Oral



## **Introducción**

La asociación entre trastornos psiquiátricos y neurológicos ha sido campo de debate e investigación de larga data, la epilepsia suele ser un trastorno crónico que puede generar un deterioro en las personas que lo padecen. Aparte de la estigmatización que los acompaña, también se sabe que pueden tener cambios estructurales y funcionales a nivel cerebral, algo similar sucede con los estados psicóticos, en especial, cuando cronifican, pues van deteriorando a la persona de manera global, compromete su estado emocional, conducta, funcionamiento social y cognitivo, osea, va en detrimento de su salud.

En la actualidad, se habla de determinantes de la salud mental, entendidos como: biológicos, ambientales, socio-culturales y los referentes a servicios de salud. A nivel biológico existe una alta prevalencia de trastornos psiquiátrico en la población epiléptica, esto viene a sumar mayor morbimortalidad a esta población. La epilepsia ha mostrado relación bidireccional con trastornos psiquiátricos, particularmente, con trastornos afectivos y psicóticos como la esquizofrenia. Recientes datos obtenidos de estudios epidemiológicos reafirman esta observación que se ha hecho desde siglos atrás, donde una vez que se presenta un primer episodio psicótico existe un riesgo aumentado de presentar epilepsia.

Cuando se analiza el riesgo en los tres años previos al diagnóstico y viceversa, los pacientes epilépticos tienen mayor riesgo de presentar psicosis que la población general. Entonces, las personas con epilepsia tienen mayor vulnerabilidad para padecimientos mentales con todas las consecuencias biopsicosociales que esto implica. Los síntomas

psiquiátricos en esta población pueden pasar subdiagnosticados debido a que se adjudican a la propia enfermedad epiléptica, esto a pesar de que la sintomatología comorbida no se diferencia de la que se puede presentar en otras poblaciones no epilépticas. Cuando esto sucede, el manejo, de ahí en adelante, va a ser subóptimo para estas personas. Por otro lado, es sabido que alteraciones conductuales y de pensamiento suceden en el proceso ictal y corresponden a fenómenos de auras o de actividad eléctrica no convulsiva.

La identificación de sintomatología psicótica en el contexto de epilepsia se realiza desde hace más de dos siglos, desde las primeras descripciones, tradicionalmente se plantea una distinción basada en la relación temporal que existe entre: la aparición de dichos síntomas con la calidad y cantidad de actividad eléctrica, ya sea convulsiva o no. En los últimos años se propone una valoración mutiaxial para estos pacientes, empezando por las características de la epilepsia, tomando en cuenta: el tipo y foco epiléptico, las características de la psicosis refiriéndose al tipo y curso clínico, la relación temporal de la crisis y los cambios en el electroencefalograma durante la clínica psicótica; factores precipitantes como cambios en esquemas farmacológicos, historia de organicidad como lesiones cerebrales previas o concomitantes. Para lograr esta valoración integral es necesario tener claridad y fundamentación teórica acerca del proceso psicótico en la epilepsia, lo cual me propongo con este trabajo, conocer más sobre la fisiopatología de fondo.

Actualmente se cuenta con elementos tecnológicos que ayudan a identificar lesiones cerebrales pequeñas, actividad eléctrica de regiones cerebrales profundas, aun en ausencia de manifestaciones clínicas francas. Se ha establecido que la psicosis puede aparecer durante la actividad convulsiva, inmediatamente después, entre crisis, en ausencia de

actividad convulsiva e inclusive, se describen casos de psicosis secundaria a tratamiento farmacológico.

A pesar de que a través de los años se ha identificado una aparente asociación entre la clínica epiléptica y la psicótica, no se han estandarizado pautas de manejo con respecto a este fenómeno clínico, por esta razón, es de suma importancia conocer más acerca de este tópico debido a que unas adecuadas diferenciaciones de estos estados psicóticos tienen utilidad con respecto al pronóstico. Por ejemplo, las psicosis interictales también se denominan psicosis crónicas, pues en apariencia, tienden a ser recurrentes independientemente del control epiléptico. También, a nivel de tratamiento sería de suma importancia establecer dicha diferenciación, esto por cuanto en la actualidad existe evidencia de que si bien es cierto las psicosis asociadas al fenómeno ictal suelen resolver completamente con la estabilización de la actividad eléctrica epileptogénica, algunas tienden a evolucionar a psicosis interictales, cronificándose con todo los cambios electrofisiológicos y bioquímicos que acompañan a este proceso, finalmente hay un impacto en la calidad de vida del paciente que podría llevarlo a un aumento en la disfunción e inclusive, una futura discapacidad. Todo esto representa una dificultad no solo a nivel individual de cada paciente, sino de la familia y finalmente, del sistema de salud, sobretodo, en un sistema de fundamento social como el de nuestro país.

Una forma de entender mejor el proceso psicótico ya sea en el contexto o no de enfermedad epiléptica, es mediante el estudio de la actividad de glutamato y sus hallazgos en la esquizofrenia y la psicosis, así como en la misma epilepsia, por lo que también se hace necesario indagar en el proceso psicopatológico de fondo que sirve como sustrato para la aparición de psicosis, desde el paradigma neurobioquímico y de expresión génica.

Mediante este entendimiento se puede determinar cuales acciones pueden prevenir la aparición de psicosis, cuál es la razón de que en un paciente específico aparezca la psicosis, cuál es la mejor forma de resolver la sintomatología y cual es la expectativa y el pronóstico en cada caso particular.

## **Justificación**

El interés de este tema de investigación nace luego de conocer el caso de una paciente con antecedente de epilepsia del lóbulo temporal quien, durante un cambio en el esquema farmacológico anticonvulsivante, inicia con sintomatología psicótica que resolvió con la administración de medicación antipsicótica.

La alta prevalencia de psicosis en pacientes epilépticos hace necesario examinar cuáles son los mecanismos involucrados en cada una de las presentaciones clínicas de la psicosis, esto con el fin de dar un manejo oportuno y preciso; de manera que se evita la anoxia neuronal y disminuye el deterioro irreversible. Para poder comprender mejor cuál es el mecanismo psicopatológico subyacente a la psicosis en el contexto de la enfermedad epiléptica y de esa manera lograr un mejor abordaje, es necesaria una revisión de la evidencia actual.

Hoy en día no existe en los manuales diagnósticos una entidad nosológica que abarque la totalidad de los casos de psicosis en el contexto epiléptico, de manera que puede existir un subregistro de dichos fenómenos y es difícil realizar investigación al respecto pues no existe estándares que definan y caractericen la psicosis en epilepsia, tampoco existe, a diferencia de otras entidades nosológicas bien definidas, protocolos de actuación e intervención tanto a nivel psicosocial como farmacológico.

Mediante este trabajo se pretende recopilar fundamentación teórica para aclarar conceptos acerca del fenómeno psicótico en epilepsia, con una identificación oportuna y un adecuado manejo que disminuya el efecto deletéreo que conlleva la psicosis tanto a nivel

biomolecular como funcional y en la vida diaria de los pacientes; lo cual, finalmente, los ayudaría a una mejor inserción social y una mayor calidad de vida para ellos.

## **Planteamiento del problema**

La interrogante a estudiar es: ¿Cuál es la fenomenología, epidemiología y neurobiología que presentó una paciente epiléptica del HSJD en el año 2016, para realizar el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Investigar la fenomenología, epidemiología y neurobiología del fenómeno psicótico en la enfermedad epiléptica.

### **Objetivos específicos**

1. Distinguir entre las diferentes formas de presentación clínica de los síntomas psicóticos en el contexto del paciente con epilepsia.
2. Identificar mecanismos patogénicos propuestos para la psicosis relacionada con la enfermedad epiléptica
3. Describir las diferentes opciones terapéuticas existentes en la actualidad para episodios psicóticos asociados a epilepsia

## **Metodología**

Este es un estudio retrospectivo descriptivo, que consiste de dos secciones:

- 1- Un reporte de caso, se compiló la información disponible dentro del expediente de salud de la paciente y se contactó con el psiquiatra tratante durante el internamiento en cuestión.
- 2- Una revisión bibliográfica integradora, sobre la psicosis asociada a la epilepsia.

## **Criterios de búsqueda**

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en las bases de datos Tripdatabase, NCBI (Pubmed) y en el repositorio de tesis de la biblioteca del Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP), con la entrada “psychosis and/in epilepsy”, “treatment of psychosis in epilepsy” se encontraron 2587 entradas, de las cuales 208 eran específicas de psicosis en epilepsia, se escogieron 90 según los siguientes criterios de inclusión: que abarque la variabilidad clínica de los cuadros psicóticos en epilepsia, que contenga alguna propuesta acerca de los mecanismos patogénicos y/o tratamiento para la psicosis en el contexto de pacientes epilépticos. Los criterios de exclusión fueron: que trataran únicamente de epilepsia o de psicosis de forma aislada, no hubo exclusión con respecto al año de publicación debido a la poca cantidad de estudios clínicos existentes.

La última búsqueda fue realizada el día 30 de noviembre 2016.

Según la estrategia “PICO” para la pregunta de investigación, se obtiene:

Población: se trata de un reporte de caso, por lo que la población está representada por una única paciente diagnosticada con psicosis secundaria al fenómeno de normalización forzada.

Intervención: al ser un estudio descriptivo no existe una intervención directa con la paciente en cuestión, sino una revisión bibliográfica basada en el diagnóstico de la usuaria.

Control: no existe comparación con otros estudios pues se realiza bajo la modalidad descriptiva.

Resultados obtenidos: ver apartado correspondiente.

### **Revisión del expediente clínico**

Se realizó una revisión del expediente de salud de la paciente en el archivo del HSJD de la Caja costarricense del Seguro Social (CCSS), también se revisó el mismo durante el internamiento, en los momentos en que mi persona y el psiquiatra tratante realizamos la valoración psiquiátrica a solicitud de equipo tratante mediante una interconsulta. Para recopilar la información se mantuvo la privacidad en todo momento, la información fue registrada en mi computadora personal la cual está encriptada con un código al cual únicamente yo tengo acceso, después de elaborar este documento se procedió a eliminar dicha información. Los datos anotados que eran ilegibles fueron omitidos.

## **Antecedentes**

### **1. Antecedentes internacionales**

Desde los inicios de la humanidad se ha asociado la enfermedad epiléptica con alteraciones mentales, éstas en un inicio, se adjudicaban a posesiones demoniacas y otras explicaciones fantásticas o religiosas. Desde el siglo XX se empezó a observar que las convulsiones de alguna manera ayudaban a disminuir los síntomas de la esquizofrenia, fue así como se empezó a utilizar el Cardiazol, como insulínico e inclusive el pez torpedo como inductores de convulsiones, hasta que dos italianos Cerletti y Bini iniciaron con la propuesta de utilizar corriente eléctrica en lugar de estos otros métodos antes descritos llegando a nacer la terapia electro convulsiva para esquizofrenia, psicosis, y trastornos afectivos (Green et al., 2016). Varias descripciones que relacionaban la epilepsia con síntomas psiquiátricos empezaron a aparecer y se empezó a especular que existía un tipo de antagonismo entre epilepsia y esquizofrenia, debido a observaciones clínicas y a la introducción que posteriormente se llevaría a cabo de la terapia electro convulsiva para sustituir los métodos tradicionales de inducción convulsiva por Von Meduna (Krishnamoorthy et al., 2002). Sin embargo, también empezaron a observar fenómenos que no seguían la lógica dualista antagonica entre psicosis y convulsiones, de manera que se empezaron a cuestionar sobre los mecanismos involucrados que impresionaban más complejos, tal es el caso del fenómeno de normalización forzada.

Las primeras observaciones reportadas de psicosis en epilépticos datan de 1988 cuando Logstail y Toone proponen parámetros para psicosis posictal como ellos la llamaron,

delimitando criterios que correlacionaban los síntomas psicóticos con la última convulsión, en su serie de pacientes, los cuales presentaron síntomas como delirios y alucinaciones (Logstail, Toone, 1988).

La relación bidireccional ha sido establecida a partir de varios estudios, recientemente un estudio de cohorte evidenció que en pacientes esquizofrénicos existe una incidencia de 5.8% de epilepsia e inversamente, una mayor incidencia de esquizofrenia en la cohorte epiléptica con un riesgo de 3.53 veces (Chang et al, 2011).

Existen registros de una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes epilépticos. En 2014 Tunde-Ayinmode y sus colaboradores identificaron que la psicosis se puede presentar hasta en un 11 % de los pacientes con epilepsia. En 2016 Kanner y Rivas documentan una prevalencia de psicosis de entre el 7 al 10 % en epilépticos, siendo mayor el riesgo hasta seis veces en epilépticos cuando los compararon con sujetos sanos (Kanner- Rivas Grajales, 2016). En el año 2014 un metaanálisis realizado por Clancy y su equipo encontró nuevamente que los epilépticos tienen mayor riesgo que la población general de psicosis en hasta 8 veces y que el 6 % de los epilepticos van a tener como comorbilidad en su vida alguna presentación psicótica (Clancy et al, 2014).

Estudios epidemiológicos demuestran mayor predisposición a psicosis según el tipo de epilepsia que tenga el paciente. Se ha encontrado que la epilepsia del lóbulo temporal es la que confiere mayor riesgo de todas (Mingot et al, 2012). En el año 2016 Hilger y colaboradores en un estudio retrospectivo, compararon pacientes que presentaban psicosis posictales con interictales, encontraron que la mayoría (97.6%) se daban en pacientes con epilepsias focales y nuevamente, dentro de éstas, la epilepsia del lóbulo

temporal era la más prevalente con un 9.3% (Hilger et al, 2016), este hallazgo de mayor incidencia de psicosis en pacientes con epilepsia temporal ya había sido descrito por Kanner y su equipo en el año 2004 cuando le dieron seguimiento a cien pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento (Kanner et al., 2004).

Se han establecido diferencias entre la psicosis de pacientes esquizofrénicos y psicóticos epilépticos, donde la recuperación es mayor en el segundo grupo hasta un 53% mientras en esquizofrénicos es de 17%, esto en un estudio multicéntrico realizado en el año 2004 por Matsura y su equipo. Clínicamente se ha comparado la sintomatología de pacientes clasificados como psicosis epiléptica. En 1996, Kanemoto y su equipo, evidenciaron, en un grupo de pacientes, que los que presentaron psicosis posictal tenían más delirios de grandeza y religiosos (Kanemoto et al., 1996). Un año antes, Devinsky y colaboradores describían la sintomatología de pacientes con psicosis posictal, ellos encontraron una amplia gama de síntomas del espectro psicótico como alucinaciones visuales, somatosensoriales y olfativas en una serie de veinte casos (Devinsky et al., 1995). En 2007 se llevó a cabo un estudio prospectivo en pacientes epilépticos con psicosis interictal y pacientes esquizofrénicos con el afán de comparar ambos grupos, utilizaron la escala PANSS, observaron diferencias en cuanto al puntaje de la subescala de síntomas negativos siendo estadísticamente significativa, donde los pacientes con psicosis interictal tenían puntajes más bajos promedio de 13.2 puntos, mientras que los esquizofrénicos tenían en promedio 18.1 puntos (Tadokoro et al., 2007).

Parece existir una tendencia de ciertos tipos de psicosis epiléptica a cronificarse, tal y como se estableció en un estudio retrospectivo donde se comparan dieciocho pacientes adultos con epilepsia parcial, que presentaron además psicosis posictal contra treinta y

seis pacientes que tenían epilepsia pero no psicosis, se evolucionaron por un periodo de 8 años y encontraron que siete (39 %) de los pacientes que habían presentado psicosis evolucionaron a psicosis interictal (Kanner-Ostrvskaya, 2008).

Algunos han reportado descripciones de alguna relación entre la edad de aparición de la epilepsia y la de la psicosis, un estudio prospectivo donde se siguieron un total de ciento cincuenta y cinco pacientes con epilepsia y psicosis interictal, encontró que la edad media de inicio de la epilepsia fue de 12.4 años mientras la edad de inicio de la psicosis fue de 28.5 años, con un intervalo promedio de 18.3 años entre inicio de la epilepsia y la psicosis; la mayoría de pacientes presentaron epilepsia del lóbulo temporal (Adachi et al, 2012), a pesar de que los hallazgos no tenían significancia estadística, aquellos pacientes en los que existía historia familiar de psicosis o tenían una edad más temprana de aparición de la psicosis, tendían a tener una duración mayor de los episodios.

Existen varios estudios que utilizan neuroimágenes para identificar alteraciones neuroanatómicas en pacientes con psicosis epiléptica, se ha utilizado el electroencefalograma (EEG). En el año 2012 se hizo un reporte de casos y se documentó actividad eléctrica anormal durante la crisis psicótica (Kuba et al., 2012). En un estudio de casos y controles que comparó pacientes con epilepsia parcial con y sin psicosis, no encontró diferencias en cuanto a lateralidad del foco epiléptico o asimetrías tanto por EEG como por Resonancia Magnética Nuclear (RMN); encontraron cuatro dominios de riesgo estadísticamente significativos (que algunos concuerdan con los citados supra en este texto) para presentar psicosis posictal en pacientes con epilepsia parcia, estos fueron: historia familiar de trastornos neuropsiquiaticos, antecedente de encefalitis previa,

actividad electroencefalográfica anormal interictal y localización extra temporal del foco que originó inicialmente la actividad eléctrica epilptogénica (Alper et al., 2008).

Las alteraciones biomoleculares que se han identificado sugieren participación de receptores de glutamato, se encuentran con mayor expresión en pacientes con epilepsia y promoviendo un estado de hiperxcitabilidad, tal y como lo documentó Noteboom y su equipo en el año 2006 y Aronica y colaboradores en el 2000. (Notenboom, Hampson, Jansen, van Rijen, van Veelen, van Nieuwenhuizen y de Graan, 2006),(Aronica, van Vliet, Mayboroda, Troost, da Silva y Gorter, 2000).

Se han hecho varios reportes de casos acerca de diferentes fenómenos en pacientes epilépticos con síntomas psicóticos, una vez que se alcanza algún control de la actividad epileptogénica, en 1999 se propone por primera vez llamarlo fenómeno de normalización forzada, donde dos médicos proponen los criterios base para emitir dicho diagnóstico (Krishnamoorthy-Trimble, 1999). Dicha normalización puede ser después de cirugía o secundario a la medicación. Se han hecho varios reportes de casos donde luego de nomalizacion o disminución de la actividad convulsiva aparece la psicosis; en el 2002 se reporta un adolescente de 15 años con epilepsia de difícil manejo que se le adjunta levetiracetam a su tratamiento de base (Ácido Valproico y Lamotrigina) e inicia con síntomas depresivos e ideación suicida. La sintomatología psiquiátrica resuelve con la suspensión del levetiracetam e inicio consecuente de la actividad epiléptica dos días después (Krishnamoorthy et al., 2002). En el 2012 Turan y colaboradores reportan el caso de una mujer epiléptica que presentaba actividad eléctrica no convulsiva, la actividad cerebral mejoro con ácido valproico y luego de asociarla a lamotrigina empezó con psicosis que mejoró parcialmente con risperidona y la suspensión de lamotrigina. En el

mismo año se publicó una serie de casos de cinco pacientes con psicosis perictales que fueron reversibles con medicación farmacológica (Mingot et al., 2012).

## **2. Antecedentes nacionales**

En Costa Rica no existe una investigación que trate específicamente acerca del fenómeno psicótico en pacientes con epilepsia. En el año 2014 la Dra. Carolina Jimenez Arauz, presentó, como trabajo final de graduación, una revisión bibliográfica sobre la comorbilidad psiquiátrica en pacientes epilépticos, y concluyó que las personas con epilepsia y trastornos psiquiátricos presentan un impacto negativo en su salud física y mental; siendo la psicosis de los mas prevalentes, se evidencia, además, una correlacion bidireccional entre psicosis y epilepsia en donde la epilepsia es un factor precipitante en aquellos pacientes con predisposición genética, también identificó un riesgo elevado de suicidio en esta población.

## **Resultados**

### **1. Reporte de caso**

#### **1.1 Ficha de identificación**

Femenina de 63 años, costarricense, vecina de Desamparados, San José, ama de casa, sin hijos, vive con una hermana, escolaridad con primaria completa, con buena situación económica como lo autodefinen (dependen del esposo de la hermana), practica la religión Testigo de Jehová, su hemisferio dominante es el derecho.

#### **1.2 Antecedentes personales patológicos**

Epilepsia: diagnosticada a los 17 años, desde entonces en control neurológico, había tenido múltiples esquemas farmacológicos a dosis altas sin lograr control completo de sus eventos convulsivos, con un patrón convulsivo de dos veces por semana en promedio, por lo que se le inició Topiramato en 2011. Catalogada como epilepsia refractaria. Luego del inicio de topiramato tenía en promedio tres convulsiones cada mes.

Tratamiento crónico:

Lamotrigina VO 200 mg AM, 100 mg MD, 200mg HS

Topiramato VO 100 mg TID. (en esquema de aumento hasta dosis de 500 mg/día).

Hipertensión Arterial Crónica, diagnosticada en 2015

Tratamiento crónico:

Irbesartan VO 150 mg BID

Atenolol VO 50 mg BID

Cáncer de mama izquierdo infiltrante grado IV: diagnosticado en el año 2015, recibió quimioterapia de julio a diciembre (2015), tiene control actualmente en oncología médica, en su momento no hubo cambio en su patrón convulsivo.

Diabetes Mellitus: diagnosticado en 2015

Tratamiento crónico:

Metformina VO 500 mg BID

### **1.3 Antecedentes personales no patológicos**

Alérgica a Epamin (difenilhidatoína), niega a alimentos u otros. Niega consumo de drogas, alcohol y tabaco.

### **1.4 Antecedentes personales quirúrgicos**

Mastectomía total en enero del 2016 por cáncer de mama.

### **1.5 Antecedentes gineco-obtetricos**

Nunca ha tenido embarazos, con menopausia hace 15 años.

### **1.6 Antecedentes patológicos familiares**

Alcoholismo en hermano. No antecedentes de enfermedades psiquiátricas.

### **1.7 Antecedentes perinatales y del desarrollo**

No se conocen antecedentes perinatales, pero según refieren ella y su hermana fue producto de embarazo a término sin complicaciones. Proviene de una familia compuesta por 5 hermanos y 1 hermana, su padre era vendedor de zapatos, madre ama de casa, describen a sus padres como “excelentes personas, afectuoso su padre la acompañaba a citas médicas” desde niñas. Con respecto a su rendimiento académico “no era una alumna excelente” repitió segundo grado, con una niñez muy unida a mis amigos”, completó la primaria, el papá “decía que no era necesario seguir estudiando” por lo que se dedicó a oficios domésticos. Nunca ha tenido relaciones de pareja, con menarca a los 15 años, a los 17 años a diagnosticaron con epilepsia y desde entonces lleva control en neurología. Niega antecedentes de violencia intrafamiliar o de abuso sexual. Nunca presentó trauma craneoencefálico.

### **1.8 Motivo de consulta**

Con historia de 24 horas de evolución, el día de hoy después de desayunar intentó ponerse en pie, pero no logró hacerlo, empezó a sentir mareos, vértigo, niega crio diaforesis, disnea, dolor torácico, fiebre. Refiere sentirse con mucho sueño, es la primera vez en su vida que se siente así. Independiente para actividades básicas de vida diaria e instrumental. Al ingreso se describe con un examen físico con marcha atáxica, Romberg negativo, prueba dedo-nariz alterada, tremor (dice tenerlo hace tiempo dice que empeora con el “estrés”).

Diagnósticos de ingreso: Síndrome cerebeloso, Hipertensión Arterial, Epilepsia, Diabetes Mellitus, Antecedente de Cáncer de Mama.

### **1.9 Evolución del internamiento**

Laboratorio y Gabinete solicitados al ingreso:

Examen general de orina, Prueba de función renal, Prueba de función hepática, Prueba de función tiroidea, hemograma y leucograma, vitamina B12, VDRL, electrolitos, tiempo de coagulación, anticuerpos Hepatitis B, C y A. todas dentro de límites normales.

Tratamiento de ingreso: Lamotrigina VO 200 mg AM, 100 mg MD, 200mg HS, topiramato VO 50 mg AM (diminución en 250 mg con respecto a dosis crónica), Irbesartan VO 150 mg c 12 horas, Metformina VO 500 mg BID, Atenolol VO 50 mg BID, Heparina SC 5000 unidades cada 12 horas, Famotidina VO 40 mg HS.

Paciente de 63 años conocida con epilepsia desde la edad de 17 años, caracterizada por crisis parciales complejas con generalización secundaria, su epilepsia fue catalogada como refractaria y se inicio tratamiento con topiramato en el año 2011, con el cual mostró mejoría de su patrón convulsivo usual pasando de 3 al mes a 1 cada 2 meses; desde 3 meses antes de su ingreso se encontraba con esquema de aumento para alcanzar dosis de 500 mg/ día. Consulta con cuadro de instauración aguda de 24 horas de evolución de mareos y vértigo sin otros síntomas asociados, se ingresa para estudiar por un síndrome cerebeloso y se disminuye la dosis de topiramato pues se considera que la sintomatología podría ser secundaria al tratamiento conjunto con lamotrigina (tenia TAC de oídos de 3 días previos al ingreso normal), ultima crisis convulsiva hace treinta días. A los cinco días

del ingreso se reporta poco colaboradora, hostil, no aceptaba tratamiento oral, su conducta era oscilante, al día siguiente valorada por neurología, se evidencia con “tremor, disimetría +en hemicuerpo izquierdo, marcha con inestabilidad; ese día se valora TAC de sistema nervioso central con “lesión extra axial temporal derecha” y se solicita Resonancia magnética nuclear. Además, se suspende tratamiento con Topiramato debido a sospecha de que la clínica se deba a efectos secundarios de dicho fármaco, se dejan controles de función hepática semanal pues se inicia Acido Valproico VO 250 mg BID. Se solicita Resonancia magnética Nuclear. Cinco días después con alucinaciones visuales y auditivas, decía que había personas debajo de la cama que no la dejaban dormir, con agitación; ese día es valorada por psiquiatría, se describe como “Alerta, abordable y asequible, afecto indiferente, con ideas paranoides, dice que un hombre que trabaja aquí la quiere matar, indica que lo ha visto tocando un pito, no franco déficit cognitivo, no fluctuaciones ni alteraciones de su estado de alerta, juicio psicótico”. Se diagnostica como brote psicótico agudo en estudio y se inicia tratamiento con risperidona VO 1 mg BID. Su evolución fue fluctuante con periodos de agitación psicomotriz, persistía con alucinaciones y agresividad. Luego de cinco días se anota por parte de psiquiatría: “episodio psicótico agudo que ha estado fluctuante en la severidad de los síntomas, hace malas interpretaciones basada en su sistema de creencias y aduce que aquí le hacen bromas pesadas según refiere. Describe también fenómenos como de Jamás vu” pues decía que en la mañana se levantó y le pareció que nunca había estado en ese lugar y no sabía dónde estaba por lo que se tornó hostil. Se indica EEG urgente para descartar estatus epiléptico no convulsivo, se aumenta dosis de risperidona a 1 mg AM, 2 mg HS; sin embargo, al día siguiente aumenta su agresividad, con claras ideas delirantes de daño en

su contra y persecución, se indica tratamiento intramuscular con Haloperidol 1 ampolla cada 8 horas; se reporta EEG: “lento difuso sin paroxismos”. Se valora en sesión de neurología y neuropsiquiatría donde se decide reiniciar topiramato a dosis de 50 mg día y suspender ácido valproico se anota: “paciente valorada en sesión de neurología, se maneja la hipótesis de una normalización forzada, persiste agitada y paranoide pese al tratamiento”. Veintitrés días posterior a su ingreso continua con alucinaciones auditivas, pero con mejoría conductual marcada (con tratamiento de Haloperidol IM 5 mg cada 8 horas), se reinicia risperidona a dosis de 0,5 mg día. Tres días después, se describe como más tranquila, sin agitación ni desorganización conductual, se mantenía referencial y suspicaz, decía que se burlaban de ella por su forma de caminar, sin embargo, ya sin fenómenos sensorio-perceptivos, no agresiva, ni hostil y con completa mejoría de su sintomatología neurológica de ingreso, se da egreso con cita control en neuropsiquiatría y neurología.

### **1.10 Estudios de gabinete realizados**

Electrocardiograma: ritmo sinusal sin alteraciones.

Tomografía axial computarizada (TAC): como descrito previamente, sin lesiones en tejido encefálico, con lesión extraaxial hacia región temporal derecha, se sugiere meningioma.

Ultrasonido de carótidas: normal sin placas ni obstrucciones.

Electroencefalograma (EEG): realizado el día 25 octubre del año 2016, “estudio EEG basal de rutina. Durante vigilia se observó un ritmo lento difuso, con alfa posterior 7.10Hz

y de 15 u V como promedio de actividad, reactivo beta posterior. Durante este trazo no se observaron asimetrías ni fenómenos paroxísticos. Artefactos encontrados ninguno de importancia, Conclusión: EEG realizado durante vigilia lento difuso sin paroxismos”.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): “en el presente estudio se observa adecuada diferenciación de sustancia gris-blanca, no se identifican lesiones sugestivas de accidente vascular agudo o crónico. Se observan dos lesiones extra axiales con base de implantación en la duramadre, la de mayor tamaño localizada en la región temporo-occipital derecha a la altura de la primera circunvolución temporal mide aproximadamente 13 x 12 mm, refuerza tras la administración de contraste, la segunda lesión se encuentra localizada frontal superior (para sagital superior) que mide aproximadamente 6.5 mm, adyacente al seno longitudinal superior, refuerza tras la administración de contraste, no produce efecto de masa. Sistema ventricular supra e infratentorial con adecuada morfología y diámetros. Mesencéfalo, protuberancia, bulbo y cerebelo no presentan lesiones focales. Se observan hipocampos asimétricos, con mayor volumen de hipocampo derecho, el cual presenta discreto aumento de la intensidad de señal en las secuencias de FLAIR y T2, no hay reforzamiento tras la administración de contraste”.

### **1.11 Evolución del caso durante la consulta externa psiquiátrica**

Se revaloró una semana posterior al alta hospitalaria, en ese momento ya con mejoría casi completa de su sintomatología psicótica, no presentaba alucinaciones, delirios ni desorganización conductual o del pensamiento. Se mantuvo con 1 mg de Risperidona AM y 2 mg HS.

### **1.12 Evolución del caso durante la consulta externa neurológica**

Se valoró una semana después del egreso para ese momento sin molestias físicas, y no había presentado convulsiones para ese entonces.

## **2. Revisión bibliográfica**

### **2.1 Diagnóstico y definición**

#### **2.1.1 Esquizofrenia/Psicosis**

La psicosis es un síndrome clínico caracterizado por síntomas llamados psicóticos, como delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado, lo que lleva a una pérdida de contacto con la realidad, debido a una interpretación errónea del medio y la información que percibe el individuo, a estos síntomas se le suma una dificultad para enfrentar las tareas y quehaceres diarios, debido a: falta de introspección de los síntomas, alteración de la comunicación con otros y mala adaptación social. La psicosis puede ser producto de enfermedades que cursan típicamente con síntomas psicóticos como el caso de la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos afectivos, o bien puede ser secundaria al uso de drogas, síndromes confusionales, traumas y lesiones cerebrales, enfermedades sistémicas; de manera que el síndrome psicótico puede ser el desenlace clínico observable de múltiples causas y mecanismos patogénicos diferentes (Wolfgang y Zielasek, 2015).

Existen manuales de diagnóstico y clasificación de la psicosis, donde se crean entidades nosológicas que definen y caracterizan la psicosis en diferentes diagnósticos, según el Manual de Diagnóstico y estadística de Trastornos Mentales (DSM-V) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), la psicosis que se presenta de forma abrupta se llama trastorno psicótico breve (F23), tiene tres criterios: el primero es que al menos presente uno de estos: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado o disgregación o incoherencia, comportamiento desorganizado o catatónico; el segundo criterio es que el episodio tenga

una duración de entre un día y un mes, que al final de ese período regrese a su funcionamiento previo y el último criterio es que el trastorno no se explique mejor por una esquizofrenia o un trastorno afectivo con psicosis, tampoco que sea secundario al uso de sustancias o una afección médica (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

La Esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico complejo que se puede evidenciar por alteraciones en tres ejes principales: los síntomas positivos como delirios, alucinaciones, comportamiento desorganizado catatónico, lenguaje desorganizado, los síntomas negativos que engloban el aplanamiento afectivo, apatía, conducta social inapropiada y aislamiento social, el tercer eje sería la esfera cognitiva, sobre todo, alteración de la memoria de trabajo y la atención (Dedeurwaerdere et al., 2014). Según la APA, los síntomas principales son: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico y síntomas negativos (expresión emotiva disminuida o abulia), debe estar presentes dos o más de estos por un período significativo al menos un mes; además debe existir una disfunción en ámbitos como trabajo, cuidado personal, relaciones interpersonales; se requiere también que estos signos estén presentes por un período de 6 meses al menos y no se adjudica a un trastorno afectivo, sustancias o afección médica (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

Es una enfermedad crónica que puede evolucionar hacia un deterioro severo de algunas funciones cognitivas y sociales, lo que va asociado también a cambios en el cerebro, se ha encontrado evidencia con la ayuda de neuroimágenes de diferencias en cerebros de esquizofrénicos, con respecto a cerebros de personas sanas; los hallazgos evidencian un daño estructural como disminución del volumen cerebral, acompañado de aumento de los ventrículos y reducción del espesor cortical (Shenton et al., 2010). Esa transformación de

la arquitectura neuronal probablemente sirve de sustrato para una transmisión nerviosa deficiente a través de tractos que conectan áreas cerebrales implicadas en la generación del cuadro clínico.

Además, se teoriza que existe una desconexión entre regiones temporo-limbicas y regiones prefrontales (Shenton et al., 2010). Esto ha sido documentado y evidenciado en un estudio reciente que utiliza RMN, compara sujetos con diagnóstico del espectro esquizofrénico con sujetos sanos, los resultados reafirman la hipótesis de que en enfermedades psicóticas existe una disfunción hipocampal (Samudra et al., 2015).

Se cree que el proceso inicia a edades tempranas donde debido a un estado hipoglutamérgico se genera poca formación sináptica en la poda neuronal y luego, en la adolescencia una mayor pérdida de neuronas en el proceso de muerte celular típico de este período (Dedeurwaerdere et al., 2014)

Clínicamente se ha logrado diferenciar entre esquizofrénicos que presentan delirios paranoides y los que no, esto cuando a pacientes les presentaban palabras amenazantes y no amenazantes comprándolos con controles sanos, de manera que no observaron mayor diferencia entre los grupos, sin embargo, cuando se compara únicamente los subgrupos paranoide esquizofrénicos con los que no presentaban paranoia, se evidenció hiperactividad peri amigdalina y parahipocampal en el primer grupo, esto evidenciado por un aumento del flujo cerebral durante estudios con PET (Butler et al., 2012). Esto nos demuestra por qué en personas sanas no existe esta respuesta de alerta como si sucede en los paranoides ante palabras que, aunque demuestren algún significado simbólico de

amenaza a la mayoría de las personas no les generaría una hiperactivación de regiones cercanas a la amígdala que conforma parte del sistema natural de huida.

## **2.1.2 Epilepsia**

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que se caracteriza por ataques convulsivos que se originan de un estado cerebral de hiperexcitación neuronal (Dedeurwaerdere et al., 2014), puede manifestarse de diferentes maneras, con síntomas comportamentales, sensitivos, motores y psíquicos, los cuales tienen la posibilidad de presentarse en relación a la actividad convulsiva. La prevalencia general de trastornos psiquiátricos se estima alrededor de 28.6 %, llegando inclusive a 60 % en estudios de población hospitalaria, entre los diagnósticos psiquiátricos comórbiles la psicosis se presenta en 11.1% de los pacientes con epilepsia, además se describe un mayor riesgo en mujeres mayores de 40 años (Tunde-Ayinmode et a, 2014).

### **2.1.2.1 Clasificación**

En general se pueden clasificar según las crisis epilépticas en epilepsias con crisis focales y crisis generalizadas, las primeras suelen originarse de forma bilateral aunque pueden ser asimétricas, incluyen vías y redes neuronales bilaterales que puede abarcar estructuras subcorticales y corticales, aunque cada crisis convulsiva puede tener un foco localizable, se generalizan y se esparcen rápidamente y el foco no es el mismo entre una crisis y otra; la epilepsia focal se entiende como aquella donde el sitio localizable que origina la crisis convulsiva se mantiene de forma consistente entre crisis distintas, usualmente se origina

del mismo hemisferio aunque se puedan propagar; tienen un patrón que se mantiene similar entre crisis y los focos pueden estar situados en las zonas más corticales, pero también pueden originarse de estructuras subcorticales más profundas en la estructura cerebral, esto es importante a la hora de interpretar estudios electrofisiológicos que no muestran actividad eléctrica convulsiva. Otra forma de clasificación de la epilepsia es según su etiología en epilepsias genéticas, de causa estructural/metabólica y epilepsia de causa desconocida. La tercera forma de clasificación según el grado de especificidad sindrómica, con un grupo específico que le denominan síndromes electroclínicos dependiente de edad de inicio, otro grupo llamado constelaciones distintivas donde se coloca la epilepsia temporal mesial con esclerosis del hipocampo (Berg et al., 2010).

#### **2.1.2.2 Epilepsia generalizada**

La epilepsia generalizada incluye seis subtipos: tónico clónicas, ausencia, mioclónicas, clónicas, tónicas y atónicas. También se pueden diferenciar epilepsias que constituyen un síndrome con características electro clínicas identificables y otras que, aunque no son síndromes electro clínicos propiamente dichos constituyen entidades identificables, como es el caso de la epilepsia focal del lóbulo temporal ya sea con o sin esclerosis hipocampal, la cual puede generalizarse de forma secundaria (Berg et al., 2010).

#### **2.1.2.3 Epilepsia focal (Epilepsia temporal mesial).**

Dentro del tema de la psicosis epiléptica la epilepsia focal es de relevancia por la asociación estadística y fenomenológica fuerte que ha evidenciado con el fenómeno

psicótico, por lo tanto, la que trataremos en este escrito es la epilepsia temporal mesial. Se dice que la de las epilepsias la más prevalente refiriéndose a refractariedad es la temporal mesial (Dedeurwaerdere et al., 2014), lo que aparentemente también constituye un factor de riesgo para aparición de psicosis en esta población.

En un estudio retrospectivo hecho con 1434 pacientes con epilepsia que compara la psicosis posictal con la interictal, encontraron que el 97.6% de todas las psicosis que se presentaron aparecieron en pacientes con epilepsia focales, siendo la epilepsia del lóbulo temporal la más prevalente con un 9.3 % (Hilger et al., 2016). Esta asociación tiene confluencia en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que generan la aparición conjunta de psicosis y epilepsia, por un lado, se debe tomar en cuenta el sustrato neuronal de una persona con epilepsia, sobretodo si es de difícil control, osea, cuanta mayor cantidad de crisis convulsivas se sufre, más anoxia cerebral debería existir; por tanto, áas tendencia a la disfunción del mensaje sináptico. Ejemplo de esto es la esclerosis hipocampal que se genera con la evolución propia de la enfermedad epiléptica temporal-mesial; por otro lado, están los mecanismos intra y transcelulares como el exceso de liberación de glutamato, neurodegeneración progresiva y vías hipocampales hiperexcitadas (Dedeurwaerdere et al., 2014) que conforman parte importante tanto en psicosis como en epilepsia.

La neuroanatomía nos da una luz en cuanto a la disfunción en cuanto a la intercomunicación de cada región cerebral que finalmente se expresa como clínica convulsiva o psicótica, la estructura cerebral del lóbulo temporal mesial consta de hipocampo, amígdala y región parahipocampal, esta última en la parte anterior consta de corteza entorrinal y corteza perirrinal, la parte posterior de corteza parahipocampal

posterior, dicha estructura se encuentra disfuncionante en pacientes con este tipo de epilepsia. En este estudio se realizaron RMN a pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal comparándolos con controles sanos, encontraron que independientemente del lado dañado existe una franca disminución en el tamaño de la cabeza hipocampal, cuerpo y cola de la corteza entorrinal y perirrinal ipsilateralmente al foco epiléptico, así mismo sucede con la amígdala (Bernasconi et al., 2003). Por otro lado, en un estudio que compara paciente con epilepsia del lóbulo temporal con y sin psicosis, con controles sanos se evidenció que aquellos que presentaron psicosis tenían un volumen total cerebral menor, lo que nos habla de posible atrofia celular y particularmente, el aumento del volumen de las amígdalas de forma bilateral sin predominio por ningún lado, lo que nos diferencia entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con y sin psicosis.

Cabe mencionar que también estudios realizados en tejido de hipocampo, en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, se ha encontrado que pacientes con resistencia al tratamiento podrían expresar mayor expresión de receptores mGlu5 como consecuencia de la crisis convulsivas a repetición, lo que contribuye a la hiperexcitabilidad neuronal (Notenboom et al., 2006) importante en la enfermedad epiléptica, de manera que estímulos menores o cambios pequeños en el potencial transmembrana van a poder activar descargas de las redes neuronales circundantes. También se ha documentado regulación al alza de los receptores mGlu2/3 y 5 en astrocitos los cuales se ligan a un aumento de la producción de TGF beta, modulando así las funciones gliales durante la epileptogénesis (Aronica et al., 2000). De manera que no solo existe una disfunción a nivel de neuronas sino también de células de la glia y la forma en que se expresan

genéticamente estas, por lo tanto, las células de la glia deben tenerse en cuenta como un nuevo target farmacológico.

## **2.2 Psicosis en epilepsia**

### **2.2.1 Generalidades**

Clínicamente las psicosis asociadas a actividad epileptogénica pueden manifestarse como una amplia gama de síntomas psicóticos, que pueden traslaparse con aquellos que se presentan en psicosis primarias, como delirios de varios tipos en especial de referencia y persecutorios, alucinaciones mayormente auditivas e insomnio. También asocian otros síntomas inespecíficos como cambios conductuales, alteraciones del afecto, y de ciclos circadianos como el sueño-vigilia. (Nishida et al., 2006).

Existen diferentes propuestas para explicar la aparición de psicosis, una es que la psicosis corresponde a un tipo de enfermedad esquizofreniforme y que simplemente coexiste temporalmente con la epilepsia, otra es que el sustrato de un cerebro dañado por crisis convulsivas es más proclive a presentar síntomas psiquiátricos en general y la otra es que existe una bidireccionalidad entre epilepsias y enfermedades psicóticas como la esquizofrenia. Epidemiológicamente, recientes revisiones se refieren a la diferencia entre trastornos esquizofreniformes y psicosis epilépticas, la primera con una incidencia en la población general de entre 0.4 y 1% mientras la segunda, de 7 al 10%, con un riesgo de psicosis de seis a doce veces mayor en pacientes con epilepsia, así mismo destaca una relación bidireccional donde pacientes con esquizofrenia tendrían seis veces más riesgo de padecer de epilepsia que sujetos sanos (Kanner- Rivas Grajales, 2016).

En un meta análisis se encontró que más del 6 % de las personas epilépticas tienen como comorbilidad alguna presentación de sintomatología psicótica, con un riesgo casi ocho veces mayor que la población general. La mayor incidencia global de psicosis se da en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Clancy et al., 2014). De forma general se dice que de todos los pacientes con epilepsia que en el transcurso de sus vidas van a experimentar algún episodio psicótico, hay un porcentaje que varía de un 19 a un 80 % según la literatura que se revise. Además, parece existir una mayor predisposición según el síndrome epiléptico que padezca el paciente y su respuesta al tratamiento (Mingot et al., 2012), así, aquellos con epilepsia del lóbulo temporal parecen tener mayor incidencia de psicosis y este riesgo aumenta también en epilepsias de difícil manejo o refractarias. Se dice que 30 % aproximadamente de las epilepsias no se logran tratar de forma adecuada con la medicación que existe actualmente, además, la epilepsia más prevalente refiriéndose a refractaridad, es también la temporal mesial (Dedeurwaerdere et al., 2014).

### **2.2.2 Epilepsia y esquizofrenia**

Se ha estudiado ampliamente la relación existente entre psicosis y epilepsia y se ha intentado detallar de forma temporal en asociación con la presencia de actividad convulsiva o inclusive, en ausencia de actividad, o sea, en paciente epilépticos compensados se ha visto que los episodios psicóticos guardan alguna relación con síntomas esquizofrénicos y dependiendo de las circunstancias que rodean la aparición de la psicosis va a ser necesario o no intervención multidisciplinaria (Nadkarni et al., 2006).

También se ha descrito una relación bidireccional entre esquizofrenia y epilepsia, en estudios de cohorte, existe mayor incidencia de epilepsia en esquizofrénicos de 5.8 veces y a la inversa también, una mayor incidencia de esquizofrenia en la cohorte epiléptica con un riesgo de 3.53 veces (Chang et al., 2011). Sin embargo, se ha descrito psicosis con características diferentes a la esquizofrenia en relación con la actividad y el control epiléptico, tradicionalmente se ha clasificado en psicosis ictal, posictal e interictal, según la relación temporal entre la psicosis y las crisis convulsivas, las más frecuentes son la psicosis posictal y la interictal y las menos comunes, las psicosis alternantes que se relacionan o no a la normalización paradójica del electroencefalograma, como el caso de la normalización forzada haciendo referencia a la aparición de síntomas psicóticos cuando se alcanza el control de la actividad epiléptica (Hilger et al., 2016).

En un estudio multicentrico que compara psicosis epilépticas y esquizofrénicos hallaron que los esquizofrénicos tienen antecedentes de esquizofrenia en la familia en un 21% mientras que en el grupo de psicóticos epilépticos fue de cero, según sus datos, el pronóstico era peor para el grupo de esquizofrenia con un 17% de recuperación en comparación con 53% en epilépticos. La duración media de síntomas psicóticos en epilépticos fue de ocho semanas en epilépticos frente a doce semanas en el otro grupo. Un 36 % de los pacientes epilépticos tienden a cronificar su psicosis, pero tienen comparativamente menos deterioro funcional con respecto a los esquizofrénicos (Matsuura et al., 2004). Dicho de otra forma, parece que tiene mejor pronóstico psicotizarse siendo epiléptico que presentar psicosis primaria, o sea, enfermedad esquizofrenica, dicha diferencia nos habla de que entre más rápido se atiendan y se

atenúen los síntomas psicóticos en pacientes con epilepsia, menor riesgo va a existir de cronificación de dichos síntomas y así mismo menor deterioro funcional para la persona.

### **2.3 Clasificación de la psicosis epiléptica**

Dentro de la clasificación más aceptada en cuanto a la psicosis en el contexto de la epilepsia, propuesta por la Comisión de Aspectos Neuropsiquiátricos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (Commission on Neuropsychiatric Aspects of the International League Against Epilepsy), se pueden clasificar los episodios psicóticos según su relación temporal de aparición con respecto a las crisis convulsivas (ya sea actividad eléctrica o con manifestaciones físicas). Así, la manera de dividir el fenómeno psicótico según sea la temporalidad de la aparición con respecto a la actividad eléctrica ya sea convulsiva o no, nace, inicialmente, de la observación detenida de series de casos de epilépticos. De forma general, el fenómeno psicótico, en pacientes con epilepsia, se divide según sea su aparición con respecto a la actividad convulsiva en periictales e interictales, las primeras guardan una relación estrecha dándose antes (preictales), durante (ictales) y después (posictales), las interictales no guardan una relación temporal definida con las crisis convulsivas. También se han descrito otro tipo llamado fenómeno de normalización forzada donde se incluyen aquellas que se producen luego de alguna intervención ya sea farmacológica o quirúrgica para epilepsia y que genere mejoría con respecto a la intensidad o periodicidad convulsiva (Krishnamoorthy et al., 2007).

En la actualidad no existe una clasificación oficial estándar que englobe o mencione los síndromes psicóticos asociados a enfermedad epiléptica, las clasificaciones DSM V y CIE 10 no presentan un apartado específico para estas entidades (Farooq-Sherin, 2015).

Se estima, en estudios recientes, una incidencia global de psicosis en pacientes epilépticos de 5.9%, para psicosis posictal fue de 3.7% y para psicosis interictal fue de 2.2%, esto es más frecuente que en la población general, o sea, si ud es epiléptico tiene mayor riesgo de psicotizarse que una persona sana. Algunos tipos de epilepsia tienen mayor incidencia de psicosis independientemente del subtipo; se ha encontrado especial asociación con la epilepsia del lóbulo temporal, ya que tiene mayor incidencia de psicosis que otras formas de epilepsia que se calcula alrededor de 9.3% (Hilger et al., 2016).

Con los avances de la tecnología, a través de las neuroimágenes funcionales se han podido identificar descargas que asemejan las descargas epileptogénicas pero a nivel de estructuras un tanto más profundas del cerebro, entonces algunos pacientes que presentan psicosis crónica podrían tener actividad epiléptica o una epilepsia si se puede decir, más profunda, lo importante de esto es que con electroencefalografía tradicional podría pasar desapercibida dicha actividad pues los electrodos perciben actividad eléctrica sobre todo cortical; la región en cuestión es el área límbica, la desregulación límbica parece tener un papel importante en la génesis de la psicosis en epilepsia, pues se cree que muchas de las psicosis pueden estar relacionadas a actividad epiléptica de zonas profundas del sistema límbico que no se documentan en EEG debido a la profundidad de las estructuras comprometidas como lo son estriado ventral y núcleo accumbens (Hubl et al., 2004).

### **2.3.1 Psicosis posictal**

Este tipo de psicosis epiléptica se ha descrito con una prevalencia de entre 2-7 % de los pacientes con epilepsia, tiene particular relación temporal con la actividad convulsiva, se presenta usualmente en un periodo posterior de menos de una semana de la última convulsión, clínicamente se puede presentar como un cuadro confusional con psicosis luego de alrededor de 2- 48 horas libre de síntomas confusionales o psicóticos; se puede prolongar por un lapso de 15 horas a 3 meses (González et al., 2012), lo que la diferenciaría de la psicosis que esta relacionada meramente con el estado confusional o psicótico propio del periodo posictal inmediato, consecuencia de la descarga eléctrica neuronal propia de la epilepsia.

La psicosis posictal se ha estimado que corresponde a un 25 % de todas las psicosis epilépticas, aunque en su mayoría pueden ser no reconocidas o bien interpretarse como una psicosis interictal (Kanner- Rivas Grajales, 2016), debido a que puede tener síntomas multivariados o no existir adecuados reportes de la última convulsión por parte de familiares o el mismo paciente, esto dificultaría el diagnóstico objetivo.

El subregistro o subdiagnóstico se ha intentado mermar definiendo claramente el fenómeno. Desde sus primeras descripciones por Logsdail y Toone, se proponen algunos parámetros diagnósticos para definir la psicosis posictal (Logstail, Toone, 1988):

- 1- Un episodio psicótico que se desarrolla dentro de la semana posterior a convulsiones
- 2- La clínica psicótica dura más de 15 horas y menos de 2 meses.

- 3- Al examen mental aparecen delirios, alucinaciones estando la persona consiente, conducta desorganizada o bizarra, trastorno formal del pensamiento o cambios afectivos.
- 4- No hay evidencia de: toxicidad por antiepilépticos, EEG con actividad eléctrica no convulsiva, trauma craneal reciente, drogas, alcohol, ni un trastorno psicótico conocido.

Característicamente se ha hablado de la psicosis posictal en relación con el tiempo de aparición con respecto a las crisis convulsivas, se caracteriza por tener un inicio agudo y abrupto, puede aparecer luego de un intervalo de lucidez, después de que termina la actividad convulsiva, puede ser generalizada o parciales complejas, dicho tiempo libre de psicosis (lucidez) suele describirse como de más de 24 horas, lo que la diferenciaría de una psicosis ictal en cuanto al tiempo entre la última convulsión y los síntomas psiquiátricos (Trimble et al., 2010); además, esta auto limitada en el tiempo, pues se ha visto que la duración media puede ser 3-4 días; sin embargo, la aparición clínica puede oscilar en el ámbito de 16 horas hasta 18 días según se ha documentado (Pollak et al., 2014). En un estudio reciente retrospectivo de 1434 pacientes con epilepsia, se monitoreó con EEG, la prevalencia global de psicosis fue de 5.9% la cual concuerda con lo citado en previas investigaciones, la edad media de aparición de psicosis posictal fue de 33.9 años (Hilger et al., 2016), pero sin ser la edad un determinante significativo de riesgo.

Con respecto a la clínica que acompaña las psicosis posictales se realizó un estudio en cien pacientes con epilepsia focal resistente a tratamiento, se les dio seguimiento por tres meses y se documentó lo que los autores definieron como los síntomas “habituales” entendiéndose estos como aquellos que acompañaron en más del 50 % a las crisis y que

diferían en caracterología o en intensidad de aquellos que presentaban en el periodo interictal de forma usual, así trataban de asegurar que estuvieran identificando síntomas nuevos y poder asociarlos con el evento psicótico; hablando del tipo de epilepsia cabe destacar del el 79% de los pacientes presentaba epilepsia de origen temporal y la mitad presentaba crisis parciales complejas únicamente; también encontraron que cincuenta y dos pacientes tenían historia de trastornos psiquiátricos previos catalogados como ansiedad, depresión y desórdenes de la atención; siete pacientes experimentaron síntomas psicóticos en más del 50 % de sus posictales, la duración de los síntomas psicóticos se situaba entre 1 a 108 horas de (Kanner et al., 2004). Esto evidencia la alta coexistencia de manifestaciones o síntomas psiquiátricos en pacientes con epilepsia, es la psicosis relevante pues ocasionalmente deteriora el funcionamiento de la persona, de manera que son una sumatoria de factores para alta morbilidad en esta población.

En las psicosis posictal existe una amplia gama de síntomas, clínicamente pueden cursar con alucinaciones auditivas, visuales, somato sensoriales y olfatorias; además, a nivel de pensamiento, los delirios pueden aparecer en más de la mitad de los pacientes, pueden ser caracterizados como paranoides según la naturaleza y la estructura interpretativa de los mismo; son frecuentes las alteraciones también de la conducta, se asocia con una conducta desorganizada o bizarra, así como la asociación de agresividad verbal o física (Devinsky et al., 1995) como parte de la clínica sindrómica característica.

Con la intención de poder definir si existen diferencias claras entre las diferentes clasificaciones históricas de psicosis epilépticas, en los primeros estudios comparativos entre psicosis posictal, psicosis interictal y psicosis crónica se describe clínicamente que el grupo de pacientes con psicosis posictal tenían con frecuencia delirios de grandeza y

religiosos, con síntomas afectivos como afecto expansivo, además se diferenciaban de los pacientes con psicosis interictal en que tendían a presentar con mayor frecuencia auras psíquicas como fenómenos de jamás vu, deja vu o miedos ictales (Kanemoto et al., 1996). Otra característica que diferencia la psicosis interictal de la posictal es que en la última, existe mayor incidencia de agitación manifestada por conductas violentas durante la clínica psicótica (Hilger et al., 2016).

Existen algunos factores de riesgo que se han asociado con la aparición o no de psicosis posictal, como la historia familiar de enfermedad psiquiátrica independientemente de que sea psicótica o no, de hecho, el antecedente que más se asoció a psicosis posictal fue específicamente trastornos del humor en cualquier familiar, aunque de igual manera historia de esquizofrenia y psicosis mostraron conceder algún riesgo. A pesar de estas aseveraciones que hace pensar en una tendencia desde la herencia genética e inclusive, con significancia estadística, no existe un mecanismo genético conocido que explique tal asociación de forma exacta, ni tampoco, por qué el antecedente de una patología afectiva o del humor concede riesgo de psicosis en epilépticos, en otras palabras, no existe un único gen que codifique para psicosis en epilépticos, lo mismo sucede con la esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Existe mucha cantidad de genes implicados en la etiología de estas enfermedades, en los estudios se realizan enfoques distintos para identificar genes de susceptibilidad (de asociación, de ligamentos genéticos, de convergencia genómica y anormalidades cromosómicas), los hallazgos hablan de que el los cuadros sindrómicos son producto de la interacción de múltiples genes, esto daría una gran cantidad de combinaciones posibles, se refiere a los factores de riesgo más constitucionales y de funcionalidad del aparato de expresión génica.

Por otra parte, existen factores que se relacionan directamente con daño celular directo y que probablemente explique la aparición de síntomas psicóticos en enfermedades crónicas, enfermedades vasculares, particularmente con respecto a la psicosis posictal se encontraron factores que confieren un riesgo como la encefalitis, trauma cerebral, estatus epiléptico (Cleary et al., 2013), este último, en especial podría aclararnos porque la psicosis es más prevalente en epilepsia de difícil manejo que evidentemente tendría mayor posibilidad de anoxia neuronal asociada a la actividad epiléptica constante y recurrente. Algunos de estos factores fueron corroborados en una serie de veinte casos de psicosis posictal, donde encontraron nuevamente asociación estadística de mayor riesgo de psicosis posictal en aquellos con historia de trauma encefálico, encefalitis previa, actividad epileptogénica generalizada, edad mayor de 30 años (Devinsky et al., 1995), según estos datos, se podría mencionar que a mayor edad tendríamos más tiempo de exposición a factores dañinos para la fisiología celular. Sin embargo, esto se contradice en otro estudio de casos y controles donde comparaban cincuenta y nueve pacientes con epilepsia parcial e historia de psicosis posictal contra noventa y cuatro controles con epilepsia parcial sin historia de psicosis, donde no habían diferencias en cuanto a factores sociodemográficos, además, a todos se les realizó una evaluación con videoencefalografía y no encontraron diferencia en cuanto a edad de inicio o duración de la epilepsia, o sea, que aparentemente existe el mismo riesgo de psicosis posictal en aquellos de inicio a edades tempranas que en aquellos que iniciaron tardíamente. Tampoco encontraron diferencias en cuanto a lateralidad del foco epiléptico o asimetrías tanto por EEG como por RMN (Alper et al., 2008), esto induce a pensar que la psicosis posictal puede estar asociada no solo a actividad eléctrica de un solo foco en epilepsias focales,

sino también, a existencia de focos secundarios, esto implica que la participación de una mayor cantidad de redes neuronales predispondría a la aparición de síntomas psicóticos.

También parece existir según los hallazgos descritos por estudios electrofisiológicos actividad eléctrica anormal residual, por así decirlo, entre eventos ictales clínicamente observables. Otros estudios han confirmado diferencias en cuanto al foco epiléptico comparando pacientes con psicosis interictal con aquellos que presentan psicosis posictal, en este último grupo se observó que la mayoría iniciaban la actividad eléctrica en el lóbulo temporal, según se documentó por electroencefalografía (Hilger et al., 2016). Pero también han replicado la fuerte correlación entre epilepsia del lóbulo temporal y la psicosis posictal, ya que fue el tipo de psicosis que más se evidencia en este subgrupo de epilépticos, hilando más fino, en un estudio que se realizó a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que habían sido sometidos luego a cirugía se vio que aquellos que presentaron psicosis posictal tienen menor tendencia a evidenciar actividad epileptiforme localizable (Cleary et al., 2014), esto quiere decir que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal cuando más se generalicen las convulsiones existe mayor riesgo de presentar psicosis posictal, esto podría corresponder a que involucraría mayor cantidad de estructuras y vías neuronales. Es importante recalcar que los pacientes con psicosis posictal presentan, según los hallazgos, una alta probabilidad de que el foco epileptogénico se encuentre de forma bilateral y que sean independientes entre ellos, esto tomaría relevancia en aquellos pacientes a quienes se les está considerando la opción de tratamiento quirúrgico, pues en algunos de ellos la resección de un foco epileptogénico no solucionaría las crisis convulsivas, por lo que sería recomendable realizar video

encefalografía más prologada e inclusive electrodos intracraneales previo a la intervención en el quirófano (Kanner- Rivas Grajales, 2016).

Otros hallazgos en electroencefalograma confirman la asociación de actividad focal bilateral con psicosis posictal, así, en un reporte de dos casos de pacientes donde se documentó actividad eléctrica durante la clínica psicótica, se pudo evidenciar que la psicosis estaba asociada con un patrón continuo diferente de la actividad eléctrica cerebral usual de ambos pacientes y que se había observado previamente, inclusive, cuando los síntomas psicóticos se exacerbaban o cedían, así mismo lo hacía la actividad eléctrica característica (Kuba et al., 2012).

En un estudio realizado con ciento siete pacientes con epilepsia, donde el foco parecía ser temporal, compararon tres grupos: los que no tenían psicosis, los que tenían psicosis posictal y los que presentaron psicosis interictal, donde los episodios psicóticos tenían que presentarse una semana después de la última convulsión o tres días antes del inicio de crisis convulsivas, encontraron que aquellos que presentaron psicosis, sin un intervalo de lucidez, tendían a tener crisis psicóticas de forma muy frecuente (más de una al mes) y adicionalmente presentaban recurrencia de actividad convulsiva durante los episodios psicóticos (Oshima et al., 2006). De esta manera el autor propone que la psicosis posictal podría ser una entidad subdividida en dos: un tipo nuclear producto de la actividad convulsiva y una presentación atípica que se teoriza es producto de descargas del sistema límbico.

También se ha comparado la psicosis posictal con otras manifestaciones psiquiátricas relacionadas a la actividad epiléptica, con el afán de comprender mejor los cambios

neurofisiológicos que presentan dichos pacientes y la génesis de estos fenómenos. Cuando se compara la psicosis posictal con la manía posictal, tomando en cuenta la clínica, electrofisiología y neuroimágenes, se observó que aquellos con psicosis posictal tenían edades menores, se asociaron mayormente con epilepsia temporales mientras que las manías eran más frontales y tenían edades mayores (Nishida et al., 2006).

Un estudio que compara pacientes epilépticos con y sin psicosis posictal con un tercer grupo de sujetos sanos, a los cuales se les realizó resonancia magnética nuclear con volumetría, con el afán de medir volúmenes de diferentes áreas cerebrales, obtuvo como resultado que aquellos epilépticos con psicosis tenían aumento del grosor cortical en corteza prefrontal lateral derecha, corteza cingulada anterior derecha, y en el giro temporal medio derecho; pero de forma significativa aumento del grosor de la corteza anterior del cíngulo, lo que podría servir como marcador de riesgo de desarrollar psicosis (DuBois et al., 2011).

Cuando se consideran otros determinantes clínicos en pacientes con psicosis posictal, se ha podido documentar que presentan incremento en la severidad y la duración de alteraciones cognitivas que siguen la actividad convulsiva, esto en los pacientes que desarrollaban psicosis, este grupo desarrollaba afasia posictal y desorientación justo antes de la aparición de la psicosis (Schulze-Bonhage-Tebartz van Elst, 2010). Esta información sería útil como marcador previo a la psicosis, de alguna manera sería como un aura de psicosis, esto podría permitir dar medicación antes de la instauración completa del síndrome psicótico, así disminuiría el riesgo para terceros y el mismo paciente ya que como se menciona supra en este texto, los pacientes que presentan psicosis pueden cursar con agitación y agresividad. La identificación temprana de estos cuadros clínicos tiene un

impacto clínico muy importante en el tanto se puedan evitar episodios prolongados en el tiempo y también recurrencias de los síntomas psicóticos pues como se ha descrito podría en algunos pacientes cronificarse evolucionando a una psicosis interictal. Por ejemplo, a la hora de querer identificar tempranamente la instauración de una psicosis posictal, el primer procedimiento es identificar la actividad convulsiva, pero en cuadros que van acompañados de actividad eléctrica no convulsiva no es posible sin la ayuda de estudios de gabinete, por lo que es importante identificar otros síntomas. Se ha encontrado que el insomnio parece ser en la gran mayoría de los casos, el síntoma inicial del cuadro, esto permitiría que los mismos familiares puedan iniciar la medicación antipsicótica cuando se presenta a repetición (Kanner- Rivas Grajales, 2016).

Es importante la identificación y adecuado tratamiento de estos cuadros psicóticos debido a que se ha encontrado una asociación bidireccional entre psicosis interictal y psicosis posictal. En un estudio retrospectivo donde se comparan dieciocho pacientes adultos con epilepsia parcial que presentaron además psicosis posictal con treinta y seis controles que tenían epilepsia pero no psicosis, se evolucionaron por un periodo de 8 años y encontraron que siete de los pacientes que habían presentado psicosis posictal evolucionaron a psicosis interictal, al realizarlo un análisis univariado se determinó, con relevancia estadística, que presentar un episodio de psicosis posictal puede ser un factor de riesgo para psicosis interictal, así mismo, ser hombre y tener foco bilaterales también; sin embargo, se debe hacer la aclaración de que al realizar un análisis multivariado, los tres factores perdían su significancia estadística (Kanner-Ostrvskaya, 2008). Esto también ha sido encontrado en otros estudios donde se evidencia un riesgo mayor de psicosis interictal en aquellos con psicosis posictal previa o a repetición (Tarulli et al., 2001). Otro asunto importante es que

a manera de prevenir futuros episodios de psicosis posictal algunos recomiendan valorar una intervención quirúrgica, aunque sea de forma paliativa. Sin embargo, se debe tener en conocimiento de que se han reportado un riesgo aumentado de presentar trastornos afectivos posquirúrgicos en aquellos pacientes que previo a la cirugía tenían historia de psicosis posictal (Kanemoto et al., 2001), hallazgos similares fueron descritos por Alper et al (2001), ellos encontraron asociación entre psicosis interictal y antecedentes familiares de enfermedades afectivas; esta asociación ha llevado inclusive a proponer por algunos que se les llame psicosis bimodal en aquellos que presentan tanto psicosis posictal como interictal (Adachi et al., 2003).

Recientemente se ha teorizado que la psicosis posictal puede ser un síndrome clínico limitado en el tiempo, dependiente de la actividad convulsiva y que podría estar mediada por anticuerpos, esto debido a que existe alguna evidencia de que anticuerpos contra receptores como NMDA pueden estar directamente vinculados con la aparición de síntomas psicóticos y psiquiátricos en general (Pollak et al., 2014), sumando otro eje etiopatogenico a considerar para el entendimiento de este fenómeno multifactorial.

### **2.3.2 Psicosis interictal**

La prevalencia anual de psicosis interictal se estima en un ámbito entre 0.3 a 0.4 %, con una presentación tradicionalmente variable, en donde bien puede tener una instauración aguda durando de días a semanas, pero también se ha encontrado fuerte evidencia de cronificación llegando a durar inclusive años. Cabe resaltar que no existe aparentemente ninguna asociación entre la clínica que presenta y la duración del trastorno psicótico

(Kanner- Rivas Grajales, 2016); la cronificación de las psicosis interictales ha llegado a confundirlas con síndromes parecidos a la esquizofrenia donde el cuestionamiento principal es si esto se explica por la coexistencia de esquizofrenia y epilepsia. Siguiendo esta hipótesis sería coherente pensar que en aquellos casos donde una persona pueda tener estas dos enfermedades al mismo tiempo, asumiendo que la psicosis no corresponda a una causa secundaria en este caso epilepsia, la psicosis debería aparecer a edades tempranas de la vida de la persona como lo hace la esquizofrenia tradicionalmente. A favor de esto encontramos que a diferencia de las psicosis periictales, a la hora de tratar la psicosis interictal no basta con el control de las crisis convulsivas, sino amerita largos ciclos de medicación antipsicótica.

En un estudio prospectivo, donde se siguieron un total de ciento cincuenta y cinco pacientes con epilepsia y psicosis interictal, se encontró que la edad media de inicio de la epilepsia fue de 12.4 años mientras la edad de inicio de la psicosis fue de 28.5 años, con un intervalo promedio de 18.3 años entre inicio de la epilepsia y la psicosis; la mayoría de pacientes presentaron epilepsia del lóbulo temporal; en cuanto a la duración de la psicosis interictal encontraron que la media fue de 80 semanas, donde más de la mitad de los episodios tuvieron una duración de más de cuatro meses; sin embargo, existió un amplio rango que iba desde un día hasta 30 años, esto dificulta el estudio de esta entidad si se mira únicamente desde la duración de los episodios. Con respecto a la relación entre características del paciente y duración de los episodios, se evidenció que si bien es cierto ninguna de las características se asoció de forma estadísticamente significativa con la duración, aquellos pacientes en los que existía historia familiar de psicosis o tenían una edad más temprana de aparición de la psicosis, tendían a tener una duración mayor de los

episodios; no obstante, esto parece hablar más de la vulnerabilidad individual de cada paciente (Adachi et al., 2012).

Es innegable la similitud entre psicosis primarias y la psicosis interictal, la cual se ha distinguido como una entidad más relacionada a síntomas similares a la esquizofrenia desde sus primeras descripciones, donde se ha reportado en estos pacientes sintomatología negativa como: aislamiento social, disminución de la tendencia de socialización, aplanamiento afectivo y alteración cognitiva (Nadkarni et al., 2007), otros describen síntomas como paranoia, alucinaciones, catatonía, aplanamiento afectivo pero también cambios del humor y afeción de la volición en general; por esta razón se ha teorizado que la aparición de síntomas negativos y síntomas paranoides puede explicarse mejor por una esquizofrenia concomitante a la epilepsia más que psicosis interictal (Farooq-Sherin, 2015); sin embargo algunos estudios no han encontrado esta sintomatología (negativa) en sus grupos de pacientes (Hilger et al., 2016) lo que hablaría de pacientes puramente con psicosis interictal, reforzando esta última como entidad nosológica separada de la esquizofrenia.

Cuando se realizan estudios de variables sociodemográficas hallan que la psicosis interictal se presenta con una tendencia a aparecer en edades más tempranas de la vida, tienden a tener un lapso menor entre la instauración de la enfermedad epiléptica y el primer episodio psicótico, en el aspecto de caracterización clínica se evidenció una tendencia a presentarse más frecuentemente con características esquizofreniformes, como los síntomas negativos y la desorganización conceptual; además, la edad promedio de inicio de síntomas psicóticos fue de 29 años de edad (Hilger et al., 2016). Parece que aquellos epilépticos con psicosis tienen una edad de inicio de la epilepsia menor que

aquellos que no presentan psicosis y es mayor la incidencia en el subtipo de epilepsia del lóbulo temporal; sin embargo, cuando se comparan las psicosis interictales con la esquizofrenia, los segundos tienen una edad de inicio de síntomas psicóticos menor (Tadokoro et al., 2007). Esta instauración más tardía de la psicosis interictal es un rasgo que parece distinguir categóricamente a la esquizofrenia de dicha entidad. Otro aspecto que algunos estudios han descrito es la falta de sintomatología negativa a pesar de que esto contrasta con hallazgos previos, lo que sí es constante a la hora de diferenciarlos es que en la psicosis interictal o psicosis crónica no parece existir una evolución hacia el deterioro de la personalidad y presentan mejores condiciones pre mórbidas (Kanner-Rivas Grajales, 2016).

En cuanto a la presentación clínica de los síntomas psicóticos entre psicosis posictales interictales y psicosis crónicas no han encontrado mayores diferencias, todos los grupos presentan síntomas esquizofreniformes como voces que comentan entre ellas, delirios místicos, religiosos y de grandeza; por otra parte al compararlas con psicosis posictales, no se encontraron diferencias entre pacientes en cuanto a edad, género, historia familiar de epilepsia y estado cognitivo, se diferenciaban entre sí en que las interictales no presentan auras autonómicas (Kanemoto et al., 1996). Aparte de la similitud clínica entre ambos tipos de psicosis, se teoriza una interrelación entre ellas, donde la psicosis posictal puede ser factor predisponente de presentar eventualmente, psicosis interictal, esto sugerido en un estudio retrospectivo de una serie de casos que evalúa pacientes con psicosis posictal e interictal generó evidencia de que un 13,9% de los sujetos cumplían criterios para ambas presentaciones de psicosis, de esos, la mayoría habían tenido varios episodios previos de psicosis posictal previo a desarrollar algún tipo de cronicidad en sus

síntomas, cabe mencionar que no se encontraron diferencias en cuanto a la presentación clínica entre ambos grupos, el rango de tiempo entre la aparición de psicosis posictal con respecto a la interictal fue de 7 a 96 meses (Tarulli et al., 2001).

En el 2007 se llevó a cabo un estudio prospectivo en pacientes epilépticos con psicosis interictal y pacientes esquizofrénicos, con el afán de comparar ambos grupos. Utilizaron la escala PANSS, observaron diferencias en cuanto al puntaje de la subescala de síntomas negativos y resultó estadísticamente significativa, donde los pacientes con psicosis interictal tenían puntajes más bajos, un promedio de 13.2 mientras que los esquizofrénicos tenían en promedio 18.1 puntos (Tadokoro et al., 2007). Esto sugiere que aquellos pacientes que presentan sintomatología negativa van a tender a comportarse como una esquizofrenia en su evolución; sin embargo, hace falta más evidencia para aclarar esto.

### **2.3.3 Psicosis ictal**

La psicosis ictal es infrecuente, teóricamente la clínica psicótica corresponde directamente a la alteración electrofisiológica ocasionada por la actividad epileptogénica convulsiva. Se caracteriza por involucrar de manera usual estructuras anatómicas localizadas en la región límbica que se activan propagándose a las áreas de la corteza del lóbulo temporal, se dice que se pueden presentar ante actividad eléctrica continua sin otros síntomas epilépticos, o sea, en actividad eléctrica no convulsiva, tienden a ser transitorias y no se cronifican aunque suelen prolongarse en estatus epilépticos focales simples, focales complejas e inclusive, en ausencias, tal y como se constata en una serie de casos presentada por González y colaboradores en España, en el año 2012, se describen

psicosis ictales, donde tuvieron pacientes con psicosis durante la actividad epileptogénica activa corroborada por EEG, encontraron un foco de irritabilidad profunda a nivel temporal izquierdo que difería del basal (González et al., 2012). Se pueden diferenciar de otras psicosis periictales como la posictal en donde no existe un periodo de lucidez franco, lo que corrobora que la sintomatología es propia del estado posictal.

La psicosis ictal mayoritariamente se asocia a crisis parciales complejas y como se describe supra en este texto, el sitio de localización de las descargas suele ser a nivel límbico y la corteza del mismo lado; sin embargo, se han encontrado focos extra temporales en alrededor de un 30% de los pacientes, donde la corteza frontal y la corteza cingulada anterior son los sitios más frecuentemente encontrados como foco epileptogénico extratemporal (Farooq-Sherin, 2015). El manejo de este tipo de presentación psicótica es fundamentalmente el adecuado control de la actividad epiléptica y no requiere necesariamente tratamiento neuroléptico pues suelen ser autolimitadas al evento ictal y el estado refractario neuronal secundario.

#### **2.3.4 Fenómeno de normalización forzada**

Desde los años noventa ha aparecido una serie de nuevos fármacos contra la epilepsia que si bien es cierto han ayudado a controlar la actividad epileptogénica también han ido de la mano de nuevos reportes de casos en donde se observan alteraciones conductuales, estos, en la mayoría de los casos, entran dentro de la gama psiquiátrica, asociadas a la mejoría de la actividad convulsiva (Krishnamoorthy et al., 2002). La primera descripción de esta entidad fenomenológica corresponde al año 1953 cuando Landolt describe una

serie de cuarenta y siete pacientes epilépticos que en el curso de un episodio con síntomas psicóticos encontraban una normalización de la actividad eléctrica cerebral, llegando inclusive a normalizarse o por lo menos mejorar con respecto a EEG previos o posteriores al evento psicótico (Green et al., 2016). En la mayoría de los casos esto sucedía luego de la administración de un nuevo fármaco antiepiléptico, por lo que se teorizó que existía alguna relación entre la disminución o normalización de la actividad cerebral epileptogénica y la aparición de la psicosis.

En el año 1999, Krishnamoorthy y Trimble proponen por primera vez criterios diagnósticos para el fenómeno (Krishnamoorthy-Trimble, 1999):

1. Diagnóstico establecido de epilepsia mediante historia clínica, electroencefalograma e imágenes.
2. Presencia de alteración conductual de instauración aguda/subaguda, caracterizada por alguno de los siguientes síntomas: psicosis con alteración del pensamiento, delirios, alucinaciones; cambio significativo del humor, hipomanía/manía o depresión; ansiedad con despersonalización o desrealización; histeria motora, sensorial.
3. A. Reducción del número total de picos contados en un electroencefalograma despierto de 60 minutos (con una máquina de 16 canales, con colocación estándar de 10-20 electrodos), del 50% o más comparado con uno similar en estado normal.  
o  
B. Reporte de ausencia total de convulsiones por al menos una semana, corroborado por familia o cuidador.

Criterios de soporte:

Cambio reciente (menos de 30 días) del esquema farmacológico, reporte de episodios similares de cese de actividad convulsiva y cambios conductuales previos por parte de familiar cercano, cuidador, médico o documentado en expediente clínico con o sin evidencia electrocardiográfica. Puede ser o no asociado a fármacos anticonvulsivantes.

Para hacer el diagnóstico se requiere que estén presentes el criterio 1,2 y 3A o criterio 1, 2, 3B y un criterio de soporte.

Con respecto a los criterios diagnósticos existe alguna discusión en cuanto al criterio electroencefalográfico, pues no se ha llegado a un consenso entre los estudiosos del tema en si el EEG debe estar completamente normal o si con una mejoría observable y comparable con EEGs previos es suficiente, pues esto denotaría una mejoría objetiva. se debe considerar, además de la actividad eléctrica, otros factores que pueden intervenir y predisponer para la aparición del fenómeno de normalización forzada y que a su vez pueden ser factores de riesgo para psicosis como eventos psicóticos previos, personalidad pre mórbida, historia familiar y situaciones ambientales; además, se ha propuesto el fenómeno kindling y los cambios neurobioquímicos como agentes importantes en la génesis de este cuadro en cuestión. En general, se propone que al existir una supresión de la actividad epileptogénica cortical con nuevos fármacos antiepilépticos, se puede controlar la actividad convulsiva clínica y electrofisiológica; sin embargo, secundariamente aparecería epileptogénesis a nivel límbico, siendo esta subclínica desde la perspectiva convulsiva pero no desde la psiquiátrica (Krishnamoorthy et al., 2002). Esta hipótesis de actividad eléctrica ictal en amígdala e hipocampo ha sido sostenida por estudios electrofisiológicos con electrodos profundos.

En los pacientes que se someten a una cirugía de ablación del foco epiléptico existe una prevalencia de entre el 3 al 28% de psicosis, pudiendo aparecer en un periodo considerado como de alto riesgo de seis meses después de la cirugía (Delvinsky et al., 1995). Esto debe ser tomado en cuenta pues entonces parece no importar la forma en que se normalice o se disminuya la actividad eléctrica epileptogénica de los pacientes, tanto acciones farmacológicas como quirúrgicas pueden, en teoría, desencadenar este fenómeno.

### **2.3.5 Psicosis relacionada a tratamiento anticonvulsivante**

Se han reportado casos de aparición de síntomas psicóticos en pacientes epilépticos tanto con la introducción de nuevos fármacos a los esquemas farmacológico como con la suspensión de los mismos, esto se vuelve particularmente complicado de diferenciar del fenómeno de normalización forzada, cuando luego de la introducción del nuevo medicamento disminuye o se normaliza la actividad eléctrica convulsiva.

La aparición de psicosis secundaria a fármacos anticonvulsivos se describe como un efecto raro, sin embargo, existe literatura donde se reportan casos con fenitoina, levetiracepam, topiramato, zonisamida y recientemente con lacosamida; Chatzistefanidis et al (2013), reportaron a una mujer de 43 años, epiléptica desde hace 20 años, que debido a semanas de empeoramiento de sus crisis parciales con generalización secundaria, se inició lacosamida a dosis de 100 mg por día como adyuvante a su tratamiento de base (fenitoina y lamotrigina), luego de 1 semana de ese esquema farmacológico y con sus convulsiones controladas, inició con cuadro psicótico de corte paranoide, que luego de suspender la lacosamida en tres días y de forma gradual resolvió la sintomatología

psiquiátrica. Otros han encontrado asociación entre psicosis y el uso de zinosamida y fenitoina en estudios retrospectivos de pacientes con epilepsia parcial, asociándolos también con nivel intelectual bajo (Noguchi et al., 2012). La asociación entre Lamotrigina y Acido Valproico se reporta como de riesgo para desarrollar psicosis, la estadística muestra en reportes de casos de pacientes que se encontraban con lamotrigina desarrollaron psicosis y de esos, alrededor de dos tercios tenían también ácido valproico (Brandt et al., 2007), esto fue corroborado en otro caso reportado por Turan et al (2012), de una epiléptica que presentaba actividad eléctrica no convulsiva, la actividad cerebral mejoró con ácido valproico y luego de asociarla lamotrigina empezó con psicosis que mejoró parcialmente con risperidona y la suspensión de lamotrigina. Así mismo, han asociado el topiramato con riesgo de efectos adversos psiquiátricos (Kanner et al., 2003). En sujetos sanos existen casos de sintomatología psicótica aguda como alucinaciones visuales, pero en el contexto de un aparente síndrome confusional con pregabalina (Pedroso et al., 2012). A pesar de todos los reportes no se ha logrado evidenciar una asociación única entre inicio de un medicamento anticonvulsivo y los síntomas psicóticos, esto sugiere que dicha clínica psiquiátrica corresponde a múltiples factores como un sustrato cerebral dañado y normalización forzada. Sin embargo, de manera general, se menciona que algunos fármacos anticonvulsivantes pueden tener efectos sobre la conducta de los pacientes con epilepsia, algunos de forma directa con la aparición de psicosis como etosuximida, topiramato, vigabatrina, zonisamida y levetiracetam (Mula-Mónaco, 2009).

### **2.3.6 Psicosis postquirúrgica en epilepsia**

La opción quirúrgica en pacientes epilépticos es una opción que se considera para casos de difícil manejo farmacológico (resistentes), estos pacientes son sometidos a una evaluación exhaustiva previo a la cirugía, con estudios de neuroimagen y electrofisiológicos, con la intención de conocer la localización del foco y así delimitar el área anatómica por ser resecada. La técnica más realizada es la resección temporal anterior, amígdala e hipocampo, se estima que puede tener una efectividad entre el 60-70% de los casos con respecto a la actividad convulsiva (Foong-Flugel, 2007).

Se estima que la psicosis posquirúrgica representa una complicación poco frecuente pero que ha sido descrita por más de medio siglo, la mayoría son psicosis de novo. Llama la atención que en las series de casos que se describen en la literatura, algunos de los pacientes previos a la cirugía ya habían presentado alguna clínica psicótica y la incidencia posquirúrgica ronda en promedio el 7.6% dependiendo de la fuente, un hallazgo interesante es que en los casos donde existía psicosis previo a la cirugía, en la mayoría mejoraban de su actividad convulsiva pero no la psicótica (Trimble, 1992). Nuevamente, al igual que con los fármacos, algunos de esos pacientes probablemente correspondan al fenómeno de normalización forzada. Se han encontrado algunos factores que diferencian a aquellos postoperados que desarrollan psicosis de los que no la desarrollan, esto, luego de verse sometidos a una lobectomía temporal en trescientos veinte pacientes con epilepsia refractaria de los cuales once sufrieron episodios psicóticos similares a la esquizofrenia; evidenciaron que típicamente desarrollaban psicosis en el año posterior a la cirugía, estos, al ser comparados con los controles sin psicosis tenían mayor cantidad de anomalías electroencefalográficas bilaterales previo a la cirugía, también tenían

una amígdala más pequeña en el lado no resecado y lesiones cerebrales diferentes de la esclerosis temporal mesial como hamartomas, gangliomas, tumores neuroepiteliales (Shaw et al., 2004). Existen reportes de casos de psicosis posquirúrgica en epilepsias del lóbulo temporal refractarias que presentaron síntomas psicóticos antes de un año post cirugía, con resolución completa de sus crisis convulsivas, por lo que no parece existir relación entre la evolución de la actividad epiléptica y la psicótica, tampoco con respecto a la lateralidad del foco epiléptico (Calvet et al., 2011).

En muchos de los casos donde se presentan complicaciones psiquiátricas posquirúrgicas se ha evidenciado sintomatología psiquiátrica previa, a pesar de que esto no es una contraindicación absoluta, se deben hacer una evaluación de forma rutinaria previo y posterior a la cirugía, siempre teniendo en cuenta que las posibles complicaciones para dar una atención oportuna (Foong-Flugel, 2007).

### **2.3.7 Psicosis epiléptica y suicidio**

En un estudio de pacientes con psicosis interictal y posictal se documentó cuatro intentos de suicidio con dos exitosos, esto de un grupo de cuarenta y tres pacientes (Tarulli et al., 2001). Otro estudio encontró una asociación bidireccional entre riesgo suicida y epilepsia, donde existe un riesgo mayor de suicidio 3 años antes y 2 años después del diagnóstico de epilepsia y parece que el uso de antiepilépticos no está relacionado a un mayor riesgo suicida debido a que el riesgo no aumenta después del diagnóstico (Hesdorffer et al., 2012). En un reporte de caso del año 2002 de una persona con historia de epilepsia con crisis parciales desde la edad de 4 años, cuya epilepsia ha sido resistente

a tratamiento y ha llegado a presentar en promedio de dos a tres crisis parciales por semana con al menos una generalización secundaria por mes, se ingresa con historia de una semana de síntomas depresivos con ideación suicida (Krishnamoorthy et al., 2002). De manera que el constante monitoreo de síntomas psicóticos en estos pacientes es fundamental, pues la morbimortalidad de ambos es alta. Esta asociación parece corresponder a dos elementos particulares que predisponen a epilépticos al suicidio, el bajo umbral convulsivo y el riesgo aumentado de presentar trastornos psiquiátricos como la psicosis, dos componentes fundamentales de tal riesgo (Hesdorffer et al., 2012). Se propone que la identificación de comorbilidades durante la vida de un epiléptico disminuiría el riesgo suicida en esta población (Kanner, 2014).

## **2.4 Mecanismos psicopatológicos de la psicosis en epilepsia**

### **2.4.1 Generalidades cerebrales (neuroanatomía estructural)**

El órgano encargado del pensamiento, la conducta, las funciones ejecutivas superiores y emociones es el cerebro, el cual está dividido en regiones con funciones diferentes; a nivel histológico las células neuronales se dividen en neuronas de proyección o principales (como piramidales) y otras llamadas interneuronas que participan actuando sobre neuronas locales, mientras que las principales actúan en neuronas llamadas posinápticas a distancia. De forma frecuente, las neuronas persinápticas ejercen una sinapsis excitatoria mientras que las interneuronas ejercen una acción inhibitoria sobre las principales y otras neuronas inhibitorias también, aunque no siempre es así, se pueden establecer también circuitos de retroalimentación negativa. La señalización neuronal se

ejerce a través de los axones neuronales utilizando corriente electrobioquímica, ésta depende de cambios en el potencial transmembrana y para eso necesita flujo de iones como sodio, potasio, calcio, y cloro a través de la membrana celular y de esa manera tener variabilidad en la concentración dentro y fuera de la célula que va a permitir la transmisión sináptica, a ese fenómeno se le llama despolarización celular cuando supera el potencial de acción, que se refiere al mínimo estímulo necesario para propagar la señal sináptica, el flujo de iones depende de los llamados canales iónicos, los cuales responden a la presencia de neurotransmisores, estos secretan entre una neurona y otra en el espacio sináptico que los separa. (Lerche, Jurkat-Rott y Lehman-Horn; 2001). Entonces, la comunicación neuronal se lleva a cabo mediante señalización eléctrica, dependiendo de los cambios de voltaje o la excitabilidad neuronal. Existen dos mecanismos subyacentes para que esto se lleve a cabo: uno es la conducción axonal que utiliza los potenciales de acción y la transducción de señal de una neurona a otra mediante la transmisión sináptica. En ambos mecanismos intervienen los canales iónicos ya sea que se activen por voltaje (transmisión axonal) o por unión ligando receptor (sinapsis), estos canales son proteínas que se encuentran incrustadas en la membrana. De manera general se habla de la existencia de dos tipos de redes neuronales que mantienen el equilibrio de la comunicación interneuronal: circuitos excitatorios y circuitos inhibitorios. Tradicionalmente se mencionan los receptores de glutamato como excitatorios y los de GABA como inhibitorios; sin embargo, debemos tener claro que una neurona puede inhibir otra neurona inhibitoria de manera que el resultado final va a ser falta de inhibición de una neurona excitatoria, por ejemplo, las neuronas de proyección, entonces, aunque el mediador sea GABA no necesariamente el efecto va a ser inhibitorio de forma global.

#### **2.4.2 Neurotransmisores/ Receptores implicados**

Entre los principales neurotransmisores están: el glutamato, acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina, de estos, el glutamato se conoce como excitador por excelencia, actúa sobre dos tipos de receptores metabotrópicos e ionotrópicos, los últimos se dividen según la unión ligando receptor en cuanto a fuerza de unión se refiere en tres AMPA, NMDA y kainato, en general, son permeables al sodio y al potasio, de manera que la entrada de sodio despolarice la membrana celular, los de NMDA también tienen un canal de calcio. Los receptores de glutamato están ampliamente distribuidos en las células del sistema nervioso central encontrándose en células de la glía y en neuronas, son los que se conocen como receptores de proteínas G, que están constituidas de forma que atraviesa las membranas siete veces en una secuencia proteica o lo que es lo mismo, siete dominios transmembrana. Existen dos tipos: metabotrópicos (mGlu) que se subdividen en ocho subtipos según su estructura proteica y las vías neuronales que son las que se relacionan e ionotrópicos, estos últimos se encuentran mayormente a nivel posináptico. (Niswender et al., 2010). Los mGlu se subdividen en tres grupos I (mGlu5, mGlu1), II (mGlu2, mGlu3) y III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8); los tipos II y III inhiben la adenilato ciclasa, mientras que los tipo I estimulan el ácido araquidónico y su liberación, formación de AMP cíclico y la actividad de la fosfolipasa C; los del grupo II se encargan del retrocontrol negativo, obviamente esto se activa cuando hay niveles elevados de glutamato, se encuentran en la membrana pre sináptica y los mGlu3 también en células de la glía (Wright et al., 2012). Se teoriza que los receptores de glutamato tienen un rol relevante en la fisiopatología tanto de la esquizofrenia como de la epilepsia, tradicionalmente se han catalogado como receptores excitatorios por excelencia,

alteraciones en estos mediadores de la neurotransmisión pueden generar un estado de hiperexcitabilidad con redes hiperexcitables y con neurotoxicidad (Dedeurwaerdere et al., 2014)

Dentro de los inhibidores se dice que el más importante es GABA, actúa sobre dos tipos de receptores, unos postsinápticos (GABA tipo A); que son permeables a cloro, siendo el ingreso de este ion a nivel intracelular lo que permite la hiperpolarización de membrana y le concede su capacidad de inhibir la transmisión nerviosa aumentando el potencial de acción; el otro tipo son los receptores presinápticos (GABA B), que se encargan de regular la secreción del neurotransmisor (Lerche, Jurkat-Rott y Lehman-Horn; 2001), estados de poca actividad GABA se relacionan con hiperexcitabilidad siendo un sustrato óptimo para las crisis convulsivas y la psicosis.

Los receptores de dopamina son el objetivo terapéutico de la mayoría de antipsicóticos, durante años las primeras aproximaciones teóricas a la psicosis establecieron que en dicho fenómeno existe una disregulación dopaminérgica a nivel presináptico y además, una secreción anormal en el espacio sináptico, inicialmente se creía que un estado hipodopaminérgico a nivel prefrontal se acompañaba de hiperdopaminergia subcortical; específicamente de hiperdopaminergia presináptica sobre todo en el estriado (Howes y Kapur, 2009). La transmisión anormal de dopamina se evidenció cuando al administrar amfetamina, la secreción dopaminérgica que está, estimula, genera mayor ocupación de receptores D2 en pacientes cuando se compara con el grupo sano (Jones y Pilowsky, 2002).

La dopamina es uno de los principales neurotransmisores en el cerebro, existen dos sistemas principales: el área tegmental ventral y la sustancia nigra, estas tienen proyecciones a las áreas mesolímbicas mesocorticales y estriado; además, existe otra vía independiente que es la tuberoinfundibular que se proyecta desde el hipotálamo hasta la hipófisis. Los receptores dopaminérgicos están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, tienen siete dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G; se dividen en dos según sea su acción sobre adenilato ciclasa y tienen secuencias amino proteicas diferentes, los D1 y D5 estimulan adenilato ciclasa mediante Gs mientras que los D2, D3, y D4 inhiben adenilato ciclasa mediante Gi (Jones y Pilowsky, 2002).

En el estriado existe un porcentaje de neuronas (2-3%), que son interneuronas colinérgicas, inhibidas por la acción del receptor D2; por tanto, el bloqueo D2 de los antipsicóticos aumentaría la frecuencia de disparo y liberación de acetilcolina de dichas neuronas, esto particularmente involucra a los receptores M1 y M4 de acetilcolina que se localizan en las membranas dendríticas de las principales neuronas del estriado, la acción sobre estos receptores de acetilcolina daría los efectos tanto antipsicóticos en el caso de los M1, como motores para los M4 de los fármacos antipsicóticos. En la psicosis se teoriza que el estado hiperdopaminérgico genera que la dopamina estimule receptores D2 de interneuronas colinérgicas que van a liberar acetilcolina estimulando receptores M4 de las neuronas espinosas medias del estriado, ocasionan finalmente un aumento de la producción de AMP cíclico, que se cree está involucrado en la producción de síntomas psicóticos (Miller, 2009).

Reciente información acerca del papel del kainato en la psicosis nace de estudios de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, parece existir una hipersensibilidad que se

va desarrollando con el tiempo, del sistema dopaminérgico, tal y como sucede en modelos de esquizofrenia. Cuando se utilizan modelos con ratas se observa que cuando inyectan kainato a nivel intra amigdalino, se genera una pérdida de neuronas piramidales en hipocampo luego de un estatus convulsivo, esto sugiere que el daño en el hipocampo es el responsable ulterior de generar hipersensibilidad dopaminérgica, este modelo de kainato demuestra que la psicosis epiléptica puede generarse por sensibilización patológica del sistema dopaminérgico mesolímbico o por kindling de forma indirecta (Ando, Morimoto, Watanabe, Ninoyima y Suwaki, 2004).

### **2.4.3 Neuroanatomía funcional**

Entre las zonas cerebrales involucradas con psicosis se ha asociado hiperactividad lóbulo temporal medial e hipoactividad frontal durante alucinaciones con PET, y actividad inapropiada temporal medial, esta relación de disfunción fronto-temporal parece ser más pronunciada en esquizofrenia y varía según el cuadro psicótico que se presente (Butler et al., 2012). Se ha descrito que, en pacientes con esquizofrenia, aparentemente la disfunción inicial es a nivel frontal, luego se extiende a una desconexión frontotemporal, mientras que en la psicosis relacionada con epilepsia existiría primeramente una hiperactividad del sistema límbico (Butler et al., 2012). Esto informaría de dos vías que podrían generar psicosis con mecanismos subyacentes diferentes entre ellas, pero que pueden tener manifestaciones clínicas muy similares.

La teoría que tradicionalmente ha explicado el fenómeno psicótico se fundamenta en una alteración en la transmisión dopaminérgica, la región límbica con hiperdopaminergia se

asocia a síntomas positivos y la hipodopaminergia en región frontal con los síntomas negativos de la esquizofrenia como alteraciones alogia, alteraciones del lenguaje y amotivación (Jones y Pilowsky, 2002).

Durante los años, la hipótesis neuroanatómica de la psicosis ha consistido en una disfunción de la señalización entre regiones cerebrales que forman circuitos, por ejemplo, una desconexión hipotalámica con otras regiones cerebrales, recientemente se evidenció desconectividad entre hipocampo y cíngulo anterior, giro temporal superior, tálamo y corteza prefrontal medial (Samudra et al., 2015), estudios de pacientes psicóticos han demostrado evidencia acerca del mecanismo de la psicosis en la esquizofrenia, la desconectividad frontotemporal parece ser la hipótesis más aceptada, esto basado en observaciones de neuroimágenes. Cuando miden flujo cerebral con PET a pacientes mientras cursan con alucinaciones, se observa aumento en la actividad de núcleos subtalámicos, tálamo y estriado, estructuras límbicas sobre todo hipocampo y otras regiones paralímbicas, corteza órbita frontal y los giros parahipocampal y cíngulo; también disminución de la actividad en corteza prefrontal rostral y ventromedial (Butler et al., 2012). Esto nos da información de cuales áreas presentan alteraciones durante el fenómeno alucinatorio, componente importante en la clínica que presentan los pacientes durante los episodios psicóticos en esquizofrenia y epilepsia. Otra región que se ha asociado con psicosis en pacientes epilépticos es el giro temporal medio, parece estar en relación con alucinaciones auditivas en esos pacientes (Diederer et al., 2010).

La amígdala es la región anatómica que se conoce está ligada a la respuesta ante estímulos peligrosos entre especies, esto se mantiene similar, en los seres humanos existe un sistema un poco más complejo pues se le da significado emocional a las palabras y a los eventos

que se guardan como recuerdos, o sea, se almacena la información como símbolos, que pueden evocar en condiciones similares según una valoración de todos los estímulos que se perciben en un determinado momento, pero también la amígdala puede generar respuesta de huida, de ansiedad anticipatoria ante eventos futuros. Esto parece tener relación con las interpretaciones delirantes del medio que hacen los pacientes psicóticos, la activación de la amígdala ha sido probada mediante neuroimágenes como RMN, esto cuando le dicen previamente a los sujetos de estudio que van a ser sometidos a un estímulo aversivo o peligroso, el cual se espera genere miedo, parece ser que dependiendo de si el estímulo es visual o verbal se activa la amígdala derecha en el primer caso y la izquierda en el segundo. Además, se observó en esas mismas circunstancias activación de la corteza insular que le transmite una representación más cortical del miedo a la amígdala (Phelps et al., 2001), la insula está involucrada en transmitir la representación cortical del miedo y dolor hacia la amígdala. También la activación del cíngulo anterior se ha ligado al proceso de atención junto con la evaluación cognitiva de estímulos emocionales. Se ha observado activación de esta región en situaciones que representan un peligro (Phelps et al., 2001), jugaría un papel en la interpretación delirante de estímulos en pacientes psicóticos junto con regiones frontales, de hecho, la región frontal que también se ha ligado a la psicopatología de la esquizofrenia y psicosis, específicamente en las regiones corteza prefrontal dorso lateral, corteza prefrontal ventrolateral y corteza del cíngulo anterior, las cuales tienen relación con planeamiento, memoria de trabajo y control cognitivo; además, se ha encontrado disminución del tamaño de zonas como hipocampo y para hipocampo cuando se comparan esquizofrénicos con sujetos sanos (Honea et al., 2005), de manera que no existe una adecuada significación e integración cognitiva de las

emociones y la interpretación de estímulos puede ser errónea, magnificando la valoración de peligro y permitiendo el proceso de pensamiento delirante. En pacientes con epilepsia que presentan psicosis se esperaría una disfunción del cíngulo, de hecho, los pacientes con psicosis posictal presentan en el electroencefalograma alteración continua durante la clínica psicótica en el giro anterior del cíngulo (Kuba et al., 2012), dicha estructura es una región convergente en la fisiopatología de la psicosis epiléptica y la génesis de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos. De hecho, en un estudio realizado con tomografía de emisión de positrones donde utilizan fluorodeoxiglucosa como marcador y comparándola con imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear (RMN), estudiaron a ciento setenta pacientes de los cuales eran ciento tres controles normales y sesenta y siete pacientes con esquizofrenia no tratada, encontraron que, aparte de daño en el giro anterior del cíngulo, también los pacientes mostraron tasas metabólicas mayores en la sustancia blanca frontal, fascículo longitudinal superior, cuerpo caloso y sustancia blanca del lóbulo temporal, pero metabolismo de glucosa levemente disminuido en regiones como lóbulos frontales y temporales, giro del cíngulo, núcleo medio dorsal del tálamo cuando lo comparaban con sujetos normales (Buchsbaum et al., 2007). Estos hallazgos probablemente se producen secundario a defecto de los tractos de la sustancia blanca, requieren mayor aporte energético para funcionar, ineficacia de la transmisión neuronal de los circuitos, daño de la sustancia blanca como por ejemplo alteraciones de la densidad de los paquetes axonales.

También existe registro de algunas diferencias entre pacientes epilépticos con psicosis cuando se comparan con epilépticos libres de esos síntomas, en el grupo psicótico, un estudio mostró aumento en el grosor cortical de corteza prefrontal derecha, corteza

cingulada anterior derecha y giro temporal medio derecho cuando comparaban epilépticos con psicosis frente aquellos libres de ella (DuBois et al., 2011). En un estudio que compara pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con y sin psicosis con controles sanos, se evidenció que aquellos que presentaron psicosis tenían un volumen total cerebral menor, y particularmente un aumento del volumen de las amígdalas de forma bilateral sin predominio por ningún lado (Tebartz van Elst et al., 2002).

En un reporte de caso de una paciente con epilepsia temporal resistente a tratamiento que presentó psicosis asociada a actividad convulsiva con alucinaciones, estupor y miedo a repetición, se documentó por medio de un monitoreo electroencefalográfico que la aparición de síntomas psicóticos concuerdan con cambios en la frecuencia y morfología de las descargas epileptiformes, sobre todo, en su mayoría restringidas a la amígdala izquierda y conforme mejoró de su psicosis desaparecieron las descargas epileptogénicas en esa región (Takeda et al., 2001), actividad epileptogénica de regiones profundas y límbicas podrían semejar los mecanismo fisiopatológicos de la psicosis en esquizofrenia mientras se mantenga la actividad eléctrica anómala.

#### **2.4.4 Mecanismo fisiopatológico**

De manera general se han sugerido algunas asociaciones causales entre epilepsia y psicosis: mecanismos independientes de la frecuencia de crisis convulsivas (genética o lesiones límbicas bilaterales), cambios en la neurotransmisión y neuromodulación en los estados posictales o ictales, las convulsiones pueden causar psicosis agudas por sí mismas pero también van generando un daño acumulado que disminuye el umbral para presentar

psicosis, aumento de la actividad inhibitoria neuronal relacionado con crisis consecutivas o epilepsia crónica y/o que los episodios psicóticos correspondan a una psicosis alternativa secundaria, a un desorden de base que entre su espectro clínico pueda presentar tanto psicosis como convulsiones (Tarulli et al., 2001). La epilepsia y la descarga constante llamada kindling se ha estudiado en modelos animales y se propone como facilitador de la psicosis epiléptica, sobre todo la interictal. Otro mecanismo propuesto son los cambios que se generan en los neurotransmisores como cambios en la sensibilidad de receptores posinápticos de dopamina, resultando en una disminución de glutamato y aspartato; también en el contexto convulsivo se propone que cuando hay crisis a repetición aumenta la expresión de ARN mensajero para C-fos y factor de crecimiento neuronal (NGF por sus siglas en inglés) genera una regeneración anormal y desconexión de fibras presinápticas glutamatérgicas, lo que desencadena psicosis (Roy, Balon, Penumetcha y Harrison, 2014), esto explica el por qué es más frecuente la psicosis en epilépticos refractarios que tienen mayor cantidad de crisis convulsivas en promedio.

Particularmente la epilepsia del lóbulo temporal guarda estrecha concordancia con esquizofrenia en cuanto a los hallazgos patológicos en ciertas regiones neuroanatómicas sobre todo del sistema límbico (hipocampo amígdala y tálamo) (Blumcke et al., 2013). La epilepsia por tener un curso crónico, es importante tener en cuenta el sustrato donde se generan los síntomas psicóticos en cada persona, pues en los pacientes que sufren de crisis convulsivas va a existir un deterioro en las funciones cerebrales debido a la afección neuronal sumada a lo largo del tiempo por actividad convulsiva a repetición, se generan cambios en el flujo sanguíneo cerebral (Hilger et al., 2016). De manera que la misma epilepsia puede predisponer a presentar psicosis, según la disfunción de ciertas áreas y

circuitos, esto se ha comprobado cuando se encuentran puntos de convergencia entre esquizofrenia y epilepsia con psicosis; la actividad convulsiva a repetición genera una elevación transitoria de niveles extracelulares de dopamina en hipocampo, estriado, núcleo acumbens y corteza prefrontal, puede generar una hipersensibilidad del sistema dopaminérgico, esto concuerda con la teoría dopaminérgica de la psicosis y esquizofrenia ( Ando et al., 2004). La transmisión dopaminérgica hiperactiva en regiones límbicas como amígdala y acumbens explican la aparición de delirios debido a mala interpretación de estímulos inocuos y un inadecuado filtro de las percepciones generaría las alucinaciones frecuentes en las psicosis epilépticas, a esto se le suma una transmisión tónica relativamente disminuida en la corteza frontal y prefrontal que explicaría en la esquizofrenia y la psicosis alteraciones del lenguaje, pensamiento, funciones ejecutivas y falta de motivación (Jones y Pilowsky, 2002).

Tanto en pacientes con epilepsia con psicosis como en pacientes con esquizofrenia sin medicación existe una alteración cerebral que vuelve ineficiente la transmisión de mensajes a través de los circuitos cerebrales, dicha alteración consiste en daño de la sustancia blanca por requerimientos energéticos aumentados que involucran alteraciones en los axones y su estructura microscópica (Buchsbaum et al., 2007). De forma que alteraciones en algunas áreas como el giro anterior del cíngulo estaría relacionado con la aparición de síntomas psicóticos tanto en psicosis relacionadas a epilepsia como las que no lo están, sobre todo en la psicosis posictal.

Aparte del daño en la estructura neuroanatómica, a nivel biomolecular se han identificado algunas alteraciones en la constitución o expresión de algunos canales iónicos tanto en esquizofrenia como en epilepsia, este último perpetúa ese desbalance de monoaminas

neurotransmisoras, permitiendo estados de hiperexcitabilidad que van generando daño axonal y celular con el tiempo, por lo que a mayor exposición a la actividad epileptogénica, mayor daño celular. De hecho, la epilepsia más resistente al tratamiento es la temporal mesial. En epilepsia temporal mesial es importante el rol que juega la liberación de glutamato, esta genera neurotoxicidad ulteriormente junto con una neuroplasticidad sub óptima y aberrante (Dedeurwaerdere et al., 2014), se entiende que este tipo de epilepsia es el que más frecuentemente se asocia con psicosis, podemos dilucidar que como parte de la fisiopatología convergente entre estas dos entidades diagnósticas tenemos, aparte de la degeneración de las vías que comunican áreas del cerebro, la liberación excesiva de ciertos neurotransmisores, se sabe que en epilépticos cuando se genera actividad eléctrica epileptogénica la acción de glutamato sobre NMDA permite la apertura de canales de calcio, perpetuando el estado de hiperexcitabilidad pues le resulta más fácil a la célula generar un potencial de acción, no solo por la entrada de iones de sodio, sino por que el exceso de potasio extracelular no permite la salida de éste desde el espacio intracelular haciendo que la repolarización no sea tan efectiva, y que resulte más fácil volver a generar un potencial de acción nuevamente ante estímulos menores, al menos de forma inicial; esto también favorecería la aparición de síntomas psicóticos, se ha evidenciado un rol fundamental del estado hiperglutamatérgico en el entendimiento de la esquizofrenia y su etiopatogenia.

El estado hiperglutamatérgico va a activar un retrocontrol negativo por medio de los receptores tipo II, los cuales se han encontrado ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, los mGlu2 se localizan en cortezas, ganglios basales, estructuras límbicas, en este último sobre todo en hipocampo y la capa de células granulares en el

cerebelo, mientras que el mGlu3 en varios núcleos talámicos, cortezas, ganglios basales y sistema límbico, puente y cerebelo (Wright et al., 2012). La alteración en general de los receptores del grupo II lleva a una hiperexcitabilidad neuronal consecuencia directa de la falta de inhibición de canales de calcio y falta de activación de canales de potasio, esto debido a la falta de inhibición de la adenilato ciclasa que normalmente corresponde a la vía de señalización de este grupo II. También se genera una disfunción de la liberación de glutamato pre sináptico como consecuencia de un estado hiperglutamatérgico asociado a la alteración del retrocontrol, esto se ha evidenciado no solo en esquizofrénicos sino también en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Aronica et al., 2000), esto contribuye a la aparición de convulsiones recurrentes, por este mismo mecanismo se generaría un estado de hiperexcitabilidad en los pacientes que presentan psicosis ya sean epilépticos o esquizofrénicos.

Al igual que en la epilepsia, se han implicado los lóbulos frontales, ganglios basales y lóbulos temporales con la psicosis y la esquizofrenia, dichas áreas se comunican entre sí mediante proyecciones glutamatergicas, jugando los receptores mGlu del grupo II algún rol considerable (Gupta et al., 2005), aunque los hallazgos son divergentes y en poblaciones heterogéneas de esquizofrénicos, se teoriza que cuanto más similar a la epilepsia del lóbulo temporal más expresión de receptores mGlu se encontraran disfuncionantes, esto cuando analizan las alteraciones de la red neuronal formada por regiones frontales, temporales y límbicas.

La cronificación del estado hiperglutamatérgico puede generar cambios en la función de algunos receptores, inicialmente la autorregulación por retrocontrol que ejercen los auto receptores mGlu2/3 que se considera una forma de neuroplasticidad protectora contra la

anoxia glutamatergica, inclusive, con sustento en esta hipótesis, se ha propuesto que debido a que en pacientes esquizofrénicos existe una señalización aberrante de los circuitos de glutamato, un futuro objetivo terapéutico se encontraría en agonistas del receptor mGlu pues se cree que mediante estos se puede regular la señalización patológica y disminuir los síntomas psicóticos (Noetzel et al., 2012); así mismo, se ha trabajado con estos receptores en epilepsia pues se cree que intervienen de varias formas en la excitabilidad neuronal mediante proteínas G y canales iónicos, regulan la sinapsis tanto de glutamato como de GABA (Moldrich et al., 2003). Aunque la vía final parece ser común entre epilepsia y esquizofrenia, la génesis en esencia toma caminos diferentes. En la esquizofrenia se ha propuesto que existe una alteración en el funcionamiento de las vías glutamatergicas, propone, eso sí, que inicialmente la etiopatogenia correspondería a una disminución inicial de la transmisión de dicho neurotransmisor, generaría un estado en las vías neuronales de hipo actividad o hipo funcionamiento, finalmente, las interneuronas gabaérgicas no logran generar una adecuada inhibición de las proyecciones de glutamato hacia la corteza prefrontal (Dedeurwaerdere et al., 2014), con el transcurrir del tiempo generaría una falta de inhibición sostenida de las neuronas que liberan glutamato (excitatorias). Por el otro lado, en la epilepsia, la anoxia inicial correspondería a estados hiperglutamatergicos debido a los cambios neuronales durante las crisis convulsivas. La desinhibición de las proyecciones glutamatergicas va a aumentar su señalización, esto lleva a la primera hipótesis de la psicosis que tenía que ver con la dopamina en exceso, sobre todo, en regiones prefrontales, como se ha evidenciado en modelos animales y agonistas de NMDA, la presencia de este estado hiperdopaminérgico se ha demostrado ampliamente, encontrándose niveles de glutamato y glutamina más

bajos conforme avanzan las edades de las personas cuando se hace una comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos (Marsman et al., 2013); además, se han encontrado menores niveles de glutamina y glutamato en corteza cingulada anterior izquierda junto con niveles bajos de n-acetil aspartato en presencia de síntomas positivos, esto en pacientes esquizofrénicos (Théberge et al., 2003). Sin embargo, esta última mencionada se presenta al parecer, en particular congruencia aunque de forma inversa con el transcurso y la aparición de alucinaciones, delirios, lenguaje y conducta desorganizada que también son parte en ocasiones de los episodios psicóticos asociados a enfermedad epiléptica.

Por otra parte, existen teorías con una tendencia a analizar la fisiopatología de la psicosis desde el paradigma autoinmune tal y como se ha visto sucede en algunas encefalitis límbicas o autoinmunes, de manera que existe una parte de las psicosis que se cree se producen mediadas por un mecanismo autoinmune donde se producen anticuerpos contra receptores, tal es el caso de las encefalitis por anticuerpos anti receptores de NMDA, pero también se ha evidenciado este mecanismo en pacientes con primeros episodios psicóticos y epilepsia se han encontrado otros anticuerpos como aquellos contra LGI1 (Deakin et al., 2014), en pacientes con primeros episodios psicóticos se encontraron anticuerpos de superficie contra receptores D2 de dopamina y su subunidad NR1 (Pathmanandavel et al., 2015), esto en psicosis aislada lo cual nos puede sustentar y darle peso a la hipótesis del daño mediado por neuro inmunidad. Por otro lado, en una revisión de evidencia se establece que los anticuerpos anti NMDA en pacientes con psicosis, pero sin otra clínica de encefalitis, están presentes en forma significativa solo para la subclase

IgG y en realidad la minoría de estos pacientes son positivos por anticuerpos (Pollak et al., 2014).

Existe una propuesta de que hay actividad eléctrica convulsiva subclínica en la región mesio-temporal e hiperactividad límbica en pacientes con psicosis, se ha asociado mayormente con la psicosis posictal debido a la mayor prevalencia de conductas violentas y suicidas en esta población, que probablemente ocasiona una interpretación delirante del medio, secundario a la disfunción límbica; generando una mala interpretación afectiva de sí mismos y del medio (Hilger et al., 2016). A pesar de esto, debemos recordar que la región temporal límbica está altamente conectada con las regiones frontales y la información hace escala en el cíngulo, por lo que esas áreas también estarían involucradas. Esta actividad subclínica estaría generando descargas anómalas aun en ausencia de crisis convulsivas, a esto se le llama actividad eléctrica no convulsiva y se debe tener en cuenta en todo tipo de psicosis en epilepsia.

Cuando hablamos particularmente de la psicosis asociada a la mejoría, normalización de actividad eléctrica epileptogénica o fenómeno de normalización forzada; existen algunas propuestas con respecto a cambios neurobioquímicos que son de importancia a la hora de estudiar dicho fenómeno. Como ya hemos mencionado en este apartado, las hipótesis catecolaminérgicas han sido demostradas en pacientes con epilepsia, esquizofrenia y psicosis, encontrando alteraciones de la disponibilidad dopaminérgica la cual se ha evidenciado en estudios que demuestran que los agonistas de dopamina tienen la capacidad de precipitar psicosis, recientemente se habla no solo de teorías monoaminérgicas como causantes del cuadro clínico, sino de una disfunción en todo el sistema de neuratransmisión como otros receptores y vías en general. Siguiendo con las

monoaminas, la disfunción de receptores de glutamato también ha sido evidenciada junto con la disminución de la actividad inhibitoria de GABA en epilepsia, este estado de desbalance entre inhibición y excitación resulta en el estado de hiperexcitabilidad cerebral. Finalmente, es una interacción más compleja entre interneuronas y neuronas principales, el sistema gabaérgico es utilizado como diana farmacológica en epilepsia, “interesantemente los anticonvulsivantes que aumentan niveles de GABA están asociados con estados psicopatológicos en más de un 10% de los pacientes, caracterizándose por cambios del humor, agitación e incluso eventos con síntomas psicóticos de naturaleza paranoide” (Krishnamoorthy et al., 2002).

Es importante mencionar que la actividad eléctrica y la señalización interneuronal está mediada finalmente a nivel molecular y celular por canales iónicos, donde alteraciones genéticas se han relacionado directamente con algunos subtipos de epilepsia; además, la expresión de estos canales a nivel límbico puede jugar un papel fundamental pues como se ha mencionado, esta región está implicada en una gran cantidad de instancias clínicas psiquiátricas y neurológicas, puede ser fundamental en el entendimiento de trastornos paroxísticos como el de normalización forzada. Se ha propuesto como mecanismo necesario para la normalización forzada debido a que se presenta mayormente en epilepsias del lóbulo temporal, la actividad eléctrica constante en pacientes epilépticos de difícil manejo en el lóbulo temporal mantiene una especie de inhibición sobre las estructuras límbicas de ese mismo lado, pero cuando se logra controlar o disminuir dicha actividad eléctrica, ya sea por métodos quirúrgicos o farmacológicos, se pierde la inhibición que se mantenía sobre el sistema límbico y este último sería el responsable tal y como se ha constatado en varios estudios de la aparición de cambios conductuales y del

pensamiento (González et al., 2012). Esto también demuestra que el proceso psicótico va a depender primeramente del sustrato cerebral del individuo; teniendo en cuenta lesiones cerebrales, malformaciones, atrofia de estructuras, zonas con más o menos metabolismo, alteraciones constitutivas producto de la codificación genética del engranaje de señalización neuronal (canales, producción y recaptura de monoaminas), y también, de cuál es la condición al corte de dicha señalización como por ejemplo si existe actividad paroxística no convulsiva o si se cambia el balance como en la normalización forzada, por lo que la valoración debería ser individualizada.

#### **2.4.5 Genética implicada**

Se cree que existen determinantes genéticos que en conjunto con los ambientales y del neurodesarrollo, podrían tener un impacto diferente entre los tipos de psicosis relacionada con epilepsia (Kanemoto et al., 2012). Se ha descrito acerca de una asociación entre epilepsia y esquizofrenia en pacientes que presentan una mutación en el gen CNYNAP2 el cual se cree interviene en la organización de axones mielinizados, de manera que su alteración afectaría la migración neuroblástica que también está presente en esquizofrenia (Friedman et al., 2008). Otros genes asociados a un punto de convergencia entre psicosis y epilepsia son los genes asociados a una familia llamada inactivada de glioma rico en leucina (LGI), los cuales parecen tener especial relevancia en el contexto de epilepsias parciales con alucinaciones auditivas y que también tendrían un rol en pacientes psicóticos o esquizofrénicos con predominio de alucinaciones auditivas y trastorno formal del pensamiento, esto debido a que estarían interviniendo en el neurodesarrollo y

regulación de la transmisión glutamérgica (Casella et al., 2009), particularmente se describe una forma de epilepsia luego de hacer estudios en cerebros de ratas donde identifican una disfunción ligando el receptor que produce finalmente las crisis convulsivas, donde la proteína LGI1 se une al receptor, una proteína transmembrana llamada ADAM22, por sí misma la mutación de ADAM22 produce convulsiones y también mutaciones en LGI1 debido a que sus formas mutadas no se unen al receptor de forma adecuada (Fukata et al., 2006), ambas proteínas están genéticamente relacionadas a la epilepsia, conforman otra convergencia entre psicosis y epilepsia y nos da luz de un nuevo mecanismo de control de la sinapsis excitatoria.

En una investigación de pacientes con una forma particular de epilepsia llamada epilepsia de lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, donde las crisis epilépticas son de predominio nocturno, se han identificado mutaciones en dos genes que codifican para receptores de acetilcolina (CHRNA4 y CHRNB2), sus hallazgos sugieren una asociación entre la mutación 776ins3 y la aparición de síntomas psiquiátricos (Magnusson et al., 2003). Las alteraciones puntuales en algún gen que codifica para receptores como los canales iónicos, van a determinar posteriormente problemas de la conducción nerviosa, ya sea a nivel de la sinapsis o del potencial de acción. Existen alteraciones genéticas como las descritas supra que son halladas tanto en epilepsia como en psicosis y otras alteraciones psiquiátricas, de manera que parecen ser un punto de convergencia. En un mismo individuo pueden existir variaciones de más de un gen, lo que determinaría finalmente el funcionamiento particular y específico de ese sujeto, a esto se le debe sumar en el contexto de un epiléptico, los cambios epigenéticos que siguen a la actividad

epileptogénica y los cambios electrofisiológicos, lo que va a ser de mayor magnitud en pacientes de difícil control farmacológico.

## **2.5 Estudios de neuroimágenes y electrofisiológicos**

### **2.5.1 Resonancia magnética Nuclear (RMN).**

Los avances tecnológicos en neuroimágenes nos puede proveer información neuroanatómica importante cuando se realizan comparaciones entre poblaciones, con el fin de entender mediante diferencias encontradas, cuáles zonas están implicadas; en el caso de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis se encontró específicamente reducción de la sustancia gris de forma bilateral en las regiones temporales inferiores, giro medio superior y fusiforme y en el hipocampo y giro parahipocampal izquierdo. Con respecto a la sustancia blanca se observó reducida de forma bilateral en giro fusiforme y parahipocampal, hipocampo, giro temporal medio y superior, cíngulo, cuerpo calloso, tálamo posterior y sus proyecciones, cápsula interna, fibras del núcleo caudado, además en giro temporal superior y mesencéfalo izquierdo de forma unilateral (Sundram et al., 2010).

En un estudio de resonancia magnética nuclear se encontraron hallazgos de alteraciones de sustancias gris y blanca que era más pronunciada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis cuando se comparaban con aquellos sin psicosis; además de tener sobre posición de hallazgos con algunos encontrados en los pacientes con esquizofrenia (Sundram et al., 2010). En epilépticos sin psicosis predomina cuando se realizan volumetrías adelgazamiento generalizado predominantemente de ambas cortezas

prefrontales, puede abarcar, en ocasiones, giro temporal medio derecho y corteza cingulada anterior (DuBois et al., 2011).

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis interictal con síntomas similares a esquizofrenia presentan disminución en el volumen de sustancia gris a nivel de lóbulos frontoparietal y temporal (Marsh et al., 2001). También se ha encontrado que cuando la psicosis en epilepsia se presenta con síntomas similares a la esquizofrenia, los sujetos presentan amígdalas más grandes que aquellos sin esta clínica, también aumento de tamaño de hipocampo anterior (Tebartz van Elst et al., 2002).

Al comparar sujetos sanos con esquizofrénicos se observa que ante ansiedad anticipatoria de un evento peligroso, los controles sanos experimentan un aumento transitorio de la actividad de la amígdala e hipoactividad sostenida de ambos hipocampos, mientras que en los sujetos con esquizofrenia y paranoia los hipocampos mostraban una hiperactividad aun en condiciones de seguridad (Butler et al., 2012), esto con estudios funcionales.

### **2.5.2 Electroencefalograma (EEG).**

En algunos pacientes donde se ha podido realizar un EEG durante los síntomas psicóticos en psicosis posictal se ha observado un patrón diferente al ictal usual con ondas lentas rítmicas, complejos de ondas picudas en la región temporal mesial derecha y temporal lateral, ondas trifásicas periódicas en el giro del cíngulo anterior, en los dos casos fue ipsilateral al foco donde inició la actividad convulsiva (Kuba et al., 2012). Utilizando los hallazgos del EEG se sugiere que, si se encuentra actividad rítmica y regular, o sea, que se asemeje a la actividad convulsiva propiamente, estaríamos ante un caso de psicosis

ictal debido a que pareciera que cuando se trata de psicosis posictal existe una forma de actividad eléctrica irregular y diferente al patrón convulsivo usual de los pacientes sin psicosis.

Podemos observar en pacientes que presentan tanto en manía posictal como en psicosis una disminución en la frecuencia de descargas epileptogénicas (Nishida et al., 2006), esto en el periodo temprano de forma que podríamos pensar que esa sería una forma de distinguir una psicosis asociada al evento convulsivo o actividad eléctrica convulsiva sin manifestaciones motoras de una psicosis posictal, otro asunto llamativo es que no se encontró diferencias entre episodios maníacos y psicóticos en cuanto a electrofisiología se refiere.

La psicosis posictal desde el punto de vista de electrofisiología, no guarda relación alguna con la actividad interictal del foco epiléptico, en cuanto a lateralidad, ni con actividad epiléptica subclínica (Schulze-Bonhage -Tebartz van Elst, 2010).

### **2.5.3 Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT por sus siglas en inglés Single Photon emission computed tomography).**

Estudio elaborado con seis pacientes que presentaban psicosis posictal, se les realizó un SPECT y un EEG, notaron que aparecían síntomas psicóticos luego de actividad convulsiva tónico-clónica generalizada ya fuera primaria o secundaria a otro foco originario, demostraba, además, asociación entre hiperperfusión temporolateral y psicosis posictal que denotaría hiperactividad de esa zona atómica (Fong et al., 2002).

Estudiando la psicosis posictal se realizó un estudio donde pacientes con episodios psicóticos posictales se les realizó un SPECT durante el episodio sintomático, se mostraron resultados variados como un aumento de perfusión tanto del área dominante del lenguaje como en la no dominante en pacientes distintos, esto desde el primer día de síntomas, en general, las áreas de hiperperfusión eran ipsilaterales al foco epileptogénico originario (Nishida et al., 2006).

En una serie de diecinueve pacientes con psicosis posictal asociada a epilepsia del lóbulo temporal, se ha observado una tendencia a presentar hiperactividad predominantemente en el lóbulo temporal, con alguna tendencia al lado derecho, contrario a lo que se cree de la psicosis interictal que presenta mayor afectación del lóbulo temporal izquierdo, en este estudio los autores no descartan esta idea con la evidencia hallada (Oshima et al., 2011).

## **2.6 Farmacología de la psicosis epiléptica**

### **2.6.1 Generalidades**

El tratamiento farmacológico de la psicosis en epilepsia es complicado pues la mayoría de sustancias con potencial antipsicótico de uso cotidiano en psicosis primarias y secundarias son propensas a causar disminución del umbral convulsivo y desencadenar crisis, también producen alteraciones electrocardiográficas pudiéndose observar paroxismos lo que dificultaría primeramente el diagnóstico y luego la conducta terapéutica, prueba de esto es que se han reportado tasas de incidencia de convulsiones inducidas por neurolépticos que van del 0.1 al 1.5 %, pudiendo llegar hasta un 3 % en el

caso particular de clozapina. Por otro lado, también se ha asociado el uso de anticonvulsivantes con la aparición de psicosis (Farooq-Sherin, 2015).

### **2.6.2 Terapia electro convulsiva (TEC).**

Estudios recientes sugieren que la actividad epileptogénica puede ser un mecanismo protector contra la psicosis en pacientes con epilepsia, de manera que así mismo la terapia electro convulsiva serviría como una inducción médica de convulsiones controladas para tratar la psicosis en estos pacientes (Green et al., 2016), esto podría ser más seguro que otras terapias farmacológicas, finalmente dependería de cómo sea la relación entre actividad eléctrica y síntomas psicóticos para definir en cada persona particular cuál sería la mejor opción y también, con qué frecuencia debería administrarse la TEC.

### **2.6.3 Neurolépticos**

La mayor parte de medicación para la psicosis y particularmente para la esquizofrenia está enfocada o actúa sobre los llamados tradicionalmente síntomas positivos, consiste de manera general en bloquear receptores D2 de dopamina como los llamados antipsicóticos típicos o utilizan una combinación de esto con un antagonismo del receptor de serotonina 5HT2A, a estos se les llama atípicos. En un inicio se planteó la existencia de una relación lineal entre el bloqueo D2 y la mejoría clínica, de manera que en cuanto al efecto antipsicótico debe existir una ocupación de receptores de un 65 al 70 %, para que sea terapéutica; sin embargo, en los estudios no se utilizan dosis mínimas necesarias y antipsicóticos como la clozapina ocupan un porcentaje más bajo y aun así tienen efecto

clínico observable, por lo que este porcentaje podría estar sobreestimado. Esta ocupación genera que empice un efecto sobre los receptores D1 de dopamina y en específico, sobre la producción de AMP cíclico que es controlada por ese receptor, también el bloqueo D2 actúa sobre interneuronas de acetilcolina y sus receptores muscarínico M4 que también contribuyen a la disminución de AMP cíclico generando el efecto antipsicótico. La acción sobre los receptores M1 en las neuronas espinosas medias, la acción sobre este receptor genera supresión de la corriente de potasio, lleva a una hiperexcitabilidad neuronal y a efectos motores secundarios, el bloqueo D2 a nivel de hipófisis genera la hiperprolactinemia (Miller, 2009).

Dentro de los antipsicóticos atípicos que poseen bloqueo D2 y antagonismo sobre 5HT2A están la quetiapina, risperidona, olanzapina, clozapina y ziprasidona; el antagonismo con el receptor de serotonina aun no está del todo claro en cuanto al efecto clínico que produce, más allá de disminuir los síntomas extrapiramidales por antagonismo D2 en el estriado. La ocupación sostenida de receptores D2 no es necesaria para el efecto antipsicótico deseado, parece ser que una rápida disociación entre ligando y D2 confiere un control más fisiológico de la liberación de dopamina (Miyamoto, Duncan, Marx y Lieberman, 2005).

#### **2.6.4 Anticonvulsivantes**

Dentro de los fármacos anticonvulsivantes, la mayoría posee un mecanismo de acción que converge en un mismo punto en cuanto a la fisiología celular, aumenta el límite del potencial de acción, disminuye la conducción nerviosa epileptogénica mediante canales

iónicos o mediante neurotransmisores inhibitorios, con estos fármacos se dice que aproximadamente existe un 30 % de resistencia en cuanto a la actividad epileptogénica se refiere, o sea, que alrededor de un tercio de los pacientes no logran remisión sintomática, esto es de alguna manera un factor de riesgo para la aparición de psicosis en esta población (Dedeurwaerdere et al., 2014). De forma general se pueden dividir en dos grupos según su mecanismo de acción sobre la transmisión neuronal, un grupo actúa sobre GABA (Ácido Gamma Amino Butírico) potenciando su capacidad inhibitoria como los barbitúricos, gabapentina, valproato, vigabatrina, el otro grupo actúa sobre la transmisión excitatoria mediada por Glutamato como lamotrigina, el topiramato tiene un mecanismo mixto. La carbamacepina, oxcarbamacepina, lamotrigina y topiramato actúan de alguna manera sobre canales de sodio, canales de calcio y antagonismo de glutamato ya sea mediante receptores NMDA o AMPA, los dos últimos también sobre GABA, pero no principalmente; el fenobarbital, benzodiazepinas y vigabatrina actúan principalmente sobre GABA; valproato sobre canales de calcio, GABA y NMDA; Zonisamida sobre canales de calcio y sodio (Mula-Mónaco, 2009).

Se ha propuesto que puede existir dentro del espectro de efectos adversos de fármacos antiepilépticos se encuentran síntomas psiquiátricos, entre los fármacos se encuentra el topiramato y levetiracetam, con el fin de investigar esta hipótesis se realizó un estudio con un análisis retrospectivo, con una población de 800 pacientes medicados con topiramato y levetiracetam, no identificaron un riesgo directo entre el uso de estos fármacos y la aparición de síntomas psicóticos, pero cuando compararon el grupo de pacientes libres de convulsiones vs los que no, encontraron que los que estaban libres de actividad convulsiva tenían más riesgo de presentar síntomas psicóticos,

independientemente del fármaco antiepiléptico (Mula, Trimble y Sander, 2007). Específicamente acerca de topiramato en un estudio, donde se recolectó información de los registros de pacientes epilépticos en tratamiento con topiramato, encontraron que de los 431 pacientes a los que se les dio seguimiento, un 5,6 % presentó psicosis, y además identificaron factores de riesgo asociados como historia familiar de trastornos psiquiátricos, lesión de hemisferio izquierdo, foco epiléptico izquierdo, inicio de topiramato con dosis altas o aumento rápido en el esquema farmacológico; la psicosis en muchos de los pacientes se relacionó al control de la actividad epiléptica, y no en relación a un efecto directo del fármaco (Mula, Trimble, Lhatoo y Sander, 2003).

#### **2.6.5 Farmacología clínica**

A pesar de que el tratamiento antipsicótico se utiliza ampliamente en la psicosis epiléptica, existe poca evidencia contundente de su verdadera eficacia, existen diferentes grupos de pacientes, los que presentan psicosis ictal, donde el cuadro puede ser autolimitado, en la psicosis posictal algunos consideran que no es necesario instaurar tratamiento antipsicótico y que con el adecuado control de la actividad convulsiva se lograría controlar también los síntomas psicóticos; sin embargo, existe evidencia de que en algunos pacientes hay una tendencia a desarrollar psicosis interictal cuando se generan cuadros a repetición, por lo que en esta población el objetivo sería evitar la recidiva o recaída y la psicosis interictal en general se recomienda tratar con neurolépticos.

En psicosis posictales se dice que la identificación temprana es crucial y que iniciar neurolépticos a dosis bajas puede evitar las recurrencias de los síntomas psicóticos, una

opción es la risperidona a dosis de 1-2 mg por día, además, podría, en pacientes recurrentes, utilizar ciclos cortos, administrados por la misma familia, por 2-5 días y ser discontinuado a no ser que persistan los síntomas psicóticos (Kanner- Rivas Grajales, 2016).

En un estudio comparativo entre psicosis interictal, posictal y psicosis crónica de entre ochocientos ocho pacientes con epilepsia, se observó que aquellos que su psicosis se cronificaba y perdía relación con el patrón convulsivo había mala respuesta al tratamiento antipsicótico, en el grupo de psicosis posictal los síntomas desaparecían por completo en una semana en nueve de treinta pacientes, mientras que en el grupo de psicosis interictal solo tres de treinta y tres respondieron con tal prontitud, en ellos quince requirieron más de una semana de tratamiento neuroléptico; sin embargo, es una muestra pequeña y no se pudo determinar eficacia del tratamiento en quince pacientes del total (Kanemoto et al., 1996). Con la intención de aclarar cuál es el efecto sobre la duración de los síntomas psicóticos de tratamiento antipsicótico en población con psicosis interictal, se realizó un estudio multicéntrico que recopiló un total de trecientos noventa y tres episodios de psicosis interictal en una población de doscientos pacientes epilépticos desde el año 1980, a los pacientes los siguieron un tiempo medio de 15 años, en promedio tuvieron dos episodios cada uno; del total de episodios cincuenta y cinco fueron tratados sin fármacos pertenecientes al grupo de antipsicóticos, este último grupo se dividió en tres: los que recibieron antipsicóticos de primera generación, los de segunda y los que utilizaron una combinación; finalmente, encontraron que un 86% de los pacientes requirieron tratamiento neuroléptico, no hubo diferencias en cuanto a la duración de la psicosis entre fármacos de primera y segunda generación, tampoco encontraron diferencia en cuanto a

la duración de aquellos que recibieron y los que no recibieron tratamiento neuroléptico. Del grupo de pacientes que no recibieron antipsicóticos tenían cierta tendencia a un inicio más tardío de la epilepsia y una duración menor, sin ser estadísticamente significativo este hallazgo como predictor de requerimiento de antipsicótico. Otro dato importante por considerar es que un 30 % de los pacientes mostraron síntomas psicóticos por más de un año a pesar de tratamiento, una parte de estos no resolvieron nunca sus síntomas y no regresaron a su basal, esto no indica que existe variabilidad en cuanto a la respuesta al tratamiento; sin embargo, no se clasificaron los pacientes por severidad de los síntomas por lo que no puede concluirse cuál grupo de epilépticos con psicosis interictal requerirán tratamiento antipsicótico y cuál no (Hara, Adachi, Akanuma, Ito, Okazaki, Kato y Onuma, 2013).

Otro estudio prospectivo que compara tasas de respuesta al tratamiento según mejoría de la escala de PANSS tomando como mejoría la reducción de un 20% en el puntaje, les dieron seguimiento al mes, a los dos meses y al año, además, se realizó una equivalencia a dosis de risperidona para realizar la comparación. Se habla de que los pacientes con psicosis interictal tienen una tendencia que no fue estadísticamente significativa ( $p=0.098$ ) responden a menores dosis de fármacos, la tasa de respuesta del grupo interictal fue de 53.8% al año mientras en el grupo de esquizofrénicos fue de 27.1% en el mismo lapso (Tadokoro et al., 2007).

En una serie de casos utilizaron para psicosis ictal una combinación de quetiapina a dosis de 100 mg diarios junto con levetiracetam a 2000 mg diarios con buenos resultados, fue suspendido el antipsicótico de forma gradual luego de cuatro años de presentar síntomas psicóticos; otro paciente con epilepsia del lóbulo temporal refractaria que tenía de base

tratamiento con carbamacepina y topiramato empezó con psicosis paranoide, además se documentó actividad epiléptica clínicamente observable sin hallazgos en EEG y respondió de forma aguda a olanzapina 60 mg diarios limpiando su psicosis; sin embargo, este paciente continuó con episodios psicóticos que precedían a la actividad epiléptica convulsiva. Otro paciente presentado fue un varón con epilepsia temporal desde la infancia que había tenido múltiples esquemas farmacológicos con carbamacepina, oxcarbamacepina, topiramato, lamotrigina y benzodiacepinas, presentó síntomas psicóticos posictales, debido a que continuó presentando crisis convulsivas y epilépticas se decide tratar quirúrgicamente con lobectomía izquierda pero continuó con crisis clínicamente luego de la cirugía que cedieron con la asociación de levetiracetam a 3000 mg diarios y olanzapina 5 mg diarios, igualmente se realizó una retirada gradual del neuroléptico (González et al., 2012). En otra serie de casos con psicosis posquirúrgica se utilizó risperidona a dosis de 3 mg con buenos resultados (Calvet et al., 2011).

Cuando nos referimos al fenómeno de normalización forzada, donde los síntomas psicóticos se instauran en relación con un cese o una disminución considerable de la actividad eléctrica convulsiva, se han reportado casos donde inclusive tres años después de estar consistentemente psicótico, el paciente resuelve esa sintomatología con la reaparición clínica de las crisis convulsivas; sin embargo, la reaparición de la actividad convulsiva también concordó temporalmente con la instauración de olanzapina (Green et al., 2016), según reportan en el escrito de manera que se cuestionan en uno de los dos casos si el efecto fue por la actividad antipsicótica del fármaco o por la reaparición de la actividad eléctrica encefálica.

En un meta análisis de Cochrane, donde se recolectó evidencia de efectividad y seguridad de los fármacos antipsicóticos en epilepsia y psicosis, evidenciaron que la intervención farmacológica debe ser, según el autor, categorizada e interpretada como “sin evidencia de efecto” y además también como “sin evidencia de no efecto”, con la limitada evidencia existente debido a muestras pequeñas y estudios descriptivos los hallazgos parecen sugerir que existe una mejoría de los síntomas psicóticos pero no hay evidencia de otros resultados tampoco. Por otro lado, hacen énfasis en que el efecto real de los antipsicóticos en crisis convulsivas no está bien estudiado y existe una limitada cantidad de literatura al respecto; sin embargo, parece que existe alguna evidencia de que el control de síntomas psicóticos con antipsicóticos puede estar asociados a un mejor control convulsivo o al menos no se asocia con un aumento en la frecuencia o severidad de las crisis convulsivas (Farooq-Sherin, 2015).

De manera general se debe tener en cuenta cuando vamos a instaurar una combinación de fármacos antiepilépticos con neurolépticos que, la mayoría de drogas antiepilépticas intervienen con el metabolismo hepático aumentándolo y secundariamente disminuyendo así la concentración de fármacos neurolépticos, esto lo que ocasiona es que lógicamente se necesiten dosis mayores de fármacos antipsicóticos para alcanzar el mismo efecto clínico (González et al., 2012), esto podría causalmente aumentar la cantidad de efectos adversos e interacciones entre sustancias. Pero las interacciones farmacológicas en estudios farmacodinámicos no ha podido ser evidenciados o replicados en estudios clínicos aparentemente (Farooq-Sherin, 2015).

### 2.6.6 Prospectos farmacológicos

Los agonistas de receptores NMDA de glutamato han evidenciado empeoramiento de síntomas psicóticos o aparición de episodios agudos con antagonistas como ketamina o fenilciclidina PCP (Dedeurwaerdere et al., 2014), esto inició la propuesta para desarrollar fármacos con acción sobre estos receptores. En esta misma línea se está investigando acerca de inhibidores de la recaptura de glicina, específicamente en sustratos transportadores GLYT-1 y GLYT-2, los cuales han sido identificados en neuronas y células de la glia del sistema nervioso central, de esta manera se sugiere que el bloqueo del GLYT-1 podría potenciar la transmisión electrofisiológica mediada por el receptor de NMDA. También se teoriza sobre inhibidores de la recaptura de glutamato, podrían ser beneficiosos aumentando la acción glutamatergica en la neurona posináptica, esto basado en la teoría de que existe actividad disminuida de glutamato en esquizofrénicos; sin embargo, no necesariamente conferiría un beneficio para la psicosis relacionada con epilepsia (Miyamoto, Duncan, Marx y Lieberman, 2005).

En tiempos recientes se ha considerado el receptor mGlu2/3 y particularmente el 2 como objetivo para desarrollar nuevos medicamentos que ayuden tanto en epilepsia como en esquizofrenia y psicosis, se cree que se puede regular el estado hiperglutamatérgico aprovechando el potencial anticonvulsivante y neuroprotector, mediante agonistas o moduladores alostéricos de mGlu2 (Werner-Covenas, 2011). La activación de los receptores mGlu2 se ha asociado de forma directa con el potencial antipsicótico de fármacos agonistas de mGlu2/3 (Fell et al., 2012), aunque se requieren más estudios.

Algunos agentes farmacológicos con acción más específica sobre receptores de dopamina diferentes de D2, por ejemplo, D3 a nivel presináptico, podrían ofrecer una modulación más fisiológica de la liberación central de dopamina (Jones y Pilowsky, 2002).

### **3 Análisis integrativo**

#### **3.1 Introducción al análisis / Aspectos relevantes del caso**

Este apartado se lleva a cabo mediante el análisis de la información recopilada sobre las características fenomenológicas, epidemiológicas y neurobiológicas de una paciente epiléptica que presentó síntomas psicóticos en el contexto de difícil control farmacológico de su epilepsia.

Se presenta el caso de una mujer epiléptica de 63 años, conocida con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal desde la edad de 17 años, desde entonces con difícil control de su actividad convulsiva, la cual históricamente se caracteriza por crisis parciales que secundariamente se generalizan, de difícil manejo farmacológico, en promedio en los últimos años con 2 episodios convulsivos por semana, fue catalogada por su equipo tratante como epiléptica refractaria por lo que se le inició tratamiento con topiramato y lamotrigina; con este esquema mostró alguna mejoría.

APP: HTA, DM tipo II, CA mama izquierdo (mastectomía total enero 2016).

AHF: no antecedentes de enfermedades psiquiátricas en la familia.

Durante esquema de aumento de dosis de topiramato, había aumentado dosis 60 días y 25 días antes del ingreso, inicia con sintomatología cerebelosa sin otros síntomas asociados, se ingresa para estudiar. Para el momento del ingreso la última crisis convulsiva se había presentado 30 días antes, a los 5 días del ingreso inicia con alteración conductual, con comportamiento inusual en ella, mostrándose hostil y poco colaboradora con el personal de salud, luego asocia alucinaciones visuales y auditivas, ideas delirantes de corte paranoide, fenómenos de jamais vu y agitación; se le instauró medicación antipsicótica

con risperidona y de forma aguda con haloperidol, mejoró en un lapso de 4-5 semanas. Los exámenes de laboratorio dentro de valores normales y los exámenes de neuroimágenes no mostraron lesiones o alteraciones que pudieran ser el causante de la clínica presentada por la paciente.

### **3.2 Sobre el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada**

El diagnóstico de psicosis puede realizarse desde los dos manuales diagnósticos actuales, tomando en cuenta el CIE-10, podemos clasificarlo como un trastorno psicótico agudo polimorfo sin síntomas de esquizofrenia, debido a la clínica que presentó:

- A. Tuvo un comienzo agudo y súbito, pasó de un estado no psicótico a uno psicótico en un lapso de cinco días.
- B. Presentó varios tipos de alucinaciones y además ideas delirantes de corte paranoide, las cuales variaban en cuanto a intensidad de un día para otro y dentro del mismo día también.
- C. Su estado emocional era igualmente cambiante, mostrando hostilidad.
- D. No cumplía criterios para esquizofrenia o trastornos afectivos como manía o depresión.
- E. Su sintomatología cedió de forma rápida en menos de dos meses.

Por otro lado, si tomamos en cuenta los criterios de la APA para trastorno psicótico breve 298.8 (F23), tenemos en la paciente en cuestión:

- A. Presentó delirios paranoides y de daño en su contra, alucinaciones auditivas, visuales y somatosensoriales, incoherencia en su discurso y comportamiento desorganizado, por lo tanto, cumple con el primer criterio.
- B. La duración de la clínica psicótica persistió mas de un mes, sin embargo, retornó totalmente a su grado de funcionamiento previo al episodio.
- C. No cumple criterios para un trastorno depresivo mayor o bipolar con características psicóticas que puedan explicar mejor los síntomas, tampoco cumple criterios para una esquizofrenia ni un trastorno esquizoafectivo, una posibilidad es que fuera producto de algún fármaco anticonvulsivante de su esquema farmacológico base, sin embargo, se descartó pues en la ausencia de los fármacos usuales fue cuando inició de forma florida con la clínica psicótica. En este apartado es donde surge la duda de si esta clínica está explicada por una afección medica de base, en este caso la epilepsia.

Considerando que el episodio psicótico duró mas de un mes podríamos pensar en un trastorno esquizofreniforme únicamente por el criterio de duración temporal de los síntomas, sin embargo, tanto en el trastorno breve como en el esquizofreniforme no se cumple el criterio de que los síntomas no puedan ser atribuibles a una afección médica, pues la epilepsia podría explicarlos.

Asi que entonces caemos en el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada, donde desde las descripciones iniciales se habla de que se puede presentar luego del inicio de un nuevo fármaco anticonvulsivante, en el caso expuesto la paciente presento los siguientes síntomas:

1. Ya tenía el diagnóstico establecido de epilepsia desde la edad de 17 años, inclusive se manejaba como una epilepsia focal del lóbulo temporal refractaria, esto lo habin realizado mediante historia clínica y electroencefalografía.
2. Presentó una alteración conductual abrupta en el transcurso de 5 dias, que difería de su basal cotidiano. Los síntomas que presentó fueron de alucinaciones de multiple tipología, delirios de predominio persecutorio, de daño en su contra y burla, presentó ansiedad con desrealización como un dia que despierta y no sabe donde está ni que es ese lugar decía que todo le parecía extraño, también asoció agitación psicomotriz junto con irritabilidad y hostilidad con el personal de salud.
3. Tenía reportado por ella misma y sus familiares que tenia un periodo de al menos 30 dias de ausencia total de convulsiones. (criterio 3B).

Criterio de soporte: en los últimos 60 dias había aumentado la dosis de topiramato, cumpliendo un criterio de soporte.

Para realizar el diagnóstico los pacientes deben cumplir los criterios 1,2 y 3<sup>a</sup> (este último se basa en EEG) o cumplir criterios 1,2 y 3B con un criterio de soporte como en el caso de la paciente que se presenta en este trabajo. Por lo tanto, existe sustento teorico y fenomenológico para realizar el diagnostio de fenómeno de normalización forzada, a pesar de que no este incluido en los manuales diagnósticos actuales.

### **3.3 Descripción de aspectos farmacológicos**

La paciente es conocida con epilepsia refractaria, durante su vida había utilizado varios fármacos, entre ellos: benzodiazepinas, acido valproico, difenilhidantoina,

carbamacepina, lamotrigina en múltiples combinaciones sin mayores resultados; cuando se asocia a la lamotrigina topiramato se observa una mejoría del patrón convulsivo y cuando se encontraba en aumento de dosis de topiramato inicia con síntomas cerebelosos. Cuando se ingresa se disminuye la dosis de topiramato y aun así no presenta crisis convulsivas observables clínicamente ni por electroencefalograma; cuando inicia con síntomas psicóticos se suspende topiramato pero se vuelve reiniciar a dosis bajas más adelante en el internamiento. Cabe recordar que tanto topiramato como lamotrigina actúan disminuyendo la actividad excitatoria del glutamato actuando sobre canales de sodio y calcio, además que también actúan sobre GABA pero no como mecanismo principal de estos.

Con respecto a la resistencia a los fármacos anticonvulsivantes, esto se ha descrito hasta en un 30 % de los pacientes epilépticos tal y como la paciente en cuestión, siendo esta resistencia farmacológica un factor de riesgo identificables para presentar psicosis.

Tuvo respuesta a tratamiento con Haloperidol IM en fase de agitación y con Risperidona oral, con adecuada respuesta y sin mayores efectos adversos.

### **3.4 Descripción y análisis de hallazgos en neuroimágenes**

EEG: ritmo lento difuso, no se observaron paroxismos, esto puede estar relacionado a la normalización de la actividad epiléptica cerebral, sustentando así el diagnóstico de fenómeno de normalización forzada, pues según la historia era una paciente con resistencia al tratamiento y además con convulsiones frecuentes, parece que la falta de actividad epiléptica en el EEG podría evidenciar esa mejoría observable clínicamente

con respecto al patrón convulsivo o bien podría estar ausente la actividad debido a que los focos epileptogénicos, sobretodo en paciente con epilepsia del lóbulo temporal, pueden ser profundos y requerir estudios más invasivos para hacerse evidente en un EEG. Las ondas lentas rítmicas han sido reportadas en pacientes con psicosis posictal (Kuba et al, 2012).

RMN: lesiones temporo-occipital derecha, pequeña de implantación en duramadre, sin efecto de masa, asimetría de hipocampos, el derecho de mayor tamaño con discreto aumento de la intensidad. La disfunción hipocampal ha sido descrita en pacientes con psicosis epiléptica, así como una hiperactividad parahipocampal que puede verse reflejada, en la paciente, por el aumento de la intensidad del hipocampo derecho, el cual además era de mayor tamaño, estos últimos hallazgos mencionados son típicos de la epilepsia temporal. La paciente no presentó alteraciones en la sustancia blanca ni gris, lo cual no concuerda con la información revisada (Sundram et al., 2010), donde pacientes con epilepsia temporal y psicosis presentaban alteraciones en dichas áreas cerebrales cuando se comparaban con epilépticos sin psicosis.

TAC: no lesiones en tejido encefálico.

### **3.5 Aspectos relevantes de sintomatología/ diagnóstico diferencial.**

La epilepsia puede manifestarse con alteraciones conductuales y sensitivas, sin embargo, estas cuando son debido a la actividad convulsiva per se, guardan estrecha relación temporal con la actividad convulsiva. No es así en el caso de la paciente, pues su última convulsión registrada fue 35 días antes de cualquier síntoma psiquiátrico. Dentro de la

clínica presentada tenemos: delirios de daño en su contra y paranoides, alucinaciones auditivas y visuales, desorganización conductual, todos estos son síntomas psicóticos claros que se mantuvieron en el tiempo a pesar de que oscilaron inclusive con tratamiento neuroléptico; llama la atención que presentó fenómenos de jamais vu los cuales son usuales en aura. Hay que tener presente el fenómeno de aura que se presenta de forma frecuente en epilépticos y que puede contribuir al síndrome psicótico de dos maneras, que las alucinaciones y alteración del pensamiento sean debido a un estado confusional o al fenómeno de aura que se interpreta de forma delirante. Sin embargo, no todas las epilepsia presentan aura o fenómenos similares.

### **3.6 Curso, pronóstico y factores de riesgo asociados**

La paciente tiene epilepsia refractaria del lóbulo temporal, ambos son factores de riesgo identificados para psicosis en epilepsia. Las epilepsias localizadas presentan mas riesgo, aunque no entre la localización o lateraidad y la psicosis. No cumple con otros factores de riesgos como enfermedades afectivas en la familia, sin embargo, existen lagunas en cuanto a los antecedentes familiares por falata de conocimiento de los entrevistados.

Existen factores de riesgo que se han podido identificar en pacientes epilépticos para presentar psicosis, sobretodo entre varios indicadores epilépticos como severidad, tomando en cuenta frecuencia, inetnsidad y cantidad de status epilpeticos, multiples focos y admisiones hospitalarias por epilepsia. Algunos datos sugieren que a menor inicio de edad de epilepsia mayor riesgo, sin embargo, no ha sido replicado en otros estudios, lo que a mi parecer podría estar mas relacionado a la severidad de la epilepsia que a una

edad específica, pues no es lo mismo el riesgo de un epiléptico que puede controlarse con medicación que el que presenta alguien con resistencia farmacológica tal y como es el caso de la paciente expuesta en este trabajo.

### **3.7 Aspectos psicopatológicos**

Se puede decir que el mecanismo fisiopatológico es multicausal, donde existe una predisposición genética a presentar psicosis (no en todos), que guarda estrecha relación con la esquizofrenia, pero el ambiente interviene sobretodo en pacientes epilépticos donde con el transcurso del tiempo van teniendo cambios en la arquitectura cerebral, también que de forma usual están expuestos a factores farmacológicos aunque tampoco la psicosis secundaria a estos fármacos se dan de forma frecuente; debemos tomar en cuenta que en algunos pacientes la psicosis puede

Neuranatomicamente la psicosis puede que no este necesariamente explicada por la lesión que da origen a la actividad convulsiva epiléptica, pero si a la dispersionn de actividad eléctrica y cambios electrofisiológicos secundarios a esta, sobre todo en el sistema límbico, esto se evidencia en epilepsia del lóbulo temporal donde la actividad eléctrica frecuentemente, involucra estas regiones.

Parece que el riesgo aumenta conforma la actividad eléctrica y consecuentemente los cambios electrofisiológicos, se mantienen en el tiempo, pues en pacientes con epilepsia de difícil manejo o resistencia al tratamiento anticonvulsivo existe un riesgo y una prevalencia de psicosis mayor que inclusive otros epilépticos con el mismo síndrome y foco. Parece que existen diferencias clínicas entre este tipo de psicosis en epilepsia que

tiende a presentarse años después del inicio de la epilepsia, pero no existe aun evidencia contundente para diferenciar categóricamente entre las dos clínicas psicóticas, particularmente cuando hablamos de síntomas positivos y delirios, sin embargo, se existen diferencias entre síntomas negativos o personalidad y funcionamiento global de a persona premorbidos.

La psicosis posictal parece ser uno de los síndromes neuropsiquiátricos mejor sustentados y definidos según la evidencia actual.

En psicosis que se presenta por primera vez en pacientes que son sometidos a cirugía correctiva para epilepsia, o en pacientes que estando psicóticos previo a la cirugía continúan psicóticos, encontramos evidencia de que el mecanismo patogénico puede ser independiente de la actividad convulsiva, pero que esta relacionado a la epilepsia; aquí tenemos que considerar que se ha encontrado actividad eléctrica en regiones más profundas que se han vinculado también a la esquizofrenia y psicosis en general, como la amígdala por ejemplo.

Los hallazgos en neuroimágenes no han dado con una asociación consistente en cuanto a lateralización de las anomalías encontradas, aunque si en cuanto a las estructuras comprometidas. Algunas estructuras más que otras, por ejemplo, en epilépticos con y sin psicosis no parece haber diferencia en cuanto al tamaño del hipocampo, pero si parece que aquellos epilépticos que presentan psicosis tienen un volumen cerebral menor en comparación con otros epilépticos.

El daño diseminado así como tener múltiples focos epilépticos se asocia a psicosis en epilepsia, pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con psicosis tienen más esclerosis

que en pacientes con epilepsia temporal libres de psicosis, lo que demuestra que existe también un daño acumulado en pacientes crónicamente enfermos como la epilepsia.

#### **4. Recomendaciones**

Es fundamental la realización de estudios de neuroimagen funcional en los pacientes con psicosis epiléptica, existen casos donde la electroencefalografía convencional no identifica focos epileptogénicos profundos, por lo que se debe tener precaución a la hora de interpretar dicho estudio cuando existe clínica psicótica.

Es necesario educar y sensibilizar al personal de salud acerca de la amplia manifestación de síntomas psicóticos que puede presentarse tanto en epilepsia como en otras enfermedades crónicas, pues en el caso descrito la paciente inicia con síntomas conductuales y eso pareciera haber sido interpretado como falta de colaboración de la usuaria, lo que retrasó la valoración psiquiátrica.

En el país no existen datos estadísticos ni estudios acerca de los síntomas psiquiátricos que se presentan en pacientes epilépticos, considero necesario realizar estudios con población nacional para comprender mejor el fenómeno psicótico y así poder determinar cual es el manejo adecuado para estos pacientes, pues no existe evidencia sólida del impacto real de los tratamientos antipsicóticos sobre el curso del episodio psicótico.

Tal y como sucedió en esta revisión la dificultad para comprender lo anotado en el expediente de salud genera pérdida de información a la hora de realizar este tipo de revisiones. Además, se hace necesario ampliar información de la historia clínica con familiares mediante preguntas dirigidas, para poder categorizar mejor el fenómeno psicótico.

Cada caso debe ser valorado de forma particular pues pueden existir casos de psicosis secundarias a fármacos, o que son posictales las cuales una vez normalizado el patrón convulsivo ceden los síntomas psicóticos, de manera que no recomendaría la instauración protocolizada de terapia neuroléptica, pues no en todos los casos es necesaria, aunque finalmente quedará a decisión del clínico o el equipo tratante, según sea la sintomatología.

## Conclusiones

- Existe una evidente relación bidireccional entre esquizofrenia y epilepsia. Aunque son entidades nosológicas diferentes.
- Los síntomas psicóticos son frecuentes en los pacientes con epilepsia, estos pueden estar en estrecha relación con el periodo posictal inmediato, siendo parte del amplio espectro sintomatológico que se presenta luego de una crisis convulsiva.
- La epilepsia temporal es la más refractaria al tratamiento anticonvulsivo, lo que confiere un alto riesgo de psicosis en estos pacientes.
- La historia familiar de trastornos psiquiátricos es un factor de riesgo identificado para psicosis en el contexto epiléptico.
- Existen tres posibles formas de presentación clínica de la psicosis según su relación temporal con la actividad convulsiva.
- Cada caso de psicosis en epilépticos debe ser evaluado de forma integral e individualizada, pues los factores etiogenicos suelen ser multicausales.

- La psicosis puede manifestarse con síntomas que pueden pasara desapercibidos y malinterpretados por el personal de salud, como lo son las alteraciones conductuales.
- Los síntomas psicóticos pueden aparecer también en ausencia de actividad convulsiva como en el caso del fenómeno de normalización forzada, ya sea medicamentosa o quirúrgica.
- Es necesario la identificación temprana de síntomas psicóticos y su tratamiento respectivo, para evitar cronificación o recaídas de la psicosis.
- Los manuales diagnósticos que utilizamos en la actualidad no poseen una entidad nosológica específica para psicosis en epilepsia, por lo tanto, no hacen doferenciacion entre las posibles causas y mecanismos, osea no tienen un valor práctico eventual.
- En epilépticos existe un sustrato neurobioquímico que facilita la aparición de síntomas psicóticos.

- La actividad eléctrica convulsiva puede tener focos situados en estructuras cerebrales profundas, por lo tanto, es necesario estudios de imágenes funcionales en algunos casos.
- Un estudio electroencefalográfico sin actividad convulsiva no descarta que exista dicha actividad por completo.
- En algunos pacientes la sintomatología psicótica cede cuando se mejora el control de la actividad convulsiva.
- Tanto en esquizofrenia, psicosis y epilepsia existen alteraciones a nivel biomolecular y de neurotransmisión, generando un estado de hiperexcitabilidad secundario a alteraciones en la neurotransmisión de glutamato y GABA.
- El sistema límbico juega un rol fundamental en la psicosis epiléptica tal y como se demuestra sobretodo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.
- Existen reportes de casos de psicosis secundaria a fármacos pero no existen evidencia contundente.

- Aunque no existe evidencia que sustente el uso sistemático de antipsicóticos en psicosis que se presentan en epilépticos, dichos fármacos han demostrado ser seguros y eficaces para el control de síntomas como la agitación, agresividad y alucinaciones.
- La administración de terapia neuroléptica se debe hacer a la dosis mas baja necesaria y por el menor tiempo posible, por lo tanto, se debe revalorar la evolución del paciente de forma frecuente.
- Entre los fármacos que se mencionan para el manejo de los síntomas psicóticos en epilepsia están: risperidona, quetiapina, haloperidol y olanzapina.
- La risperidona parece ser un fármaco seguro y eficaz en el manejo de psicosis secundaria a normalización forzada.
- El efecto real de los antipsicóticos en crisis convulsivas y/o psicosis en epilepsia no esta bien estudiado y existe limitada literatura al respecto, de manera que, deben realizarse estudios aleatorizados con una mayor numero de participantes para sacar conclusiones en cuanto a cuál molecula es mas efectiva o segura.

## Referencias

- Adachi N, Kato M, Sekimoto M, et al. (2003). Recurrent postictal psychosis after remission of interictal psychosis: further evidence of bimodal psychosis. *Epilepsia*; 44(9), 1218–1222.
- Adachi, N., Akanuma, N., Ito, M., Okazaki, M., Kato, M., Onuma, T. (2012). Interictal psychotic episodes in epilepsy: duration and associated clinical factors. *Epilepsia*; 53(6), 1088–1094.
- Adachi, N., Akanuma, N., Ito, M., Okazaki, M., Kato, M., Onuma, T. (2013). Effects of antipsychotic drugs on the duration of interictal psychotic episodes in patients with epilepsy. *Epilepsy and behavior*, (27), 342-345.
- Alper K, Kuzniecky R, Carlson C, Barr W, Vorkas C, Patel J, Carelli A, Starner K, Flom P, Devinsky O. (2008). Postictal psychosis in partial epilepsy: a case-control study. *Ann Neurol*; 63(5), 602–610.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (5th ed.). Washington, DC:APA.
- Ando, N., Morimoto, K., Watanabe, T., Ninomiya, T., Suwaki, H. (2004). Enhancement of central dopaminergic activity in the kainate model of temporal lobe epilepsy: implication for the mechanism of epileptic psychosis. *Neuropsychopharmacology*, (29), 1251-1258.
- Aronica E, van Vliet EA, Mayboroda OA, Troost D, da Silva FH, Gorter JA. (2000). Upregulation of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR3 and mGluR5 in reactive astrocytes in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci*; (12), 2333–2344.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffe, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of

seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*; 51(4), 676–685.

Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold D. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*;126, 462–9.

Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshe SL, Oz B, Ozkara C, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*; 54, 1315–1329.

Brandt C, Fueratsch N, Boehme V, Kramme C, Pieridou M, Villagran A, Woermann F, Pohlmann-Eden B. (2007). Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: report of six cases and review of the literature. *Epilepsy Behav*;11(1), 133–139.

Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Hazlett EA, et al. (2016). Relative glucose metabolic rate higher in white matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*;164, 1072–81.

Butler T, Weisholtz D, Isenberg N, Harding E, Epstein J, Stern E, et al. (2012). Neuroimaging of frontal-limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: toward a convergent neurobiology. *Epilepsy Behav*;23(2), 113–22.

Calvet E, Caravotta PG, Scévola L, Teitelbaum J, Seoane E, Kochn S, D'Álessio L. (2011). Psychosis after epilepsy surgery: report of three cases. *Epilepsy Behav*; 22(4), 804–807.

Cascella NG, S DJ, Sawa A. (2009). Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res*; 63(4), 227–235.

Chatzistefanidis D, Karvouni E, Kyritsis AP, Markoula S. (2013). First case of lacosamide-induced psychosis. *Clin Neuropharmacol*; 36(1), 27–28.

- Christodoulou C, Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Elwes RDC, Polkey CE, Toone BK. (2002). Postictal psychosis after temporal lobectomy. *Neurology*; 59(9), 1432–1435.
- Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, Foong J. (2013). Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome? *Epilepsy Res*, (106), 264–72.
- Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. (2014). Antibodies to the N-Methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry*; 74(4), 284–29.
- Dedeurwaerdere S, Boets S, Janssens P, Lavreysen H, Steckler T. (2015). In the grey zone between epilepsy and schizophrenia: alterations in group II metabotropic glutamate receptors. *Acta Neurol Belg*, 115(3), 221–32.
- Devinsky O, Abramson H, Alper K, FitzGerald L, Perrine K, Calderon J, et al.(1995). Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res.*;20: 247—53.
- Diederer K, De Weijer A, Daalman K, et al. (2010). Decreased language lateralization is characteristic of psychosis, not auditory hallucinations. *Brain*; 133(12), 3734–44.
- DuBois, J.M., Devinsky, O., Carlson, C., et al. (2011). Abnormalities of cortical thickness in postictal psychosis. *Epilepsy Behav*; 21, 132–136.
- Farooq S, Sherin A (2015). Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 12. Art. No.: CD006118.
- Fell MJ, McKinzie DL, Monn JA, Svensson KA. (2012). Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel treatments for schizophrenia. *Neuropharmacology*; 62, 1473–1483.
- Fong GC, Ho WY, Tsoi TH, Fong KY, Ho SL. (2002). Lateral temporal hyperperfusion in postictal psychosis assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage*;17, 1634–7.

- Foong J, Flugel D. (2007). Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Res*; 75(2–3), 84–96.
- Friedman J, Vrijenhoek T, Markx S, et al. (2008). CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*; 13, 261–266.
- Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, Janssen IM, van der Vliet WA, Faas BH, Knoers NV, Cahn W, Kahn RS, Edelman L, Davis KL, Silverman JM, Brunner HG, van Kessel AG, Wijmenga C, Ophoff RA, Veltman JA. (2008). CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*; 13, 261–266.
- Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Brecht DS, Nicoll RA, Fukata M. (2006). Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*; 313, 1792–1795.
- González C, Gil M, Calvo D, Corbalán T, Martínez L, Iniguez C, Santos S, Mauri J.A. (2013). Psicosis epiléptica periictal, una causa de psicosis reversible. *Neurología*;28(2), 81—87
- Green A, Harmon P, Boyer A, Detyniecki K, Motlagh M, Gligorovic P. (2016). Forced normalization's converse as nature's model for use of ECT in the management of psychosis: An observational case series. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 6, 36–38.
- Gupta DS, McCullumsmith RE, Beneyto M, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. (2005). Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *Synapse*; 57, 123–131.
- Hesdorffer D, Ishihara L, Mynepalli L, Webb D, Weil J, Hauser (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*; 72(2), 184–91.
- Hilger E, Zimprich F, Patarraia E, Aull-Watschinger S, Jung R, Baumgartner C, Bonelli S. (2016). Psychoses in epilepsy: A comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy & Behavior*, 60, 58–62.

- Honea R, Crow T, Passingham D, Mackay C. (2005). Regional deficits in brain volumen in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*;162, 2233–45.
- Howes, O. D., Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III – The final Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, (35), 549-562.
- Hubl D, Koenig T, Strik W, et al.(2004) Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*; 61, 658–68.
- Jimenez, C. (2014). Análisis de la relación entre epilepsia y los trastornos psiquiátricos (tesis posgrado psiquiatría). Hospital Ncional Psiquiatrico. San Jose.
- Jones, H. M., Pilowsky, L. S. (2002). Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British Journal of Psychiatry*, (181), 271-275.
- Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. (1996). Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia*; 37,551–6.
- Kanemoto K, Kim Y, Miyamoto T, Kawasaki J. (2001). Presurgical postictal and acute interictal psychoses are differentially associated with postoperative mood and psychotic disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 13(2), 243-7
- Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. (2012). Psychotic illness in patients with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*;5(6), 321–34.
- Kanner A, Rivas-Grajales A. (2016). Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectrums*, 21, 247-257.
- Kanner A, Soto A, Gross-Kanner H. (2004). Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.*; 62(5), 708–713.
- Kanner AM, Ostrovskaya A. Long-term significance of postictal psychotic episodes. II. Are they predictive of interictal psychotic episodes? *Epilepsy Behav*; 12(1), 154–156.

- Kanner AM, Wu J, Faught E, et al. (2003). A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav*; 4(5), 548–552.
- Krishnamoorthy E, Trimble M, Sander J, Kanner A. (2002). Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav*;3(4), 303–8.
- Krishnamoorthy E, Trimble M. (1999). Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia*; 40(s10), 57–64
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. (2007). The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*;10(3), 349–53.
- Kuba R, Brazdil M, Rektor I. (2016). Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. *Epilepsy Behav*; 23, 426–30.
- Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehman-Horn F. (2001). Ion channels and epilepsy. *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)*; 106, 146–159.
- Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. (2001). Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet*;106(2), 146–59.
- Logsdail, SJ. Toone BK. (1988). Postictal psychosis: a clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry*; 152, 246-52.
- Magnusson A, Stordal E, Brodtkorb E, Steinlein O. (2003). Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy caused by different mutations. *Psychiatr Genet*; 13, 91–95.
- Marsh L, Sullivan EV, Morrell M, Lim KO, Pfefferbaum A. (2001). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging*; 108, 1–15.

- Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. (2013). Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of H-MRS studies. *Schizophr Bull*, 39, 120–129.
- Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, et al. (2004). A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*; 69, 189–201.
- Miller, R. (2009). Mechanism of action of antipsychotic drugs of different classes, refractoriness to therapeutic effects of classical neuroleptics, and individual variation in sensitivity to their actions: PART I. *Current Neuropharmacology*, (7), 302-314.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., Lieberman, J. A. (2005). Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular psychiatry*, (10), 79-104.
- Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. (2003). Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 476, 3–16.
- Mula M, Monaco F. (2009). Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord*; 11(1), 1-9.
- Mula, M., Trimble, M. R., Lhatoo, S. D., Sander, J. W. (2003). Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 44(5), 659-663.
- Mula, M., Trimble, M. R., Sander, J. W. (2007). Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia*, 48 (12), 2322-2326. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01262.x
- Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O (2007). Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*, 48(Suppl. 9), 17–19.
- Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. (2007). Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 48(Suppl 9), 17–19.

- Nishida T, Kudo T, Inoue Y, et al. (2006). Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia*; 47, 2104–14.
- Niswender CM, Conn PJ. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 50, 295–322.
- Noetzel MJ, Jones CK, Conn PJ (2012) Emerging approaches for treatment of schizophrenia: modulation of glutamatergic signaling. *Discov Med*; 14, 335–343.
- Noguchi T, Fukatsu N, Kato H, et al. (2013). Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis. *Epilepsy Behav*; 23(4), 462-465.
- Notenboom R, Hampson D, Jansen G, van Rijen P, van Veelen C, van Nieuwenhuizen O, de Graan P. (2006). Up-regulation of hippocampal metabotropic glutamate receptor 5 in temporal lobe epilepsy patients. *Brain*; 129, 96–107.
- Oshima T, Tadokoro Y, Kanemoto K. (2006). A prospective study of postictal psychoses with emphasis on the periictal type. *Epilepsia*; 47, 2131–4.
- Oshima, T., Motooka, H., Kanemoto, K.. (2011). SPECT findings during postictal psychoses: predominance of relative increase of perfusion in right temporal lobe. *Epilepsia*, 52, 1192—1194.
- Pathmanandavel K, Starling J, Merheb V, Ramanathan S, Sinmaz N, Dale RC, Brilot F. (2015). Antibodies to surface dopamine-2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor in the first episode of acute psychosis in children. *Biol Psychiatry*;77(6), 537-47.
- Pedroso JL, Nakama GY, Carneiro Filho M, Barsottini OG. (2012). Delirium, psychosis, and visual hallucinations induced by pregabalin. *Arq Neuropsiquiatr*; 70(12), 960–961
- Phelps E, O'Connor K, Gatenby J, Gore J, Grillon C, Davis M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci*; 4, 437–41.

- Pollak T.A, McCormack R, Peakman M, Nicholson T.R, David A.S. (2014). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*; 44, 2475–2487.
- Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. (2014). Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav*; 36, 33–8.
- Roy, K., Balon, R., Penumetcha, V., Harrison, B. (2014). Psychosis and seizure disorder: Challenges in diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*, 16:509, 1-7. DOI 10.1007/s11920-014-0509-1
- Samudra N, Ivleva E, Hubbard N, Rypma B, Sweeney J, Clementz B, Keshavan M, Pearlson G, Tamminga C. (2015). Alterations in hippocampal connectivity across the psychosis dimension. *Psychiatry Res*; Aug 30, 233(2),148-57.
- Schulze-Bonhage, A., Van Elst L. (2010). Postictal psychosis: evidence for extrafocal functional precursors. *Epilepsy Behav*, 18, 308-312.
- Shaw P, Mellers J, Henderson M, Polkey C, David AS, Toone BK. (2004). Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75(7), 1003–1008
- Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. (2007). Interictal psychoses in comparison with schizophrenia; a prospective study. *Epilepsia*; 48, 2345–51
- Takeda, Y., Inoue, Y, Tottori T., Mihara, T. (2001). Acute psychosis during intracranial EEG monitoring: close relationship between psychotic symptoms and discharges in amygdala. *Epilepsia* 42, 719—724.
- Tarulli A, Devinsky O, Alper K. (2001). Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia*; 42, 1468–71.
- Tebartz van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, et al. (2002). Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: a magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 125, 140–9.

- Theberge JM, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RWJ, Rajakumar N, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. (2003). Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*, 160, 2231–2233.
- Trimble M, Kanner A, Schmitz B. (2010). Postictal psychosis. *Epilepsy Behav*, 19, 159–61.
- Trimble MR. (1992). Behaviour change following temporal lobectomy, with special reference to psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(2), 89–91.
- Tunde-Ayinmode M, Abiodun O, Ajiboye P, Nimat O, Olatunde E. (2014). Prevalence and clinical implications of psychopathology in adults with epilepsy seen in an outpatient clinic in Nigeria. *General Hospital Psychiatry*, 36, 703-708.
- Turan AB, Seferoglu M, Taskapilioglu O, et al. (2011). Vulnerability of an epileptic case to psychosis: sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all? *Neurol Sci*, 33(5), 1161-1163.
- Werner FM, Covenas R. (2011). Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy: a focus on antiepileptic drugs. *Curr Med Chem*, 18, 4933–4948.
- Wright RA, Johnson BG, Zhang C, Salhoff C, Kingston AE, Calligaro DO, Monn JA, Schoepp DD, Marek GJ. (2012). CNS distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors: transgenic mice and [<sup>3</sup>H]LY459477 autoradiography. *Neuropharmacology*, 66,89–98.