

# Psicosis y Epilepsia: revisión de actualización

Reculé Rivera Juan Ignacio

*Residente de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

*Dirigir Correspondencia a [jirecule@uc.cl](mailto:jirecule@uc.cl)*

## Introducción

La psicosis corresponde a un diagnóstico sindromático de desintegración del yo y la relación de este mismo con el no-yo o la realidad considerada “objetiva”. Al centro del diagnóstico categorial están los síntomas productivos, de delirios y alucinaciones. Paralelamente, existe una gama de dimensiones de síntomas asociados comúnmente con el diagnóstico de esquizofrenia, como paradigma de los trastornos psicóticos: positivos (ideas de referencia, pensamiento y habla desorganizado), negativos (aplanamiento afectivo, pensamiento autístico, ambivalencia), afectivos (apatía, anhedonia), cognitivos (trastornos en planificación, alogia, empobrecimiento ocupacional) y conductuales (agitación, estupor, estereotipias motoras). Es un síndrome que, sin tratamiento y muchas veces pese a él, limita severamente la funcionalidad del individuo, afectando su capacidad de autocuidado y conducta a nivel social.

La relación con la epilepsia está descrita desde el siglo XIX, y Jackson (1875) describe tres síndromes principales: psicosis agudas subsecuentes a un ataque epiléptico único, psicosis crónicas posteriores a series de ataques muy repetidos en un período acotado y, finalmente, una forma de deterioro orgánico asociada a crisis prolongadas. (*Nadkarni et al, 2007*)

Esta lógica se mantiene en cierto modo en la forma en que agrupamos hoy este fenómeno, según su relación temporal con las crisis:

- Ictal
- Post Ictal
- Interictal o Crónica
- De novo, asociada a cirugía de la epilepsia

## Objetivos

Realizar una revisión narrativa para actualizar al estado del arte en el tópico de psicosis en epilepsia, con énfasis en los avances de fisiopatología, descripción epidemiológica actualizada en función de nuevos meta-análisis, esbozar las controversias diagnósticas y una propuesta general del manejo.

## Metodología

Se realizó en el buscador *Pubmed* del *National Institutes of Health (NIH)* una búsqueda por *Medical Subject Headers* para psicosis interictal, sin resultados atingentes. Se utilizó por tanto el buscador habitual para el término “interictal psychiatric”, restringido a los últimos 5 años, rescatando 121 entradas. De ellas, 41 títulos fueron seleccionados, de los cuales 12 abstracts fueron considerados de alta relevancia para la revisión y fueron recuperados como artículos. En la revisión subsecuente se identificaron 9 artículos relevantes que se incluyeron en la revisión. Se identificaron por sugerencia del metabuscador 2 artículos adicionales que se consideraron relevantes y se incluyeron aún estando fuera del plazo establecido como límite.

## Epidemiología

Dentro de las cifras de estudios clásicos como el de Gudmunsson (1966), hay un 6% de pacientes epilépticos que presentan trastornos psicóticos; el riesgo de desarrollar una psicosis es 7 veces mayor en un paciente epiléptico que en la población general. Sin embargo los estudios han sido heterogéneos, reportando datos desde 0,5% y de hasta 36% de prevalencia de un trastorno psicótico en pacientes epilépticos. Estudios más modernos mostraban prevalencias de entre a 10 a 19% de psicosis en epilepsias de lóbulo temporal.

Clancy y colaboradores condujeron un metanálisis este año para actualizar estas cifras, que incluyó 58 publicaciones, 44 de las cuales eran en un setting hospitalario, 3 mixto, 7 comunitarios, 3 de bases de datos poblacionales y 1 desconocido, permitiendo estudios que contenían así desde 50 hasta 34 mil pacientes, dando una muestra heterogénea pero representativa de diversas realidades clínicas. La prevalencia acumulada para psicosis en este reporte es de 5,6%; si se excluye la psicosis postictal aparece la cifra de 5,4%. Cuando se analiza selectivamente el lóbulo temporal, la cifra asciende al 7% (ya reportado por Gudmundson hace medio siglo), con una prevalencia de psicosis interictal que asciende al 5,2%, y post ictal 2%. Los estudios rescatados permitían aislar la subpoblación con dificultades de aprendizaje, en que la cifra ascendía a 7,4%; asimismo en el subgrupo de niños y adolescentes ascendía a 5,4%. La prevalencia no era distinta en caso de antecedentes familiares de psicosis, siendo de 5,4%. En aquellos estudios que incluían grupo control, y por lo mismo permitían cálculo de OR, se halló un OR acumulado de 7,83 de riesgo de desarrollo de psicosis en personas con epilepsia. (*Clancy 2014*)

## Fisiopatología

El grupo liderado por Ludmyla Kandratavicius ha desarrollado una línea de trabajo que indaga las relaciones entre la epilepsia mesial y los síntomas psiquiátricos. Las epilepsias mesiales (EM) son la causa más frecuente de epilepsia intratable en adultos y se asocian a esclerosis, pérdida neuronal, gliosis y “sprouting” de mossy-fibers hipocampales (un sitio de deterioro reconocido en trastornos depresivos). Estos daños hipocampales correlacionan con síntomas psiquiátricos así como expresión alterada de Neurotrofina (NT). Dentro del perfil de neurotrofinas elevadas, el receptor de tirosina kinasa B (TrkB) y el receptor p75 estarían relacionadas con la epileptogénesis; estos estarían alterados en

pacientes con EM en la glía, y en modelos animales aumentan la excitabilidad. En cambio, pacientes esquizofrénicos muestran reducción de TrkB y C en la corteza prefrontal, pero con aumento de formas truncas de TrkB, asociada a disminución de TrkB hipocampal, así como aumento de p75 y disminución de TrkA y C hipocampal en suicidas depresivos. En suicidas adolescentes se halló disminución de TrkB tanto prefrontal como hipocampal. La hipótesis propuesta es que las alteraciones en expresión de NT durante el desarrollo conducirían a alteraciones estructurales, de plasticidad, y de excitabilidad, comunes a epilepsia y trastornos psiquiátricos. Este grupo ha hallado que la posibilidad de persistir con aura tras una cirugía para epilepsia es mayor en el subgrupo con depresión y psicosis, y que se asociaba a mayor pérdida neuronal en la corteza entorinal, así como reducción de expresión de p75. (*Kandratavicius et al, 2014*)

Aunque aún a nivel exploratorio, los trabajos que asocian alteraciones de expresión de NT con desarrollos aberrantes conducentes a fenómenos ictales y psiquiátricos son promisorios.

Por otro lado, Pollack y cols. han propuesto un interesante modelo autoinmunitario para la relación psicosis – epilepsia, basados en evidencia de una disrupción en la barrera hemato-encefálica causada por los fenómenos ictales. En su opinión, hay pacientes que poseen autoanticuerpos circulantes hacia antígenos sinápticos. Estos pueden ser primarios, causales de la misma epilepsia; o secundarios a procesos ictales de otro origen en que se expuso la terminal sináptica a un medio autoinmunitario susceptible. Cuando ocurre una nueva crisis, los anticuerpos ingresan a través de la barrera hematoencefálica susceptible. Este proceso tiene consistencia fisiopatológica con las psicosis temporalmente relacionadas y autolimitadas en relación a las crisis, pues el intervalo de 24 hrs observable en clínica corresponde a que los anticuerpos no inhiben el receptor, si no que lo regulan hacia abajo. Este proceso puede sufrir un “kindling” similar al observado en epilepsia pues nuevos episodios, sobre todo los prolongados, aumentan la exposición, y la carga de anticuerpos, aumentando la posibilidad de nuevos eventos y la duración de esta. Por ello la principal estrategia terapéutica es el manejo agresivo de las crisis epilépticas. La autolimitación del proceso psicótico se debería a la restitución de la barrera hematoencefálica por el fin del proceso ictal y la transocitosis reversa del anticuerpo, por ejemplo la mediada por receptor Fc neonatal. Sin embargo, hay mecanismos que pueden cronificar el proceso constituyendo una psicosis interictal, por:

- a) Acumulación de daño estructural y funcional celular por los sucesivos ataques inmunes
  - b) Deterioro de redes “downstream” por los efectos de las psicosis causadas por anticuerpos, independizándose, quizá por regulación hacia abajo que simula los déficits propios de la esquizofrenia
  - c) Daño irreversible a la barrera hematoencefálica, con déficit del clearance de anticuerpos
  - d) Invasión de leucocitos periféricos y eventual producción local de autoanticuerpos
- (*Pollak et al 2014*)

## La discusión conductual

Los reportes de violencia y hetero-agresiones en pacientes epilépticos están bien documentados, incluyendo la persistencia de los desajustes conductuales tras el control efectivo de las crisis. (*Pandya et al 2013*)

Pandya y colaboradores, a propósito de un caso, realizaron una revisión de conducta homicida en relación a ictalidad. Este tipo de pacientes tienen un perfil particular; generalmente son hombres (86%) jóvenes (promedio 31,5 años), con una historia larga de resistencia farmacológica a antiepilépticos e inteligencia menor al promedio. En esta serie, el subtipo de epilepsia no está bien caracterizado (58% desconocido, 12% generalizado, 30% focal; de aquellas focales, sin embargo, un 80% era temporal, un 20% frontal). El acto violento suele ser postictal, tras un cluster de ataques, no planificado y de inicio brusco, estereotipado (múltiples apuñalamientos, por ejemplo) con relación a situaciones estresoras y consumo de alcohol (entre 50 a 65% de los pacientes según la serie). El caso de su serie es particular en que la conducta agresiva persistía interictalmente, y mejoró tras cirugía antiepiléptica. (*Pandya et al 2013*)

Concordantemente con este caso y a diferencia de otras series, Trebuchon et al reportaron 4 casos propios de pacientes con doble diagnóstico de epilepsia con foco en corteza prefrontal ventromedial, y trastorno antisocial de la personalidad; en sus casos, el trastorno de personalidad resuelve espontáneamente tras la excisión del foco epiléptico. (*Trebuchon et al 2013*)

No hay claridad en la literatura respecto de la conexión entre fenómenos psicóticos y la violencia asociada a epilepsia. Señala Marsh en su revisión del 2000, que si bien los individuos con psicosis postictal están en mayor riesgo de comisión de actos violentos, la mayoría de los actos violentos ocurren interictalmente y no necesariamente asociados a mayor número de psicosis (*Marsh 2010*). Esta idea es contradicha por el grupo de Kanemoto y colaboradores, quienes señalan la psicosis postictal como el principal causante de los episodios violentos en epilépticos, mostrando un episodio de violencia dirigida en un 22,8% de sus casos de psicosis postictal, y subrayando que las conductas violentas son complejas y no compatibles con los fenómenos estereotipados propios de la descarga epiléptica (*Kanemoto et al, 2010*).

## **Diagnóstico y Fenomenología**

Al momento de abordarse la psicosis como entidad de diagnóstico sindromático, cabe preguntarse si las herramientas semiológicas psiquiátricas pueden diferenciar el origen “orgánico cerebral” propio de las presentaciones esquizofreniformes contra el origen “secundario a ictalidad”. No hemos encontrado en esta revisión investigaciones a ese respecto.

Sin embargo, el grupo de Foran indaga en este asunto en el aspecto anímico utilizando el Inventario de Minnesota para Personalidad Multifásica -2 (MMPI-2). Concordante con la literatura previa, no encuentra un patrón de personalidad “propio” del paciente epiléptico – como se ha sugerido tras los conceptos del “Síndrome de Personalidad por Epilepsia Temporal”, y discute más bien la aparición de cuadros psiquiátricos en sentido completo relacionados con las vivencias de enfermedad, que merecen cuidado y tratamiento por parte del clínico. (*Foran et al 2013*)

Ante la sospecha sobre la imposibilidad de la clínica de aproximarse al diagnóstico diferencial, cabe preguntarse por los exámenes complementarios. Raybould et al examinan el caso de 240 pacientes psicóticos en quienes se solicitó un EEG dentro de su estudio diagnóstico. Sólo en 7 pacientes hallan actividad de espiga, y no hallaron incidencia de fenómenos ictales. Dentro de los pacientes con EEG alterado, no aparece como relevante el

género, la edad ni incluso la historia de convulsiones previas ni uso de anticonvulsivantes, pero sí el tiempo de inicio de psicosis (en que psicosis de inicio agudo tenían menos riesgo de alteraciones en EEG), el uso de antipsicóticos y el tiempo de demora en solicitar EEG. Concluyen que **no procede** la indicación de EEG en el diagnóstico diferencial de psicosis en forma rutinaria (*Raybould et al 2010*)

## Tratamiento

En su revisión respecto al tratamiento de psicosis en epilépticos, Adachi señala que no hay aún tratamientos basados en evidencia, sin embargo, la literatura disponible y el consenso de expertos propone una excelente y completa guía de manejo; reproducirla excede los propósitos del presente texto y referimos al lector a ella. Sin perjuicio, señalamos sus puntos centrales:

1. Iniciación temprana de antipsicóticos: si bien el pilar central en el manejo de las psicosis epilépticas es el control óptimo con anticonvulsivantes, el inicio temprano de antipsicóticos disminuye la duración de los síntomas psicóticos.
2. La elección de antipsicóticos está regida por efectos adversos, al no haber elementos que muestren superioridad de un fármaco o familia de fármacos sobre otros. Entre los efectos a considerar, predominan la sedación, ganancia de peso y síndrome metabólico, efectos cardiovasculares, hiperprolactinemia, síntomas extrapiramidales, y costo.
3. Los anticonvulsivantes NO tienen un rol en el tratamiento del episodio psicótico propiamente tal.
4. La dosis a alcanzar de antipsicóticos es moderada (en la experiencia japonesa, la dosis promedio efectiva era de 454,7 mg clorpromazina-equivalentes), y se llega en forma ascendente con dosis inicial baja, y en forma particularmente lenta en pacientes con antecedentes de daño cerebral (postencefalíticos, historia de enfermedad cerebrovascular) o edades extremas.
5. Al no haber evidencia disponible, la duración del tratamiento sigue las guías de las psicosis no epilépticas, continuándose al menos 6 meses tras la remisión, en caso de psicosis interictales. En caso de peri-ictales, la discontinuación puede ser más rápida, desde las 4 a 12 semanas. (*Adachi et al 2013*)

## Pronóstico

75% de los episodios de psicosis interictales son prolongados más allá del primer mes y 65% más allá de 6 meses, pese al tratamiento antipsicótico; la serie de Adachi muestra que la duración promedio de síntomas productivos (alucinaciones y delirios) de este tipo de psicosis alcanza las 82 semanas, pero influenciado por la dispersión: al medir la mediana aparece la cifra de 17 semanas, que si bien es bastante menor, es significativa en la

funcionalidad. La cifra puede estar subestimando la duración del cuadro subumbral con aplanamiento afectivo, irritabilidad o trastornos formales del curso del pensamiento. Este tipo de cuadros además tienden a recurrir, en una serie de 10 años de seguimiento, hasta en 2/3 de los casos. De todos modos, es destacable que existan pacientes con curso claramente crónico (sobre el año), pero que en la mayoría bordea los 4 meses. (*Adachi et al 2013*)

Distinto es el cuadro para las psicosis peri-ictales, que se comportan en forma benigna, con tendencia a la remisión espontánea. Aproximadamente el 95% resuelve en el primer mes, y en la gran mayoría en la primera semana; sin embargo, requieren manejo con supervisión médica y medidas de contención física o farmacológica pues presentan riesgo elevado de suicidio. En el 50% de las psicosis peri-ictales, no habrá un segundo episodio; en la otra mitad de los casos, puede repetirse o incluso tender a la cronificación y transformación a interictalidad si no se controlan adecuadamente las crisis. (*Adachi et al 2013*)

## **Conclusiones**

Los pacientes epilépticos están en riesgo elevado de presentar psicosis respecto a la población general. A la base de esta susceptibilidad puede hallarse una fisiopatogenia del desarrollo neuronal común a las psicosis y la epilepsia, mediada por la expresión aberrante de neurotrofinas o alteraciones autoinmunológicas contra antígenos de la sinapsis secundaria al proceso epiléptico.

No está claramente establecida la etiología psicótica en los casos de violencia asociados a epilepsia. Actualmente no hay herramientas semiológicas de uso rutinario en la diferenciación de psicosis de origen ictal de las que no lo son, salvo el antecedente de epilepsia. De todos modos no se recomienda el uso rutinario de EEG en pacientes psicóticos, salvo que exista la sospecha clínica.

El tratamiento de las psicosis en epilepsia es activo, con fármacos antipsicóticos.

**Bibliografía**

Adachi N et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 54 (Suppl. 1):19–33, 2013

Clancy M. et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014, 14:75

Foran A. et al. Specificity of psychopathology in temporal lobe epilepsy *Epilepsy & Behavior* 27 (2013) 193–199

Kandratavicius Let al. Neurotrophin receptors expression in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities and their relation with seizure type and surgical outcome. *Acta Neuropathologica Communications* 2014, 2:81

Kanemoto K. et al. Violence and postictal psychosis: A comparison of postictal psychosis, interictal psychosis, and postictal confusion. *Epilepsy & Behavior* 19 (2010) 162–166

Marsh, L; Krauss, G. Aggression and Violence in Patients with Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 1, 160–168 (2000)

Nadkarni S. et al. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*, 48(Suppl. 9):17–19, 2007

Pandya Net al Epilepsy and homicide. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 667–673

Pollak T. Epilepsy-related psychosis: A role for autoimmunity? *Epilepsy & Behavior* 36 (2014) 33–38

Raybould J et al. EEG Screening for Temporal Lobe Epilepsy in Patients With Acute Psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24:4, 452-457, fall 2012

Trebuchon A. et al. Reversible antisocial behavior in ventromedial prefrontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 29 (2013) 367–373