



La farmacoterapia en pacientes con epilepsia y psicosis

► La clasificación clínica de la psicosis en pacientes con crisis epilépticas (PCE) se caracteriza por su relación temporal con las crisis:

1. Psicosis interictal IIP: Las psicosis con conciencia preservada y aparición no inmediata a las crisis; la historia personal-familiar de psicosis, la discapacidad intelectual, la suma de crisis previas y la epilepsia focal temporal, son factores de vulnerabilidad.
2. Psicosis postictal PIP: Psicosis con evidente relación temporal con las crisis. Se inicia en la primera semana postictal y posee una duración de 15 horas a dos meses (en promedio, una semana), sin evidencia de un estado epiléptico no convulsivo. Existe un intervalo de lucidez entre la última crisis y la psicosis que hace descartar como diagnóstico a un delirium. Factores de riesgo: epilepsia crónica, extratemporal, actividad epileptiforme bilateral, generalización secundaria, ritmo de fondo lento y antecedentes psiquiátricos.

Epidemiología de la psicosis en PCE. Existe una prevalencia de psicosis en la epilepsia de 3.1-9.2% en la comunidad. El 0.7-3.3% tienen psicosis afectiva y 0.7-1.2% sufren de psicosis esquizofreniforme. Los síntomas psicóticos se presentan en 5.6% de los PCE y existe un riesgo tres veces mayor de sufrir psicosis en los PCE. Se ha postulado una relación bidireccional entre psicosis y epilepsia.

Neurobiología de la psicosis en PCE. Se desconoce si los hallazgos descritos reflejan la causa, el efecto o son el sustrato anormal común de su fisiopatología. Otros factores que consistentemente se asocian son la esclerosis hipocámpal, la atrofia CA1 hipocámpal, la reducción de N-acetilaspártato y la pérdida de volumen, principalmente en el hipocampo izquierdo. Una hipótesis relaciona la disfunción de las redes límbicas junto a la disfunción prefrontal que favorece una inadecuada modulación inhibitoria límbica.

¿Los antiepilépticos incrementan el riesgo de padecer psicosis en los PCE? Este debate sigue sin aclararse. Algunos antiepilépticos (Aes) pueden precipitar una psicosis debido a su efecto potente y en pacientes vulnerables. Se han reportado casos con la etosuxamida, el topiramato, el

levetiracetam, la zonisamida, la vigabatrina, la tiagabina y la lacosamida. Varios estudios denotan las características asociadas de este fenómeno: se presenta en 34-38% de los casos con reciente modificación del AEs, la duración de la psicosis es más corta comparada con las psicosis no relacionadas con los AEs, generalmente hay un involucramiento temporal medial o una predisposición genética, y es más probable tras el inicio del tratamiento con fenitoína, zonisamida, topiramato y levetiracetam. Se desconoce si la psicosis puede ser efecto directo de los AEs o el producto de la llamada normalización forzada.

El problema de la psicosis alternante. También llamada normalización forzada, es un fenómeno en el cual los episodios psicóticos suceden tras la "normalización forzada" del electroencefalograma, es decir, las alteraciones epileptiformes del EEG mejoran o se normalizan durante la presencia de la psicosis. Es un fenómeno que ocurre gracias a los mecanismos neurobiológicos del control epiléptico y no es específico para algún AEs.

Farmacoterapia de la psicosis inter-ictal (IIP). La evidencia es limitada, encontrándose sólo un estudio aleatorizado. Los APs y las BZDs son el tratamiento de elección para IIP breve. Una aproximación básica es reducir la polifarmacia de AEs. Para la IIP crónica primero se deben identificar los síntomas y establecer el diagnóstico de manera precisa. Debido a que el 75% de los episodios psicóticos duran al menos un mes y son recurrentes, es necesario inicialmente aclarar la cronicidad, ya que la IIP crónica requiere de un tratamiento con APs a largo plazo similar al esquema para el tratamiento de la esquizofrenia.

Farmacoterapia de la psicosis post-ictal (PIP). Las presentaciones psicóticas que son muy floridas y agresivas requieren de hospitalización porque estos episodios tienen un alto riesgo de conductas lesivas al mismo paciente y a terceros. Se recomienda el uso de sedantes como las BZDs o una combinación de BZDs y APs. Hay que considerar que las BZDs pueden tener un efecto paradójico y empeorar la agitación y no son tan potentes como los APs para una sedación rápida de pacientes violentos. La terapia electroconvulsiva TEC y la estimulación magnética transcranial repetitiva (TMS) ha mostrado eficacia en terminar episodios violentos de PIP en casos excepcionales.

Eficacia, efectos adversos e interacciones de los antipsicóticos. No se cuenta con datos suficientes que apoyen desde un inicio el uso de un AEs en específico. Se debe considerar el perfil del medicamento y del paciente, junto con las comorbilidades y los efectos adversos para seleccionar adecuadamente la medicación. Se debe tener

especial consideración con las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los AEs y los APs. Algunos AEs inducen el metabolismo de otros psicotrópicos, entre ellos los APs, reduciendo su eficacia. Por ejemplo, la fenitoína disminuye el aclaramiento de la risperidona y el valproato el de los APs. Por otro lado, los psicotrópicos pueden inhibir el aclaramiento de los AEs, en particular de la fenitoína y carbamazepina. Mientras que la carbamazepina reduce los niveles plasmáticos de todos los APs.

Los principales efectos adversos de los APs son: sedación, ganancia de peso, síndrome metabólico, efectos cardiovasculares, hiperprolactinemia, disfunción sexual y síntomas extrapiramidales.

Los antipsicóticos y el umbral convulsivo. La frecuencia de las crisis asociadas con el uso de los APs es de 0.3-3.5% en población libre de epilepsia. Todos los APs se acompañan de un incremento de la incidencia de crisis (IC = 2, CI: 1.74-2.4). Tras la exclusión de la clozapina se mantiene el riesgo (IC = 1.35), pero se pierde la significancia cuando se

excluyen a la clozapina y la olanzapina, lo que indica que estos medicamentos son los que mayor efecto proconvulsivo poseen. La aparición de actividad epileptiforme en el EEG y de crisis epilépticas con el uso de clozapina se ha estudiado ampliamente, a partir de una dosis promedio de 383mg diarios. En la práctica clínica, la prescripción de APs no aumenta el riesgo de crisis en PCE que ya son tratados con Aes.

Conclusión. La asociación entre psicosis y epilepsia todavía es poco comprendida. No obstante, la experiencia clínica y la evidencia limitada han sugerido un abordaje terapéutico como el ya mencionado, que requiere un cuidadoso examen de ensayos clínicos en el futuro.

Alan Alvidrez García

Bibliografía:

Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, Adachi N, Bragatti JA, Mula M, Kanemoto. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & Behavior*, 2018;88:54-60.