

DETECCIÓN DE COMORBILIDADES CONDUCTUALES EN LA EPILEPSIA RESISTENTE Y ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTICRISIS

Luciana D'Alessio



Roemmers

CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

BRIVAL

brivaracetam

DESCUBRÍ UN **NUEVO FÁRMACO**
PARA **CONVULSIONES DE INICIO FOCAL**



PRESENTACIONES

BRIVAL 25 mg: comprimidos rec. por 30

BRIVAL 50 mg: comprimidos rec. por 30

BRIVAL 100 mg: comprimidos rec. por 30



pap
Preserfar
Administración de Promociones


Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
2. COMORBILIDADES CONDUCTUALES Y PSIQUIÁTRICAS EN LA EPILEPSIA	3
DEPRESIÓN Y ANSIEDAD: ROL DE LA NEUROPLASTICIDAD HIPOCAMPAL	
PSICOSIS Y EPILEPSIA. RELEVANCIA DEL FENÓMENO DE NORMALIZACIÓN FORZADA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)	
3. DETECCIÓN TEMPRANA DE COMORBILIDADES CONDUCTUALES EN LA EPILEPSIA	8
4. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICRISIS EN PACIENTES CON COMORBILIDADES CONDUCTUALES	9
5. USO DE PSICOFÁRMACOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA	10
CONCLUSIONES	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

Diseño de tapa: Silvia Ojeda - jsilviaojeda@gmail.com

DETECCIÓN DE COMORBILIDADES CONDUCTUALES EN LA EPILEPSIA RESISTENTE Y ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTICRISIS

Luciana D'Alessio

Médica, Diploma de Honor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Psiquiatría, Centro de Epilepsia del Hospital Ramos Mejía. Doctora en Medicina (UBA). Investigadora Independiente del Instituto de Biología Celular y Neurociencias (IBCN), UBA, CONICET. Docente de la Primera Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina (UBA). Buenos Aires, Argentina.

1. Introducción

El complejo tema de las comorbilidades conductuales o psiquiátricas en pacientes con epilepsia ha generado numerosas controversias durante años. Sin embargo, en la actualidad, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) reconoce y recomienda estudiar los trastornos conductuales desde las primeras etapas del diagnóstico de epilepsia, con el objetivo de instaurar un tratamiento temprano tanto de las crisis como de las comorbilidades (1). En este sentido, en los últimos años la valoración psicológica y psiquiátrica del paciente con epilepsia ha tomado mayor relevancia.

Las definiciones más recientes consideran la epilepsia como un trastorno del cerebro representado por las crisis de epilepsia (manifestación clínica que resulta de una descarga neuronal anómala debido a una hiperexcitabilidad e hipersincronía de un grupo neuronal cerebral cortical), y las comorbilidades. Estas comorbilidades forman parte del síndrome epiléptico y han sido atribuidas, en parte, a las consecuencias neurobiológicas en función del tiempo (1, 2, 3).

Los subtipos de epilepsia que se asocian con mayor frecuencia a comorbilidades conductuales son las epilepsias resistentes a fármacos, como por ejemplo las epilepsias focales (4). Se ha reportado que estas comorbilidades pueden afectar entre un 30 a un 50 % de los pacientes. Los trastornos reportados con mayor frecuencia en los adultos son la depresión, la ansiedad, la psicosis, la impulsividad, los trastornos de la personalidad y las llamadas crisis funcionales disociativas. Estas últimas requieren de la realización de un diagnóstico diferencial con las crisis de epilepsia, ya que pueden ser muy similares clínicamente y confundir a los profesionales. Además, pueden coexistir en un mismo paciente dificultando el diagnóstico diferencial (5, 6, 7).

Las comorbilidades psiquiátricas afectan significativamente la calidad de vida del paciente con epilepsia. Se ha reportado que algunos trastornos como la depresión podrían condicionar negativamente la calidad de vida incluso más aún que las crisis de epilepsia *per se* (8). También, se ha descrito que la presencia de comorbilidades psiquiátricas pue-

de afectar negativamente el pronóstico de la epilepsia, la respuesta al tratamiento farmacológico y la evolución postquirúrgica en pacientes operados por epilepsia resistente (9). Las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con epilepsia suelen estar subdiagnosticadas y subtratadas; sin embargo, su detección temprana permite decidir precozmente el tratamiento farmacológico apropiado, por lo que hoy en día se recomienda que sean estudiadas desde el comienzo del tratamiento (10, 11, 12).

Se desconocen los mecanismos neurobiológicos involucrados por los cuales los pacientes con epilepsia pueden desarrollar comorbilidades psiquiátricas. Sin embargo, en los últimos años se ha postulado que las descargas epilépticas recurrentes en las epilepsias “no respondedoras” a la medicación podrían incidir en ciertas regiones cerebrales afectadas por la red epileptógena, modificando la plasticidad cerebral (4). Algunos de estos cambios afectan sistemas neurobiológicos específicos (p. ej., neurotransmisores, neurotrofinas) y también involucrar al sistema del estrés (p. ej., *down regulation* del receptor de glucocorticoides) (4, 13).

2. Comorbilidades conductuales y psiquiátricas en la epilepsia

2.1 Depresión y ansiedad: rol de la neuroplasticidad hipocampal

Los trastornos afectivos como la depresión constituyen la comorbilidad psiquiátrica más frecuentemente diagnosticada en pacientes con epilepsia. Le siguen en frecuencia los trastornos de ansiedad y otros trastornos como la psicosis. En relación a la depresión, esta fue descrita desde los comienzos del conocimiento médico, cuando Hipócrates observó que los pacientes con melancolía podían desarrollar epilepsia y, a su vez, los pacientes con epilepsia podían desarrollar melancolía (14). En el presente, los estudios epidemiológicos han reportado una prevalencia de depresión del 30-35 % de los pacientes con formas resistentes de epilepsia (5, 7). En un metaanálisis reciente basado en estudios poblacionales, se reportó un riesgo 2,7 veces mayor de padecer depresión comórbida en los pacientes con epilepsia en comparación a la población general (15). Además, los estudios epidemiológicos realizados en grandes poblaciones

encontraron que los pacientes con epilepsia de reciente comienzo presentaban una mayor prevalencia de depresión premórbida, lo que ha reactivado la hipótesis de que existiría una relación bidireccional entre ambas patologías (depresión-epilepsia) (7, 16). Se han descrito como factores de riesgo la mayor frecuencia de las crisis, la localización temporal o frontal de la zona epileptógena, la resistencia al tratamiento y las causas iatrogénicas (farmacológicas y quirúrgicas) (7).

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha encontrado que la depresión y la epilepsia comparten mecanismos neurobiológicos. El compromiso del lóbulo temporal y del hipocampo ha sido especialmente asociado al desarrollo de depresión comórbida. En ambas patologías, depresión y ELT, se ha reportado un menor volumen hipocampal. En la depresión, se ha demostrado el efecto deletéreo de los glucocorticoides en modelos de estrés crónico, en combinación con una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (eje HHA), hipose-rotonergia y disminución de la neurogénesis (17, 18). En forma similar, en la epilepsia temporal con esclerosis del hipocampo se observa un menor volumen hipocampal debido a una pérdida neuronal y gliosis en capas piramidales como CA1. Además, la hiperactividad del eje HHA y la hiperkortisolemia juegan un rol adicional durante la actividad epiléptica, ejerciendo un efecto sinérgico deletéreo sobre el hipocampo (4). Por otra parte, se ha descrito en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal una correlación entre la escala BDI-II (Inventario de Depresión de Beck) y un mayor adelgazamiento de la corteza orbitofrontal lateral izquierda mediante neuroimágenes cerebrales (RMN) (19).

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el estrés crónico están estrechamente relacionados con la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Se postula que los pacientes con epilepsia tienen una mayor vulnerabilidad a desarrollar ansiedad y depresión, debido al efecto sinérgico deletéreo de los glucocorticoides sobre el hipocampo (también aumentados en forma crónica por las crisis) (13, 20). El eje HHA es el encargado de regular la respuesta fisiológica al estrés. Las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo regulan la actividad del eje HHA mediante la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) en el sistema portal hipofisario.

El CRH en la hipófisis induce la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH desencadena la liberación del cortisol de la corteza suprarrenal a la sangre. La acción del cortisol (o de las hormonas esteroides en general) está mediada por receptores intracelulares. Se describen dos tipos de receptores, el receptor de glucocorticoides (GR) y el de mineralocorticoides (MR). La unión del cortisol por estos receptores provoca que se activen y se transloquen al núcleo. En este sitio celular van a operar modulando la transcripción genética mediante la unión a regiones específicas “promotoras” del ADN. El cortisol se une a ambos receptores con una mayor afinidad por el MR, ocupando los GR en condiciones de hiperkortisolemia (21). En la epilepsia, se observa una elevación del cortisol y la ACTH postictal y se han descrito respuestas de hiperkortisolemia no supresora (test de dexametasona), indicando una falla en la regulación del eje HHA (22). En diferentes modelos de epilepsia experimental se ha evidenciado que los niveles de corticosterona aumentan incluso durante meses luego de un *estatus epilepticus* (20). También el estrés temprano aumenta la vulnerabilidad a presentar crisis de epilepsia en la edad adulta (23). Por otro lado, desde el punto de vista farmacológico, el cortisol *per se* aumenta la excitabilidad neuronal (24) y se ha reportado que situaciones de estrés pueden precipitar crisis de epilepsia en los pacientes (20, 25).

El hipocampo es un área especialmente sensible a la acción de los glucocorticoides dado que posee una gran densidad de receptores GR (receptor de glucocorticoides) y MR (receptor de mineralocorticoides). El cortisol presenta menor afinidad por los GR, los cuales se ocupan solamente en condiciones de hiperactividad del sistema HHA (21).

El hipocampo tiene, entre sus funciones, la capacidad de regular la respuesta al estrés mediante un efecto inhibitorio sobre el eje HHA, que se ejerce a través de sus proyecciones sobre el hipotálamo (20). Se ha puesto en evidencia en diferentes estudios experimentales que un exceso de cortisol crónico lleva a una disminución de la neurogénesis hipocampal, que, a su vez, puede ser revertida con fármacos como los antidepresivos (26). El

estrés crónico puede modificar e inducir cambios funcionales y estructurales tanto en el hipocampo como en la amígdala, así como en otras estructuras cerebrales (27). En la epilepsia, los efectos del estrés crónico sumado al efecto de las crisis podrían actuar en forma sinérgica, predisponiendo a una mayor vulnerabilidad frente a los estresores, favoreciendo un mayor estado proinflamatorio sistémico y regional (hipocampal) (teoría del segundo golpe) (13, 28, 29, 30). Además de los factores neurobiológicos, se han descrito también factores psicopatológicos de riesgo para desarrollar depresión en la epilepsia, como las dificultades en las habilidades sociales de afrontamiento y de adaptación (31). También se ha postulado que la epilepsia puede contribuir al desarrollo de ansiedad y depresión, al favorecer el estrés crónico por la imprevisibilidad de las crisis, sumado a la baja autoestima y al autorreproche, lo cual puede conducir al aislamiento social, al estigma y contribuir con la discapacidad y la reducción de la calidad de vida (32).

La calidad de vida es un concepto multidimensional que se define como la percepción subjetiva de los individuos sobre su vida, en el contexto de la cultura y de los sistemas de valores, y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. Se la estudia en tres áreas principales de funcionamiento: físico, psicológico y social (33). La calidad de vida enfatiza la percepción y experiencia del paciente sobre una enfermedad y el tratamiento aplicado, en lugar de la evaluación del médico del funcionamiento fisiológico. En esta línea, la meta de la atención en salud está orientada no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino fundamentalmente a la mejora de la calidad de vida del paciente (34). En la epilepsia, los factores asociados a las crisis, como la alta frecuencia y la severidad de las mismas, han demostrado afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes (35). Sin embargo, los factores psicosociales y en particular la presencia de depresión y otros trastornos psiquiátricos, la percepción del estigma y los efectos adversos de la medicación anticrisis también han demostrado contribuir en la calidad de vida del paciente (36).

Desde el punto de vista clínico, la depresión en la epilepsia puede cumplir los criterios de depresión mayor señalados por el DSM-IV/V, pero también se describen otras formas clínicas como la distimia, el trastorno adaptativo con síntomas depresivos, el predominio de ánimo irritable y disfórico y los trastornos de la personalidad del *cluster B*, asociados a labilidad afectiva e impulsividad. La comorbilidad con síntomas de ansiedad y trastornos somatomorfos (incluidas las denominadas crisis funcionales disociativas) también es frecuente (34, 37).

En los últimos años se han comenzado a implementar evaluaciones de salud mental en los pacientes con epilepsia en forma más sistemática y se han publicado diferentes trabajos que describen las características clínicas de estos pacientes. En relación a los factores de riesgo, la mayoría de los autores coinciden en que la gravedad y la frecuencia de crisis estarían influyendo en aumentar el riesgo para desarrollar depresión comórbida (38).

2.2 Psicosis y epilepsia. Relevancia del fenómeno de normalización forzada del electroencefalograma (EEG)

Las denominadas “psicosis epilépticas” fueron descritas por primera vez en la primera mitad del siglo XIX con el inicio de la psiquiatría clínica (39). Fue Morel, en el año 1860, quien definió por primera vez “la epilepsia larvada o epilepsia enmascarada” para describir cuadros con convulsiones menos frecuentes y manifestaciones psiquiátricas prominentes. Luego, su discípulo J. Falret (1824-1902), reconoció los dos principales subtipos de psicosis que se consideran en la actualidad: los trastornos mentales perictales, asociados temporalmente con las crisis epilépticas, y los *delirium* prolongados, *folié epileptique*, no relacionados temporalmente con las crisis. A partir de 1929-1930, con el descubrimiento del EEG, la epilepsia pasa a ser susceptible de una definición fisiopatológica comprobable mediante un método complementario (presencia de descargas caracterizadas por una hiperexcitabilidad y una hipsincronía de un grupo neuronal cortical, que se manifiestan clínicamente por convulsiones o sus “equivalentes”). En ese momento histórico, la clínica neuropsiquiátrica de la época se escinde definitivamente de la psiquiatría, dando lugar a la neurología como especialidad médica. La epilepsia va a quedar, entonces, restringida a los eventos sen-

sorio-motores definidos mediante el electroencefalograma, mientras que las comorbilidades quedan por fuera del campo de estudio de la especialidad, incluidos los cuadros mixtos denominados como “psicosis epilépticas” (39).

En la actualidad, la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE), propone una clasificación de las psicosis epilépticas que toma en cuenta la relación temporal de las crisis epilépticas con el inicio de los síntomas de la psicosis (clasificación ictal) (40, 41). De acuerdo a esta clasificación, se reconocen diferentes tipos de psicosis que se definen de acuerdo a la relación temporal existente entre el inicio de los síntomas psicóticos y el inicio y la finalización de las crisis de epilepsia. Los síntomas psicóticos pueden ser variados, pero habitualmente son alucinaciones (auditivas y visuales), delirio (místico, paranoide, apocalíptico), conducta desorganizada, tendencia a la excitación psicomotriz, alteraciones del estado de ánimo (excitación, euforia, disforia, angustia), alteraciones del lenguaje y comportamiento catatónico, entre otras (41).

La prevalencia de psicosis en la epilepsia es bastante variable, dependiendo de la población evaluada. Los valores son relativamente bajos (0,7 al 7 %), si se toman en cuenta poblaciones de atención médica general. Sin embargo, los valores son mayores (7-22 %) en los estudios realizados en centros especializados en neurología y en epilepsia (42). De acuerdo a la clasificación ictal, en un metaanálisis se calculó una prevalencia general de psicosis del 5,6 %, con una prevalencia del 7 % en la epilepsia temporal. Las formas interictales fueron más frecuentes que las postictales, de un 5,2 %, versus 2 % (43).

Desde el punto de vista fisiopatológico, se desconocen los mecanismos mediante los cuales se generan episodios o síntomas de psicosis en los pacientes con epilepsia o bien cuál es la asociación entre ambas patologías. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado algunas teorías que intentan explicarlo. Las mismas se basan en los hallazgos neuroquímicos y conductuales obtenidos en modelos de epilepsia experimental y en menor medida en los estudios clínicos realizados en pacientes epilépticos. Dentro de los modelos experimentales se destacan aquellos que utilizaron el modelo de *kindling* mediante estimulación

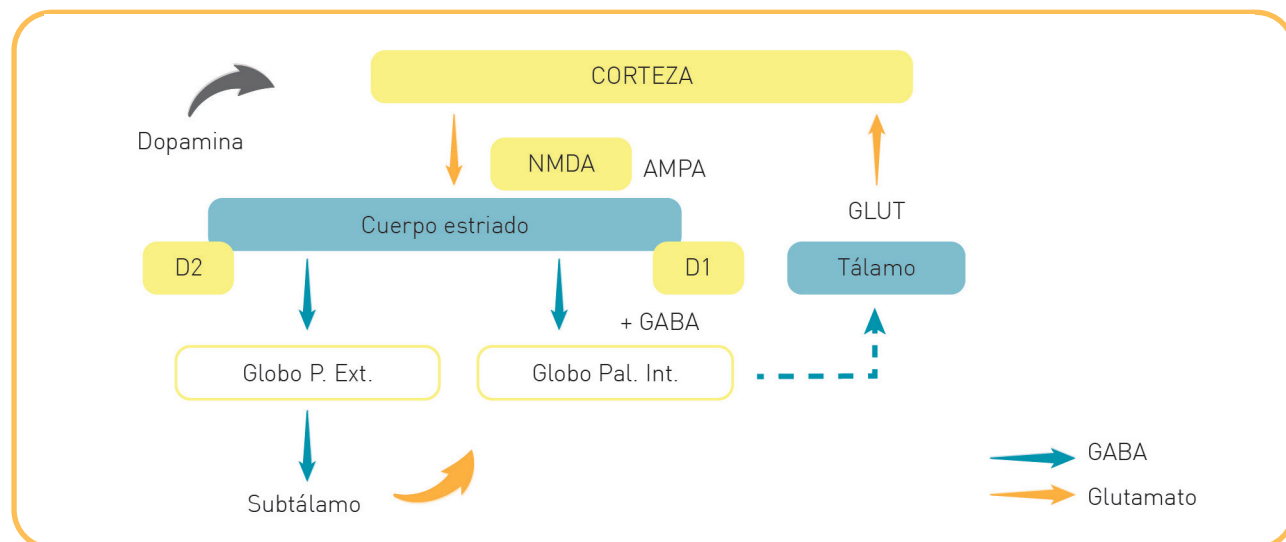
eléctrica y/o mediante fármacos: en estos estudios se ha visto que la actividad ictal recidivante favorecería la propagación de la actividad eléctrica anómala desde el foco epileptógeno a otras zonas del SNC (44). Además, los animales experimentales respondían con aislamiento y miedo a bajas dosis de apomorfina (agonista dopaminérgico) sin alterarse el registro electroencefalográfico. Sin embargo, luego de ser sometidos al proceso de *kindling* farmacológico con bicuculina (antagonista GABA A), la administración de apomorfina fue seguida de alteraciones conductuales exacerbadas y de la aparición de espigas bilaterales en los registros eléctricos. Es importante destacar que en este modelo las anormalidades conductuales inducidas permanecían durante un tiempo luego de terminado el proceso de sensibilización, y en algunos casos se hacían permanentes. Es interesante remarcar que luego de la sensibilización con apomorfina las mismas alteraciones conductuales podían ser replicadas en los animales, con la administración de solución salina y/o diferentes estresores (44). Estas alteraciones conductuales remitieron con la administración de antipsicóticos (antagonistas dopaminérgicos) que, a su vez, pueden bajar el umbral convulsivo y favorecer las descargas (42, 44, 45).

Los modelos experimentales de epilepsia y psicosis también han permitido corroborar la existencia del fenómeno antagónico entre las crisis de epilepsia y la psicosis denominado normalización forzada del EEG. Esta teoría, que postula una relación antagónica entre las crisis de epilepsia y la psicosis, se basó en los descubrimientos del médico húngaro Von Meduna, quien estudió las bases teóricas de la terapia electroconvulsiva (TEC) entre los años 1935 y 1938. Unos 20 años más tarde, Landlot publicó registros electroencefalográficos seriados de pacientes epilépticos durante un episodio psicótico y describió tres patrones diferentes: 1) un estado post-paroxístico del EEG, asociado a psicosis post-ictal; 2) un patrón de crisis parciales prolongadas (estatus parcial o no convulsivo), y 3) la normalización de un patrón del EEG previamente alterado. A partir de las observaciones del último grupo, desarrolló la teoría de la “normalización forzada” (NF). Esta teoría continuó vigente, y en el año 1965

Tellenbach utilizó el término de “psicosis alternativa” para referirse a los episodios psicóticos que ocurren en un período de ausencia de crisis (correlación clínica del fenómeno eléctrico descrito por Landlot) (46, 47). Desde el punto de vista clínico, se han descrito diferentes síntomas como alucinaciones, ideación paranoide, ansiedad extrema y conversiones/disociaciones. En la actualidad, esta teoría ha sido utilizada también para explicar otros trastornos psiquiátricos como, por ejemplo, algunos episodios afectivos que aparecen en un contexto de mejoría de una epilepsia previa y que pueden ser inducidos por los fármacos anticrisis (47). La relación antagónica propuesta por la teoría de la NF pudo replicarse posteriormente en modelos animales. Mediante *kindling* eléctrico sobre la amígdala en ratas, se observó que aquellos animales que habían recibido pretratamiento con agonistas dopaminérgicos eran más resistentes a desarrollar convulsiones

que los animales control. Por otra parte, el grupo de animales que había recibido simultáneamente neurolépticos (haloperidol, pimozida) resultó ser el más sensible en desarrollar convulsiones luego del *kindling* eléctrico (48). Los mecanismos subyacentes a este fenómeno son poco comprendidos, pero se postula un antagonismo entre ambos procesos. El fenómeno de la NF podría explicar algunos de los trastornos psiquiátricos graves observados durante períodos de mejoría de la epilepsia luego del tratamiento exitoso de la misma con drogas anticrisis. Dentro de los mecanismos de acción involucrados en este efecto no deseado se destacan aquellos fármacos de nueva generación, en particular aquellos con efectos antagonistas glutamatérgicos (p. ej., vigabatrina, topiramato, levetiracetam, perampanel, etc.). Los efectos antiglutamatérgicos de algunos FAC podrían explicar la aparición del fenómeno psicótico al interactuar en el circuito corticoestriado y favorecer la apertura del filtro talámico (ver luego)

Figura 1. Circuito cortico-estriado-tálamo-cortical: rol de la dopamina y el glutamato



El aumento de dopamina y/o la disminución del tono glutamatérgico cortical favorecerían la desinhibición fásica de la función del filtro talámico, aumentando la entrada de información cortical y los síntomas conductuales, sensorio-perceptivos, etc. En la normalización forzada, las drogas anticrisis con acción anti-GLUT (p. ej., anti-AMPA/NMDA) podrían, por un lado, mejorar las crisis de epilepsia, pero, por otro lado, en individuos susceptibles, favorecer la aparición de trastornos de conducta y/o psicosis. FAC: fármacos anti-crisis; GLUT: glutamato; D2yD1: receptores dopaminérgicos; NMDA: receptor para GLUT; AMPA: receptor para GLUT; GABA: ácido gama amino butírico.

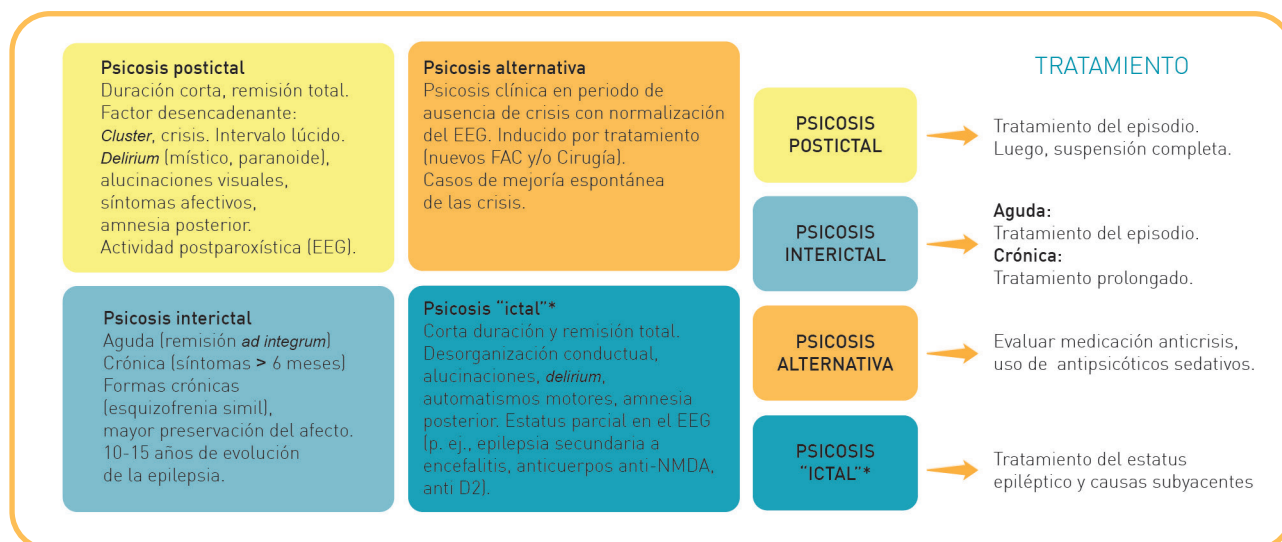
Elaborado en base a: Carlsson, M L et al. "Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back." Current medicinal chemistry vol. 11,3 (2004): 267-77. doi:10.2174/0929867043456034; Yan Y, Wu JH, Peng XY, Wang XF. Effects of antiepileptic medications on alternative psychosis and strategies for their application. World J Psychiatry 2022 Apr 19;12(4):580-587. doi: 10.5498/wjp.v12.i4.580; Carlsson A, Waters N, Carlsson M. Neurotransmitter interactions in schizophrenia. Therapeutic implications, Soc Biol Psychiat 1999; 46: 1388-1395; D'Alessio L. Trastornos Psicóticos en la Epilepsia del Lóbulo Temporal. Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, 2008.

(47, 49) (ver Figura 1).

Las psicosis epilépticas no han sido consideradas como una categoría especial en las clasificaciones actuales revisadas por las Asociaciones de Psiquiatría (DSM-IV/V-WHO). Por otra parte, tampoco cumplen estrictamente con el postulado de ser secundarias a una enfermedad médica como para ser incluidas dentro de la categoría trastorno psicótico debido a enfermedad médica. No podemos afirmar que la epilepsia provoca en forma directa la patología psiquiátrica (psicosis), ya que los mecanismos por los cuales se producen son complejos y no han sido dilucidados por completo. El ICD 10-11, por otra parte, las incluye dentro los trastornos psicóticos orgánicos (50, 51, 52). Por todo esto, se recomienda analizar y aplicar en forma adicional, la clasificación ictal de psicosis comórbida en la epilepsia. Esta clasificación se basa en la relación temporal entre las crisis de epilepsia y la aparición de los síntomas psicóticos. Se distinguen principalmente los siguientes tipos: psicosis postictal (PPI), psicosis interictal (PII), psicosis alternativa (PA) y la psicosis ictal (PI). Esta última se define como un estatus parcial complejo con síntomas conductuales (42). En la psicosis postictal (PPI) existe una clara relación temporal entre los síntomas psicóticos y las crisis. Estos síntomas pueden aparecer dentro de las 24-48 horas posteriores a la ocurrencia de una crisis o de varias crisis de epilepsia (p. ej., crisis en *clusters*). El componente confusional puede estar presente o no y puede haber amnesia total o parcial del episodio. Lo más importante que define a la PPI es que hay remisión total de la sintomatología psicótica (remisión *ad integrum*). En el DSM-IV se corresponden, en la mayoría de los casos, con los episodios psicóticos breves (42, 53). En la psicosis interictal (PII), los síntomas psicóticos no tienen relación temporal con las crisis. Pueden presentar una evolución aguda o crónica. Las formas agudas pueden tener una evolución recurrente y suelen remitir *ad integrum* en forma similar a las PIP, mientras que las de curso crónico son parecidas a la esquizofrenia y se han denominado *schizophrenia like psychoses*. Las formas crónicas son menos frecuentes y

se describen típicamente en pacientes con historia de epilepsia de larga evolución con mala respuesta y/o adherencia al tratamiento antiepiléptico (41, 42). La psicosis bimodal se define cuando ambos tipos de psicosis PPI y PII coexisten en un mismo paciente en forma independiente. Se postula que algunos pacientes con antecedentes de PPI pueden desarrollar con el tiempo una PII crónica. Este fenómeno ha sido considerado un indicador de que podría haber una progresión de un proceso fisiopatológico único (41). La psicosis alternativa fue descrita inicialmente en el siglo pasado por Tellenbach para referirse a los aspectos clínicos del fenómeno de normalización forzada. Se define por una conducta mental anormal que coexiste con una mejoría significativa del EEG previamente alterado, en períodos libre de crisis. En los últimos años, se han reportado casos de psicosis alternativa inducidas por nuevos fármacos anticrisis (ver luego) y/o por el tratamiento quirúrgico (47, 54). Por último, las llamadas psicosis ictales se definen por obedecer a la acción directa focal de las descargas epilépticas durante un evento ictal prolongado o estatus epiléptico. Estas descargas de estatus se prolongan en el tiempo porque fallan los mecanismos de supresión y podrían ser detectadas por medio del EEG de superficie, aunque no siempre esto es posible. Se caracterizan por la alteración de la conciencia, el *delirium*, los automatismos motores, la amnesia posterior, la falta de respuesta a los antipsicóticos y las reacciones extrapiramidales severas con antipsicóticos. Las formas simples pueden cursar con la conciencia clara y con EEG de superficie normal. Estas psicosis, asociadas generalmente a un status parcial complejo en el EEG, han sido descritas en algunas epilepsias de etiología autoinmune (p. ej., encefalitis autoinmune, anti-NMDA). En estas formas de patología cerebral, se suelen afectar los ganglios de la base y pueden presentarse síntomas motores y/o catatónicos. Estos pacientes suelen responder parcialmente al tratamiento anticrisis y a las benzodiazepinas como el lorazepam (ver luego tratamiento), aunque el tratamiento de elección es el tratamiento médico de la encefalitis depen-

Figura 2. Principales subtipos de psicosis en la epilepsia (Clasificación ictal - ILAE)



ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia; FAC: fármacos anticrisis; EEG: electroencefalograma; NMDA: receptor glutamatérgico; D2: receptor dopaminérgico. *La psicosis llamada ictal se correspondería con un status parcial complejo. El termino ictal es cuestionado ya que la etiopatogenia podría ser debida a anticuerpos.

diendo al causa (42, 55, 56) (ver Figura 2).

3. Detección temprana de comorbilidades conductuales en la epilepsia

En la actualidad se considera muy importante que el médico tratante pueda pesquisar la presencia de antecedentes y/o síntomas conductuales en los pacientes con epilepsia desde el inicio del diagnóstico. La importancia de una detección temprana permite: 1) indicar y/o elegir un fármaco anticrisis (FAC) más apropiado (de acuerdo al mayor riesgo de algunos FAC de inducir síntomas conductuales y la posibilidad de algunos otros FAC de mejorar ciertas funciones conductuales); 2) poder instaurar el tratamiento interdisciplinario adecuado en forma oportuna y conjuntamente con el profesional y/o equipo de salud mental (57, 58). Además, se recomienda realizar una evaluación de la salud mental en todos los pacientes con formas de epilepsia de difícil tratamiento como la epilepsia resistente. El objetivo de la evaluación por el especialista en salud mental es detectar alguna comorbilidad psiquiátrica y/o padecimiento mental que requiera un tratamiento específico (3). El diagnóstico de las

comorbilidades psiquiátricas en un paciente con epilepsia es clínico y debe sospecharse cuando el paciente y/o el familiar manifiestan cambios en el estado de ánimo o cambios en su conducta habitual. Existen algunas escalas de evaluación autoadministradas para detección de los síntomas que pueden ser útiles para el neurólogo. Sin embargo, el proceso diagnóstico debe ser completado finalmente por profesionales entrenados en detectar trastornos que afectan la salud mental. Esto es importante dado que existen bastantes discrepancias entre los resultados arrojados por instrumentos autoadministrados que miden síntomas y los resultados de las evaluaciones realizadas por especialistas psiquiatras y/o psicólogos, que evalúan trastornos, utilizando entrevistas heteroadministradas del DSM-IV o DSM-V (59).

Dentro de las escalas más utilizadas para evaluación-detección de síntomas (*screening*) en pacientes con epilepsia, se destacan la escala de depresión de Beck, la escala de ansiedad de Beck, la escala de ansiedad y depresión para hospital (HADS), el inventario de depresión para epilepsia y trastornos neurológicos (NDDI) y la escala de ansiedad general-7 (GAD-7) (60). Además de estas escalas, se sugiere la evaluación de la calidad de vida con el objetivo de detectar los aspectos más subjetivos del paciente. Los instrumentos más uti-

lizados para evaluar la calidad de vida (QoL) son: Calidad de vida en epilepsia 10 (QOLIE-10) y Calidad de vida en epilepsia 31 (QOLIE 31) (60, 61). *A posteriori* de estas evaluaciones de *screening*, el equipo de salud mental (psiquiatra y psicólogo) podrá profundizar en la evaluación presencial añadiendo las entrevistas que permitan orientar el diagnóstico de trastorno de acuerdo a las clasificaciones actuales del DSM-IV/V. Se han recomendado y diseñado protocolos de evaluación clínico-conductual para pacientes con sospecha de epilepsia resistente. Estos protocolos intentan estudiar en detalle los aspectos psicosociales y de la conducta, y tienen como principal objetivo detectar comorbilidades que afecten la salud mental (trastornos depresivo, trastorno de ansiedad, psicosis, crisis no epilépticas psicógenas (CNEP)/crisis funcionales disociativas, etc.) (41, 62). De acuerdo a consensos internacionales, deben contar con las evaluaciones según las clasificaciones operativas diagnósticas (DSM-IV o V, ICD 10 u 11) y para ello se recomiendan las evaluaciones estandarizadas como, por ejemplo, las entrevistas estructuradas. Una de las más utilizada es la entrevista estructurada del DSM-IV (SCID I y II) para trastornos clínicos y de la personalidad (11, 13, 59, 63).

4. Elección del tratamiento anticrisis en pacientes con comorbilidades conductuales

La presencia de comorbilidades conductuales o psiquiátricas condiciona la elección del tratamiento anticrisis realizada por el neurólogo, por ende debe ser tenida en cuenta a la hora de iniciar o cambiar un esquema farmacológico en un paciente con epilepsia y comorbilidades conductuales. Incluso es de buena práctica evaluar que los síntomas psiquiátricos no estén siendo inducidos por un fármaco anticrisis, antes de considerar la incorporación de un psicofármaco (3, 11, 60, 64).

Si bien la aparición de trastornos conductuales debido a fármacos anticrisis no ha sido explorada desde el punto de vista de las clasificaciones actuales, en los últimos años se ha prestado especial importancia a algunos síntomas “neuropsiquiátricos” adversos como irritabilidad, agresión, hostilidad y cambios del humor. Estos estudios han

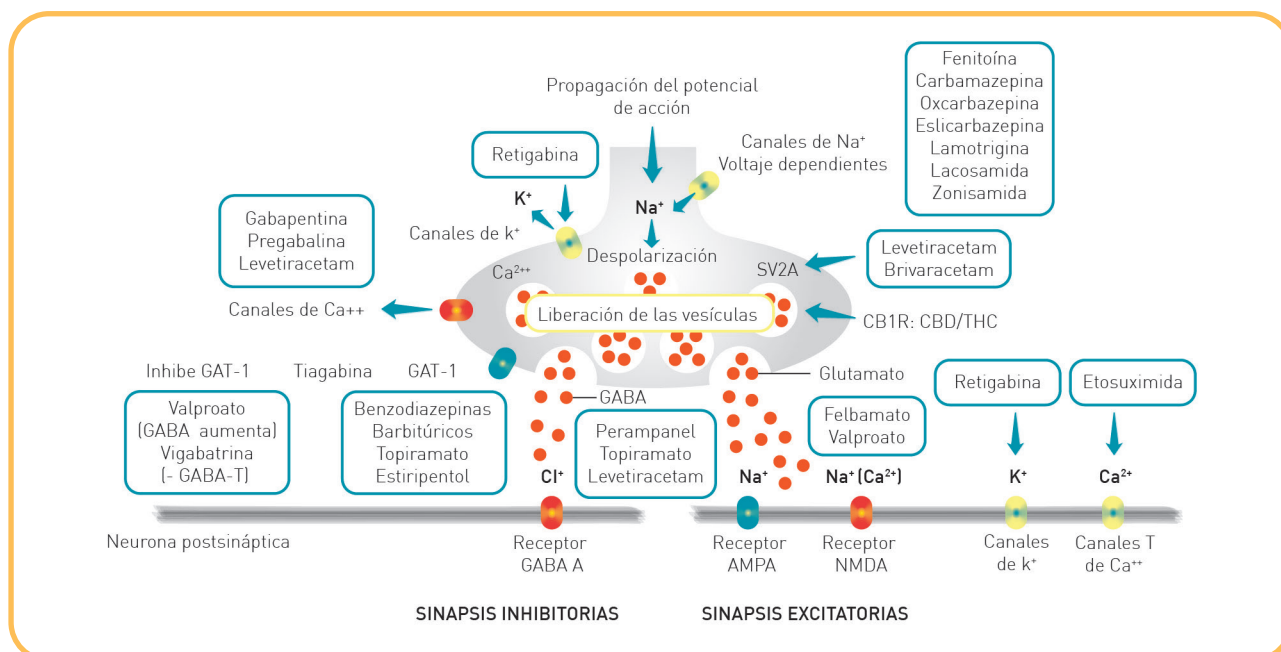
puesto en evidencia que, si bien la epilepsia *per se* aumentaría el riesgo de padecer comorbilidades conductuales, algunos fármacos anticrisis (FAC) también pueden inducirlos o exacerbarlos (65, 66).

Existen diferentes factores que pueden influenciar en el desarrollo de efectos adversos conductuales y muchos de estos efectos adversos estarían en parte condicionados por el mecanismo de acción del fármaco (65). Los mecanismos de acción de los FAC son múltiples y variados, aunque todos tienen en común la capacidad de reducir la excitabilidad neuronal y aumentar el umbral convulsivo. En el Gráfico 3 se representan los principales mecanismos de acción de los FAC disponibles en la actualidad (*ver Figura 3*).

En términos generales, se ha documentado que los fármacos anticrisis clásicos tienen menor prevalencia de efectos adversos conductuales asociados que los de nueva generación (66). Se postulan diferentes mecanismos involucrados. En particular, se han señalado algunos mecanismos de acción como los relacionados con un mayor efecto antiglutamatérgico (65). El efecto antagonista glutamatérgico cortical reduce la actividad epiléptica, pero podría tener un efecto subcortical desinhibitorio sobre circuitos estriatales-talámicos, favoreciendo la apertura del “filtro talámico” y los síntomas conductuales (49) (*ver Figura 1, pág. 15*).

Dentro de los mecanismos antiglutamatérgicos propuestos, se ha destacado el rol del receptor glutamatérgico ionotrópico AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-isoxazolepropionico), ya que muchos FAC utilizados en la actualidad ejercen parte de su acción AC por medio de este mecanismo (64, 65). Dentro de este grupo podemos mencionar al topiramato, que actúa sobre múltiples moléculas incluyendo los canales iónicos de Na⁺ y el receptor GABA A (ácido aminogababutrífico), pero que también antagoniza los receptores glutamatérgicos AMPA/kainato (12, 64, 65). El levetiracetam se liga a la vesícula sináptica mediante la glicoproteína 2A (SV2A), también posee actividad sobre las corrientes dependientes del receptor AMPA y se ha asociado con cambios del humor, irritabilidad y agresividad en una gran proporción de los pacientes tratados. La falta de acción del

Figura 3. Esquema general de los principales mecanismos de acción de los fármacos anti-crisis



GAT: transportador de GABA; GABA-T: GABA transaminasa; KCNQa: canal de K^+ voltaje dependiente; NMDA (N-metil-D-aspartato); SV2A: proteína de la vesícula sináptica; CB1R: receptor de cannabinoides; CBD: Cannabidiol; THC: Tetrahidrocannabinol.

Modificada de: Klein, P. & Bourikas, D. (2024). Narrative Review of Brivaracetam: Preclinical Profile and Clinical Benefits in the Treatment of Patients with Epilepsy. *Advances in Therapy* (2024) 1-18;41:2682-2699 <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02876-z>; Pertwee R G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan;153(2):199-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442> Epub 2007 Sep 10

brivaracetam sobre los receptores AMPA ha sido postulada como un beneficio potencial de este fármaco de más nueva incorporación, en relación al levetiracetam (65, 67). El perampanel, que posee como principal efecto el antagonismo no competitivo del receptor AMPA, se ha asociado con trastornos conductuales severos y riesgo de conductas auto y heteroagresivas (12, 65).

Otros grupos farmacológicos serían más seguros en los pacientes con comorbilidades psiquiátricas. Por ejemplo, algunos FAC clásicos estabilizadores del ánimo como el valproato, la carbamazepina, la oxcarbazepina, tendrían una mejor tolerancia con una menor prevalencia de efectos adversos conductuales. En relación a la lamotrigina, este fármaco posee un efecto terapéutico adicional anti-depresivo y estabilizante del ánimo y podría ser útil en pacientes con depresión y epilepsia (64, 65, 68, 69). Sin embargo, es importante destacar que la lamotrigina también podría inducir viraje a la manía

y/o reactivar síntomas psicóticos de acuerdo a lo reportado en la literatura, con lo cual se debe monitorear este tipo de efectos (66, 70). Dentro de los gabapentinoides, la pregabalina es más segura en cuanto a la conducta y presenta además efectos ansiolíticos y analgésicos (12). Los cannabinoides (p. ej., cannabidiol), comenzaron a estudiarse más recientemente, aunque sus propiedades medicinales se conocen desde la antigüedad. De acuerdo a estudios recientes han demostrado ejercer efectos anticrisis, pero también podrían inducir efectos adversos conductuales en individuos susceptibles que deben ser monitoreados (71). En relación a la lacosamida, que posee un mecanismo similar a la carbamazepina, se han reportado casos de psicosis inducida con normalización forzada (54).

Se considera que cuando los síntomas son “inducidos” por FAC reversionen con la reducción de la dosis y/o con la suspensión del tratamiento. Si bien actualmente se desconocen con exactitud los mecanismos involucrados, se recomienda evitar algunos de estos fármacos con mayor riesgo (p.

ej., topiramato, perampanel, etc.) en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Además, se recomienda monitorear la aparición de eventos adversos conductuales en todos los pacientes, en particular luego de un cambio farmacológico (58).

5. Uso de psicofármacos en pacientes con epilepsia

En los pacientes con comorbilidades psiquiátricas, el tratamiento de elección contempla la psicoterapia y la medicación. Un tratamiento integral del paciente incluye el tratamiento médico-neurológico de la epilepsia, la psicoterapia, el abordaje psicoeducacional y de apoyo familiar, y el abordaje psicofarmacológico (10, 72). Es importante detectar la depresión en la epilepsia y tratarla precozmente. Los fármacos antidepresivos, entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), ejercen su efecto antidepresivo y pueden restablecer la neurogénesis hipocampal disminuyendo la vulnerabilidad al estrés (26).

Siguiendo las recomendaciones de la comisión de psiquiatría *ad hoc* de la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) y del International Bureau for Epilepsy (IBE) para el tratamiento de la depresión comórbida en adultos, el tratamiento de primera elección para las formas leves y moderadas de depresión comórbida en la epilepsia es la psicoterapia. En los casos más severos o que no responden adecuadamente a la psicoterapia, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son considerados medicamentos de primera elección para tratar los episodios depresivos moderados o severos (10). En el caso de los trastornos de ansiedad el tratamiento es muy similar, siendo la psicoterapia de elección para las formas leves y moderadas, y los antidepresivos serotoninérgicos (p. ej., ISRS), en las formas moderadas a severas o que no responden a la psicoterapia (10, 37, 73). En los casos que no responden a los ISRS, se recomienda el uso de otros antidepresivos duales (serotonina/noradrenalina) como la venlafaxina. La duración del tratamiento debe ser de al menos 6 meses luego de la remisión del episodio depresivo y debe extenderse en los casos en los que la sintomatología continúa en forma residual (10, 74). El manejo de los trastornos psicóticos comórbidos

en la epilepsia dependerá de la forma de presentación aguda y/o crónica y persistente. En los casos de presentación aguda con sintomatología intensa se indica tratamiento farmacológico de urgencia y, en algunos casos, el manejo debe ser realizado en un contexto de internación “clínica-neurológica-psiquiátrica” por los riesgos que puede implicar un estado psicótico agudo descompensado y el riesgo de descompensación de la epilepsia de base. Un cuadro de psicosis aguda muchas veces requiere la administración de medicación por vía parenteral (intramuscular) y cuidados permanentes del paciente, lo que exige el contexto de una internación en el ámbito hospitalario. Es fundamental que durante el tratamiento con antipsicóticos se monitoree el riesgo de convulsiones y el esquema anticrisis, y que el tratamiento sea interdisciplinario (55, 75, 76).

El fármaco indicado en la mayoría de los casos es el antipsicótico para antagonizar el exeso de dopamina que se postula estaría aumentado por las crisis de epilepsia en un intento de compensar la hiperexcitabilidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que todos los antipsicóticos, por su mecanismo de acción, pueden inducir alteraciones epileptiformes en el EEG y/o crisis de epilepsia (p. ej., convulsiones tónico-clónicas generalizadas). Sin embargo, el riesgo es más bajo para algunos fármacos como los antipsicóticos de alta potencia (risperidona) y pueden usarse, aunque con cuidado, en pacientes correctamente medicados por la epilepsia. El mecanismo por el cual los antipsicóticos bajan el umbral convulsivo no ha sido aclarado aún con exactitud, pero se postula que estaría relacionado con el mecanismo de acción de los antipsicóticos (p. ej., bloqueo de los receptores D2 y H1, efecto estabilizador de membrana sobre los canales iónicos que tienen algunos antipsicóticos como las fenotiazinas). Además, se han postulado otros mecanismos como el fenómeno de *kindling* (incremento progresivo en la excitabilidad cerebral luego de dosis repetidas subumbral de un agente excitatorio) y acciones sobre los neuroesteroides (55, 76). Actualmente hay pocos estudios que hayan evaluado la eficacia y la tolerancia de los psicofármacos en general y en particular de los antipsicóticos en pacientes con epilepsia. Se recomienda,

de todos modos, elegir antipsicóticos que afecten menos el umbral convulsivo en un paciente con crisis de epilepsia y/o epilepsia resistente. Entre los antipsicóticos que menos descenden el umbral convulsivo encontramos a los fármacos de alta potencia antagonistas D2 como el haloperidol, el bromodol, la trifluoperazina dentro de los típicos, y a la risperidona y al aripiprazol entre los antipsicóticos atípicos. La risperidona es el antipsicótico más estudiado en pacientes con epilepsia y se lo considera actualmente el fármaco de primera elección (55). También hay reportes de uso eficaz y seguro de quetiapina y olanzapina con monitoreo de las crisis de epilepsia. La quetiapina podría presentar un riesgo menor de inducir crisis epilépticas que la olanzapina, siendo por su similitud química con la clozapina una droga que se considera de un riesgo intermedio de inducir crisis epilépticas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la quetiapina se metaboliza en CYP 3A4, pudiendo presentar interacciones farmacocinéticas, en particular cuando se utilizan concomitantemente fármacos inductores enzimáticos, ya que se puede ver reducida la eficacia de la misma (55).

Los AS con mayor riesgo de inducir convulsiones son las fenotiazinas y la clozapina. En relación a las fenotiazinas, en particular las alifáticas (clorpromazina, levomepromazina) y las piperidínicas (tioridazina) presentan un mayor riesgo proconvulsivante. Los efectos proconvulsivantes son dosis dependiente (55, 76). Dentro de los antipsicóticos atípicos, la clozapina presenta el mayor riesgo de inducir crisis de epilepsia en un 3 a un 5 % de los pacientes tratados. La clozapina provoca además cambios electroencefalográficos (lentificación del trazado, polipuntas bilaterales) en una gran proporción de los pacientes tratados con esquizofrenia resistente. Además, dado que se han reportado casos de *status epilepticus*, el uso de clozapina está contraindicado en los pacientes con epilepsia (55, 77, 78).

En relación a la dosis y a la duración del tratamiento, se considera que en general responden favorablemente, logrando una buena respuesta de la sintomatología con dosis relativamente bajas (55). La duración del tratamiento con fármacos

antipsicóticos dependerá principalmente del tipo de psicosis y la evolución del cuadro clínico. En las psicosis posictales e interictales agudas, se recomienda suspender totalmente el antipsicótico luego de remitida la sintomatología aguda. En las formas crónicas, se recomienda una duración mayor dependiente de la evolución de las crisis de epilepsia y la duración de los síntomas psicóticos (42, 53, 55). En las llamadas psicosis ictales (estatus epiléptico no convulsivo o estatus parcial) no se recomiendan los antipsicóticos, ya que podrían empeorar el cuadro clínico. El tratamiento es el del estatus y en los casos que corresponda se deberá considerar el tratamiento de la encefalitis (55).

En los casos de psicosis alternativa con fenómeno de normalización forzada del EEG, se deberán tomar medidas en conjunto con el médico neurólogo y evaluar si se trata de un efecto adverso de la medicación antiepiléptica. En estos casos, se recomienda reducir dosis y/o rotar por otro antiepiléptico. Por otro lado, la titulación rápida de la dosis del antipsicótico se asocia a un mayor riesgo de crisis epilépticas, por lo que siempre se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (11, 47).

6. Conclusiones

El conocimiento de las comorbilidades psiquiátricas en la epilepsia y su abordaje terapéutico es fundamental en la práctica clínica. Un abordaje interdisciplinario que incluya neurólogos, psiquiatras y psicólogos es el indicado. En todos los casos, es altamente recomendable que el neurólogo y el psiquiatra tratante puedan mantener una comunicación fluida y encarar un tratamiento conjunto.

7. Referencias bibliográficas

1. I. E. Scheffer et al., "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, Apr. 2017, <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. R. S. Fisher et al., "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–82, Apr. 2014, <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
3. M. Mula, H. Coleman, and S. J. Wilson, "Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy," 2022.
4. J. Maguire, "Mechanisms of Psychiatric Comorbidities in Epilepsy," in *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 55,

Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2022, pp. 107–144.

5. J. F. Tellez-Zenteno, S. B. Patten, N. Jetté, J. Williams, and S. Wiebe, "Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis," *Epilepsia*, vol. 48, no. 12, pp. 2336–2344, 2007, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>.

6. A. I. Lanzillotti, M. Sarudiansky, G. P. Korman, and L. D. Alessio, "Updated Review on the Diagnosis and Primary Management of Psychogenic Nonepileptic Seizure Disorders", pp. 1825–1838, 2021.

7. A. M. Kanner, "Depression and epilepsy : A bidirectional relation ? Can a Bidirectional Relation between Epilepsy and Psychiatric Disturbances Be Demonstrated," vol. 52, pp. 21–27, 2011, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02907.x>.

8. L. Scévola, M. Sarudiansky, A. Lanzillotti, S. Oddo, S. Kochen, and L. D'Alessio, "To what extent does depression influence quality of life of people with pharmacoresistant epilepsy in Argentina?," *Epilepsy Behav.*, vol. 69, pp. 133–138, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.007>.

9. E. González Stivala et al., "Epilepsy & Behavior Comorbid impulsivity after one year of epilepsy surgery," *Epilepsy Behav.*, vol. 124, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108331>.

10. M. Mula et al., "ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy," *Epilepsia*, vol. 63, no. 2, pp. 316–334, Feb. 2022, <https://doi.org/10.1111/epi.17140>.

11. L. D'Alessio, "Comorbilidades psiquiátricas en personas adultas con epilepsia," in *Epilepsia en Adultos, Una visión integral*, Primera Ed., Avalos Juan Carlos, Ed. Panamericana, 2024, pp. 129–140.

12. P. Cristina Elena, "Tratamiento Farmacológico de la epilepsia," in *Epilepsia en Adultos, Una visión integral*, J. C. Avalos, Ed. Panamericana, 2024, pp. 179–203.

13. L. D'Alessio et al., "Reduced expression of the glucocorticoid receptor in the hippocampus of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and comorbid depression," *Epilepsia*, vol. 61(8), no. January, pp. 1595–1605, 2020, <https://doi.org/10.1111/epi.16598>.

14. A. Lewis, "Melancholia: A historical review," *J. Ment. Sci.*, vol. 80, no. 1–42, 1934.

15. K. M. Fiest et al., "Depression in epilepsy: A systematic review and meta-analysis," *Neurology*, vol. 80, no. 6, pp. 590–599, 2013, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0>.

16. D. C. Hesdorffer, L. Ishihara, L. Mynepal, D. J. Webb, J. Weil, and W. A. Hauser, "Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association," *Ann. Neurol.*, vol. 72, no. 2, pp. 184–191, 2012, <https://doi.org/10.1002/ana.23601>.

17. C. Anacker et al., "Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor," *Mol. Psychiatry*, vol. 16, p. 738, 2011, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/mp.2011.26>.

18. S. C. Danzer, "Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis," *Exp. Neurol.*, vol. 233, no. 1, pp. 22–32, Jan. 2012, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.05.023>.

19. T. Butler et al., "Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy," *Epilepsy Be-*

hav, vol. 23, no. 1, pp. 64–67, 2012, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.10.001>.

20. A. C. Wulsin, M. B. Solomon, M. D. Privitera, S. C. Danzer, and J. P. Herman, "Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy," *Physiol. Behav.*, vol. 166, pp. 22–31, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.015>.

21. E. R. de Kloet et al., "Stress and Depression a crucial role of the mineralocorticoid receptor," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 28, no. 8, pp. 1–12, 2016, <https://doi.org/10.1111/jne.12379>.

22. A. Zobel, J. Wellmer, S. S. Ute, S. Schnell, C. Elger, and W. Maier, "Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy," pp. 303–311, 2004, <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0499-9>.

23. G. Kumar, N. C. Jones, M. J. Morris, S. Rees, T. J. O. Brien, and R. Michael, "Early Life Stress Enhancement of Limbic Epileptogenesis in Adult Rats: Mechanistic Insights," vol. 6, no. 9, 2011, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024033>.

24. M. Joëls, "Stress, the hippocampus, and epilepsy," *Epilepsia*, vol. 50, no. 4, pp. 586–597, 2009, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x>.

25. M. Privitera et al., "Characteristics of people with self-reported stress-precipitated seizures," *Epilepsy Behav.*, vol. 41, pp. 74–77, Dec. 2014, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.028>.

26. B. A. Samuels et al., "Critical for the Antidepressant Response," vol. 18, no. 11, pp. 1606–1616, 2016, <https://doi.org/10.1038/nn.4116.5-HT1A>.

27. B. S. McEwen, C. Nasca, and J. D. Gray, "Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex," *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, no. 1, pp. 3–23, Jan. 2016, <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>.

28. M. S. Hester and S. C. Danzer, "Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - A possible structural basis for comorbidities of epilepsy?," *Epilepsy Behav.*, vol. 38, pp. 105–116, Jan. 2014, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.022>.

29. T. Singh and R. K. Goel, "Epilepsy Associated Depression: An Update on Current Scenario, Suggested Mechanisms, and Opportunities," *Neurochem. Res.*, no. 0123456789, 2021, <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03274-5>.

30. C. Espinosa-garcia, H. Zeleke, and A. Rojas, "Impact of Stress on Epilepsy : Focus on Neuroinflammation — A Mini Review," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 4061, pp. 2–25, 2021.

31. M. Mula and B. Schmitz, "Depression in epilepsy: Mechanisms and therapeutic approach," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 2, no. 5, pp. 337–344, 2009, <https://doi.org/10.1177/1756285609337340>.

32. C. S. Błaszczyk B, "Epilepsy coexisting with depression," *Pharmacol. Reports.*, vol. 68, no. (5), pp. 1084–1092, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.011>.

33. L. Scévola et al., "Seizure : European Journal of Epilepsy Psychiatric disorders, depression and quality of life in patients with psychogenic non-epileptic seizures and drug resistant epilepsy living in Argentina," *Seizure Eur. J. Epilepsy*, vol. 92, no. September, pp. 174–181, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.004>.

34. L. Scévola, M. Sarudiansky, A. Lanzillotti, S. Oddo, S. Kochen, and L. D'Alessio, "To what extent does depression influence quality of life of people with pharmacoresistant epilepsy in Argentina?,"

- Epilepsy Behav.*, vol. 69, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.007>.
35. Laxer, K. D., Trinka, E., Hirsch, L. J., Cendes, F., Langfitt, J., Delanty, N., Resnick, T., & Benbadis, S. R. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & behavior : E&B*, 37, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.031>
 36. G. D. Tracy JI, Dechant V, Sperling MR, Cho R, "The association of mood with quality of life ratings in epilepsy," *Neurology*, vol. 68, pp. 1101–7, 2007.
 37. G. N. M. de Oliveira et al., "Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil", *Seizure*, vol. 19, no. 8, pp. 479–84, Oct. 2010, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.004>.
 38. X. Liu, H. Chen, and X. Zheng, "Effects of seizure frequency, depression and generalized anxiety on suicidal tendency in people with epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 160, p. 106265, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106265>.
 39. J. C. Elogue, D. A. Ross, and J. J. Cooper, "Afflicted by the Gods: The Shared History and Neurobiology of Psychosis and Epilepsy," *Biological Psychiatry*, vol. 87, no. 12. Elsevier USA, pp. e35–e36, Jun. 15, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.018>.
 40. O. T. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Hara T, "Proposal for a new five-axis classification scheme for psychoses of epilepsy," *Epilepsy Behav.*, vol. 1, pp. 343–52, 2000.
 41. L. D'Alessio et al., "Psychotic disorders in Argentine patients with refractory temporal lobe epilepsy: a case-control study," *Epilepsy Behav.*, vol. 14, no. 4, pp. 604–9, Apr. 2009, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.019>.
 42. K. Kanemoto, Y. Tadokoro, and T. Oshima, "Psychotic illness in patients with epilepsy," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 5, no. 6, pp. 321–34, Nov. 2012, <https://doi.org/10.1177/1756285612454180>.
 43. M. J. Clancy, M. C. Clarke, D. J. Connor, M. Cannon, and D. R. Cotter, "The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis," *BMC Psychiatry*, vol. 14, no. 1, 2014, <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>.
 44. L. A. Stevens J, "Kindling of the mesolimbic dopamine system; animal model of psychosis," *Neurology*, vol. 28, pp. 36–46, 1978.
 45. A. Mazarati, D. Shin, S. Auvin, R. Caplan, and R. Sankar, "Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior," *Epilepsy Behav.*, vol. 10, no. 3, pp. 377–383, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.001>
 46. M. A. Loganathan, M. Enja, and S. Lippmann, "Forced Normalization: Epilepsy and Psychosis Interaction," *Innov. Clin. Neurosci.*, vol. 12, no. 5–6, pp. 38–41, 2015.
 47. Yin Yan, Jun-Hong Wu, Xiao-Yan Peng, and Xue-Feng Wang, "antizeizures med in alternative psychosis," *World J. Psychiatry*, vol. 19, no. 4, pp. 580–587, 2022.
 48. O. S. Sato M, Chen C, Akiyama K, "Experimental epilepsy, psychosis and dopamine receptor sensitivity," *Biol Psychiatry*, vol. 13, pp. 537–540, 1977.
 49. A. Carlsson, N. Waters, and M. L. Carlsson, "Neurotransmitter interactions in schizophrenia - Therapeutic implications," *Biol. Psychiatry*, vol. 46, no. 10, pp. 1388–1395, 1999, [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00117-1).
 50. American Psychiatric Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV," 4th ed. Washingt. Am. Psychiatr. Assoc., 1994.
 51. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: *DSM-5*. 2013.
 52. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems. 2019.
 53. M. Trimble, A. Kanner, and B. Schmitz, "Postictal psychosis," *Epilepsy Behav.*, vol. 19, no. 2, pp. 159–61, Oct. 2010, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.027>.
 54. K. Abou Khaled, J. Khoury, G. Macaron, and S. Richa, "Forced normalization and psychosis following use of lacosamide," *Seizure*, vol. 41, pp. 96–99, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.011>.
 55. N. Agrawal and M. Mula, "Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update," *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, vol. 9, p. 204512531986296, Jan. 2019, <https://doi.org/10.1177/2045125319862968>.
 56. N. Pereira De Silva, "Crisis epilépticas de etiología inmunitaria," in *Epilepsia en Adultos, Una visión integral*, 2024th ed., J. C. Avalos, Ed. Panamericana, 2024, pp. 141–161.
 57. M. Mula, M. R. Trimble, and J. W. Sander, "Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam," *Epilepsia*, vol. 48, no. 12, pp. 2322–2326, 2007, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01262.x>.
 58. M. Mula and J. W. Sander, "Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy," *Drug Saf.*, vol. 30, no. 7, pp. 555–67, 2007, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604407>.
 59. S. Holper et al., "Clinical predictors of discordance between screening tests and psychiatric assessment for depressive and anxiety disorders among patients being evaluated for seizure disorders," *Epilepsia*, vol. 62, no. 5, pp. 1170–1183, May 2021, <https://doi.org/10.1111/epi.16871>.
 60. O. Henning, K. Alfstad, C. Johannessen Landmark, C. Helmstaedter, M. I. Lossius, and A. Holth Skogan, "Use of screening tools to assess comorbidities and adverse events in patients with epilepsy. A European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE) survey," *Seizure*, vol. 101, pp. 237–243, Oct. 2022, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.09.008>.
 61. M. Sarudiansky et al., "Cultural adaptation and psychometric properties of the Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy 31 Inventory (QOLIE-31P) in Argentina," *Epilepsy Behav.*, vol. 141, p. 109132, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109132>.
 62. L. D'Alessio et al., "Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epileptic seizures, with and without comorbid epilepsy," *Seizure*, vol. 15, no. 5, pp. 333–9, Jul. 2006, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.04.003>.
 63. M. First, M. Gibbon, R. Spitzer, J. Williams, and L. Smith, *Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del EJE I y II del DSM IV, SCID I and II. Barcelona. 1999.*
 64. M. Mula, "Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection," *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 19, no. 12. Current Science Inc., Dec. 01, 2017 <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0483-0>.
 65. B. J. Steinhoff et al., "Behavioral adverse events with brivara-

- cetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review," *Epilepsy and Behavior*, vol. 118. Academic Press Inc., May 01, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107939>.
66. N. Adachi et al., "Psychoses after an antiepileptic drug administration: Frequency, timing, and duration," *Epilepsy Behav.*, vol. 140, Mar. 2023, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109087>.
67. P. Klein and D. Bourikas, "Narrative Review of Brivaracetam: Preclinical Profile and Clinical Benefits in the Treatment of Patients with Epilepsy," *Adv. Ther.*, vol. 41, no. 7, pp. 2682–2699, 2024, <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02876-z>.
68. M. Mula, A. M. Kanner, B. Schmitz, and S. Schachter, "Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology," *Epilepsia*, vol. 54, no. 1, pp. 199–203, Jan. 2013, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x>.
69. M. Mula, "Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection," *Curr. Treat. Options Neurol.*, vol. 19, no. 12, pp. 1–11, 2017, <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0483-0>.
70. C. Brandt et al., "Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: Report of six cases and review of the literature," *Epilepsy Behav.*, vol. 11, no. 1, pp. 133–139, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.015>.
71. S. Zaheer, D. Kumar, M. T. Khan, P. R. Giyanwani, and F. Kiran, "Epilepsy and Cannabis: A Literature Review," *Cureus*, vol. 10, no. 9, pp. 3–9, 2018, <https://doi.org/10.7759/cureus.3278>.
72. M. Sarudiansky, G. P. Korman, L. Scévola, S. Oddo, S. Kochen, and L. D'Alessio, "A life with seizures: Argentine patients' perspectives about the impact of drug-resistant epilepsy on their lives," *Seizure*, vol. 63, pp. 52–61, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.008>.
73. R. T. Fraser et al., "PACES in epilepsy: Results of a self-management randomized controlled trial," *Epilepsia*, vol. 56, no. 8, pp. 1264–1274, 2015, <https://doi.org/10.1111/epi.13052>.
74. M. Mula, "Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach Pathogenesis of Anxiety in Epilepsy," vol. 54, pp. 13–18, 2013, <https://doi.org/10.1111/epi.12101>.
75. L. D'Alessio et al., "Psychotic disorders in Argentine patients with refractory temporal lobe epilepsy: A case-control study," *Epilepsy Behav.*, vol. 14, no. 4, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.019>.
76. L. D'Alessio, V. Donnoli, and S. Kochen, "[Psychosis and epilepsy: clinical and therapeutical approach].," *Vertex*, vol. 23, no. 104, 2012.
77. N. Goyal, S. K. Praharaj, P. Desarkar, and H. Nizamie, "Electroencephalographic abnormalities in clozapine-treated patients: a cross-sectional study.," *Psychiatry Investig.*, vol. 8, no. 4, pp. 372–6, Dec. 2011, <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.4.372>.
78. J. Wong and N. Delva, "Clozapine-Induced Seizures: Recognition and Treatment," 2007.



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

IMPROVAL

DIVALPROATO DE SODIO

ANTICONVULSIVANTE, ESTABILIZANTE DEL ÁNIMO
Y PREVENCIÓN MIGRAÑAS

ANTIEPILÉPTICO DE AMPLIO ESPECTRO. ¹

DROGA DE ELECCIÓN EN LAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS TÓNICO-CLÓNICAS. ²

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DE AUSENCIA SIMPLES O COMPLEJAS. ³



PRESENTACIÓN

PRESENTACIONES

IMPROVAL 250: por 30 comprimidos recubiertos - **IMPROVAL 500:** por 30 y por 60 comprimidos recubiertos.

REFERENCIAS: 1- Aldenkamp A, Vigevano F, Arzimanoglou A, Covanis A. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. Acta Neurol Scand Suppl. 2006;184:1-13. 2- Marson AG, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 24;369(9566):1016-26. 3- Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 14;2(2):CD003032.





LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

Plénica

Pregabalina

Plénica 75

Pregabalina

practidosis

- ✓ *En dolor neuropático, ansiedad y dolor pos herpético.*
- ✓ *En reumatología: fibromialgia.*
- ✓ *En neurología: dolor por lesión de la médula espinal.*
- ✓ *Nivel de evidencia A en trastorno de ansiedad generalizada (TAG).*
- ✓ *Seguro en pacientes gerontes.*
- ✓ *Sin interacciones medicamentosas.*

PRESENTACIONES

Plénica 25 mg: cápsulas por 30

Plénica 50 mg: cápsulas por 15 y por 30

Plénica 75 mg: cápsulas por 15, por 30 y por 60

Plénica 75 mg Practidosis: comprimidos por 15 y por 30

Plénica 150 mg: cápsulas por 30

Plénica 300 mg: cápsulas por 30

