



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.S.T.E.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN EPILEPSIA
EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL
"GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

T E S I S

TITULACIÓN EN MEDICINA INTERNA

DR. ISRAEL HERNÁNDEZ PEGO

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

Dra. Rosilda Santos Montero

Dr. Israel Hernández Pego

México, D.F. Agosto de 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No. de registro:

Dr. Alberto Trejo González
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” ISSSTE
U.N.A.M. – I.S.S.S.T.E.

Dra. Rosilda Santos Montero
Asesora de Tesis
Médico de Base Neurología
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

Dr. Víctor García Barrera
Coordinador de Capacitación Desarrollo e Investigación
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

Dr. Armando Pérez Solares
Jefe de Enseñanza
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

*A todos aquellos pacientes que depositando su confianza en mi,
me permitieron estudiar su templo (cuerpo) y tocar su espíritu,
me enseñaron de la medicina y de la vida,
quienes me enseñaron la importancia de que un médico
se mantenga en “contacto” con sus pacientes,
quienes no son sólo “un ingreso más”,
una “patología interesante”
o un “número de cama”.*

CONTENIDO

1. Agradecimientos.....	6
2. Resumen.....	8
3. Introducción	9
4. Problema	15
5. Hipótesis	16
6. Objetivo	16
7. Justificación	16
8. Diseño	19
9. Material y métodos	20
10. Recursos	27
11. Financiamiento	27
12. Aspectos éticos	27
13. Resultados	28
14. Discusión.....	41
15. Conclusiones.....	43
16. Bibliografía	44

1. AGRADECIMIENTOS

2. RESUMEN

OBJETIVO. Evaluar la incidencia de respuestas patológicas globales (parciales y completas) posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante (QTN) con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes del género femenino portadoras de cáncer de mama en etapas clínicas IIB a IIIC.

MÉTODO. Estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo y abierto en el que se incluyeron 60 pacientes portadoras de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC, valoradas en servicio de Oncología Médica de Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" de Julio de 2008 a Julio de 2010, sometidas a cuatro ciclos de QTN basada en Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida (TEC). Se evaluaron variables como edad al diagnóstico, número de meses al diagnóstico, estado menopáusico, lateralidad del tumor primario (mama), cuadrante mamario afectado, Tamaño del tumor primario (mama) inicial, estado ganglionar inicial, etapa clínica, tipo histológico, grado histológico, presencia de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), expresión de HER2/neu, respuesta clínica en el tumor primario (mama), respuesta clínica ganglionar (axilar), respuesta patológica en el tumor primario (mama), respuesta patológica ganglionar (axilar).

RESULTADOS. En este estudio, se evidenció respecto a respuestas clínicas en el tumor primario (mama) 33% de las pacientes alcanzó respuesta clínica completa (cRC) Vs 67% que alcanzó respuesta clínica parcial (cRP). Como respuestas clínicas ganglionares (axilares) 40% de las pacientes tuvo cRC Vs 60% que obtuvieron cRP. En respuestas patológicas en el tumor primario (mama) 20% de las pacientes alcanzó respuesta patológica completa (pRC) Vs 80% que alcanzó respuesta patológica parcial (pRP). Finalmente como respuestas patológicas ganglionares (axilares) 53% obtuvieron pRC Vs 47% que lograron pRP. El presente estudio se evaluó de manera retrospectiva y no se establece el seguimiento para medir estos parámetros, por lo que de manera general los datos obtenidos en este estudio no aportan la información suficiente para demostrar que

la QTN se asocia a un incremento en la sobrevida global o al intervalo libre de enfermedad debido al tiempo de seguimiento del estudio.

CONCLUSION. De manera global, las cifras obtenidas respecto a las tasas de respuesta patológica concuerdan con lo publicado en la literatura mundial. Con estos resultados establecemos y corroboramos que la quimioterapia sistémica neoadyuvante asociada a antraciclina más taxano, tiene un impacto importante en las respuestas patológicas completas y que en un futuro se tiene que establecer en un seguimiento a largo plazo, el impacto en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

3. INTRODUCCIÓN

EPILEPSIA Y COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

La epilepsia es un trastorno frecuente y un importante problema de salud pública. Casi el 10% de la población experimentará una crisis convulsiva a lo largo de su vida, y muchas de estas personas desarrollarán epilepsia (1). La prevalencia mundial de epilepsia, está estimada en un rango de 0.5 a 1.5% (2), otros artículos reportan una prevalencia mundial de 0.4 a 0.8%, lo que nos hace pensar que ésta tiende a variar, de acuerdo a las poblaciones estudiadas.

Por ejemplo, un estudio en Minnesota reportó una prevalencia en un rango de 0.68%, otro más realizado en Ecuador reportó una prevalencia entre 0.67% y 0.8%. Debe de tenerse en cuenta, además, que el riesgo de padecer epilepsia incrementa con la edad, probablemente por el incremento en el riesgo de enfermedades cerebrovasculares, así como traumatismo craneoencefálico, como factores de riesgo para el desarrollo de la primera crisis convulsiva (3).

El espectro clínico de la epilepsia engloba comorbilidades del comportamiento, lo que hace pensar que comparten aspectos fisiopatológicos, genéticos y ambientales (2, 8). La gente con epilepsia, tiene una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, en comparación, con la población en general y con aquella que tiene enfermedades crónicas (4, 8). La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, varía desde 20% hasta 40%, en pacientes con epilepsia. En poblaciones selectas, puede llegar a ser del doble (2, 8), siendo los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, los que presentan una mayor incidencia de estas alteraciones, aunque algunos estudios sugieren que muchos pacientes con crisis generalizadas también sufren alteraciones psiquiátricas en la misma proporción (1). Esta variabilidad, puede ser explicada por el uso de diferentes definiciones de comorbilidades

psiquiátricas, diferentes estudios de población y lo más importante, las diferentes formas de valoración psiquiátrica que se utilizan (2).

Si algunos tipos de epilepsia, se asocian a alteraciones del comportamiento, la pregunta es, si existen cambios anatómicos o neuroquímicos específicos en el cerebro, que correlacionen con su desarrollo.

Muchos estudios han demostrado que la epilepsia del lóbulo temporal se asocia a patología estructural, incluidas la esclerosis del hipocampo, y en algunos casos, pérdida neuronal. Se ha relacionado además, con hipometabolismo en el lóbulo temporal ipsilateral y en las regiones circundantes y éste a su vez se ha relacionado con un funcionamiento cognitivo alterado en los pacientes epilépticos (1, 5, 6).

Varios estudios, han demostrado que la depresión, suele asociarse con frecuencia a focos epilépticos izquierdos, aunque también, puede ocurrir cuando los focos son derechos. Se ha observado una correlación significativa entre el hipometabolismo interictal en el lóbulo temporal izquierdo y la depresión en pacientes epilépticos. Gallhofer y colaboradores, también detectaron hipometabolismo ipsilateral interictal en pacientes epilépticos con psicosis, hallazgo que se extendía a los ganglios basales y a la corteza frontal. Sin embargo, ninguno de estos estudios demuestra si los cambios patológicos o metabólicos son parte de la causa o del efecto de las patologías psiquiátricas (2, 6).

Al considerar las posibles explicaciones, de la relación, entre la epilepsia y las alteraciones del comportamiento, la primera alternativa, es que se trate de fenómenos independientes que a veces coinciden. La segunda teoría, sugiere que estas alteraciones sean resultado de los tratamientos químicos o quirúrgicos utilizados para controlar la actividad epiléptica. La tercera posibilidad, es que la epilepsia y las alteraciones del comportamiento, tengan una causa común o que estas alteraciones sean resultado de las crisis convulsivas (1).

La primera teoría, es fácilmente descartable, debido al hecho de que las crisis epilépticas anteceden a la aparición de la sintomatología psiquiátrica (1); aunque en un estudio multicéntrico, realizado para determinar si la psicosis que precedía a epilepsia y la epilepsia que precedía a psicosis eran dos entidades diferentes, se encontró que algunos pacientes que tienen susceptibilidad genética (10) o ambas comorbilidades, psicosis y epilepsia; la psicosis podía desarrollarse, tanto previamente, como posteriormente al desarrollo de epilepsia (7); por último, se ha demostrado, que la prevalencia de estas comorbilidades es mayor en pacientes epilépticos, que en la población general (1, 2, 3, 4).

La segunda posibilidad, es más sustentable, ya que se conocen efectos psicotrópicos de

los medicamentos antiepilépticos, que pueden condicionar sintomatología psiquiátrica en los pacientes que los ingieren; esto tal vez debido a la reducción en los niveles de ácido fólico, (componente esencial en la síntesis de neurotransmisores), que estos fármacos ocasionan (1) y más aún, en aquellos con susceptibilidad genética para la presentación de trastornos psiquiátricos, especialmente, psicosis (10).

Existe evidencia, de que los fármacos antiepilépticos, tienen tanto efectos positivos, como negativos, en depresión, ansiedad, psicosis y trastornos del sueño en pacientes con epilepsia. El topiramato, vigabatrina, levetiracetam, tiagabina y zonisamida han sido asociados primariamente con efectos psicotrópicos adversos, mientras que la gabapentina, pregabalina, lacosamida y lamotrigina, han demostrado un mayor beneficio en el perfil psicotrópico, con especial énfasis, en los síntomas afectivos (3, 5, 8, 9, 10).

La tercera teoría, en la que ambos trastornos tienen una causa en común, es una de las más aceptadas, ya que existe evidencia sobre una relación causal, entre la actividad epiléptica y el desarrollo de síntomas psiquiátricos. En primer lugar, el inicio de la actividad epiléptica suele incidir por lo menos una década antes de la aparición de síntomas psicóticos. Segundo, en algunos estudios, la frecuencia de las crisis parece descender antes del inicio de los síntomas psicóticos. Tercero, los estudios realizados con electrodos a gran profundidad, han mostrado que los síntomas psicóticos correlacionan con una actividad punta – onda en la amígdala, el hipocampo y el giro del cíngulo (11), y que esta actividad anómala se asocia a un descenso de la actividad neocortical (1).

En base a este último párrafo, existe un modelo animal experimental en el cual, la estimulación eléctrica focal repetida del cerebro, produce un incremento de la excitabilidad neuronal. A este fenómeno, se le conoce como “kindling” (encendido). Al principio, la estimulación eléctrica, no produce ningún signo claramente observable postdescarga, en el electroencefalograma. No obstante y de forma gradual tras unos días, la misma estimulación eléctrica comienza a inducir postdescargas, y al final el animal presenta crisis generalizadas. Con la estimulación diaria continua, se producen crisis generalizadas. Debido a que el fenómeno de kindling, implica que la actividad epiléptica se extiende más allá del lugar de estimulación, hacia otras áreas del SNC, se ha considerado un mecanismo potencial, mediante el que los efectos de la epilepsia focal pueden producir alteraciones en el comportamiento (1, 11).

La importancia de lo anterior, es que si el “kindling” es relevante para el desarrollo de la epilepsia en humanos, podría hacerse la predicción, de que con la actividad epiléptica repetida en un área del SNC, las otras áreas que reciben el impulso sináptico del foco epiléptico, también se volverán epilépticas. A esto se le conoce como “epileptogénesis secundaria” (1, 11).

La interrogante a responder es: ¿porqué el desarrollo de focos secundarios puede producir psicosis o depresión?. Al considerar esto, se debe de analizar la posibilidad de que la epileptogénesis secundaria, pueda provocar cambios neuroquímicos que se asocien a trastornos psiquiátricos. Stevens y Livermore aplicaron estímulos de “kindling” en el área tegmental ventral (ATV) en gatos. Al cabo de 5 a 26 días, tres de los animales desarrollaron postdescargas en el ATV y en el núcleo acumbens ipsilateral. El inicio de estos cambios correlacionó con un cambio súbito en la conducta de los animales: se volvieron más temerosos e inhibidos, y en algunos casos se comportaron agresivamente con los otros animales (1)

La comorbilidad psiquiátrica, es un importante predictor de salud en la epilepsia. Los pacientes que tienen un trastorno psiquiátrico, puntuaron 21% menos en las escalas de valoración de salud física y mental, que aquellos pacientes que sólo padecían epilepsia; el stress postraumático fue la comorbilidad más discapacitante, seguido por la depresión. Los niveles de calidad de vida son significativamente menores en pacientes que tienen niveles más altos de depresión, independientemente de la severidad de la epilepsia (3), es por esto que la identificación temprana y el manejo apropiado de estos trastornos, se debe traducir en un mejor control de crisis convulsivas, menos efectos adversos, mejora en la calidad de vida, así como mejores resultados para la sociedad en general (4).

La mortalidad en los pacientes que presentan esta patología, se encuentra incrementada de 5 a 10 veces más con respecto a la población en general (1, 5). La comorbilidad psiquiátrica, es un importante predictor de status de salud en la epilepsia y tiene una prevalencia reportada en varias series de pacientes de hasta 54% (2), siendo la epilepsia del lóbulo temporal la asociada con mayor frecuencia y los trastornos en el estado de ánimo, las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente encontradas en los pacientes epilépticos (2 - 6).

TRASTORNOS EN EL ESTADO DE ANIMO: DEPRESIÓN

Los trastornos en el estado de ánimo, tienen una prevalencia de aproximadamente 24.45% en pacientes con epilepsia contra 13.2% en la población en general (6). La prevalencia de alteraciones depresivas en la población en general es de 16.2%, pero en un estudio de prevalencia se reportó que la prevalencia de alteraciones depresivas era de 32.6% en personas que les habían dicho que tenían epilepsia y de 39.7% en aquellas que tenían epilepsia activa (3, 2). En un estudio del Reino Unido basado en encuestas, los pacientes que eran más jóvenes, mujeres y que reportaban mayores niveles de discapacidad, eran los que tenían mayor probabilidad de estar deprimidos (2). Otros estudios basados en comunidades, han reportado tasas de depresión mayor, desde un 10 hasta un 30%, mientras que estudios basados en observaciones de clínicas y hospitales,

reportan tasas de hasta 20 a 50%. Sin embargo, a pesar de la alta comorbilidad de trastornos depresivos en la epilepsia, estos permanecen subdiagnosticados y subtratados (6). Un factor que complica el diagnóstico, es que muchos pacientes epilépticos no tienen depresión mayor clásica. Blummer y sus colegas propusieron el “desorden disfórico interictal”, un tipo de depresión específico para pacientes con epilepsia. Este síndrome se caracterizaba por ánimo disfórico variable o lábil, irritabilidad y euforia intermitente. Quejas por dolor, anergia e insomnio también eran vistos (3, 6).

Las alteraciones en la función de los neurotransmisores, incluyendo cambios en la serotonina, norepinefrina y dopamina, son comunes para ambos trastornos y pueden ayudar a explicar la comorbilidad entre estas dos patologías. Las alteraciones estructurales del sistema límbico, así como el hipermetabolismo del lóbulo frontal, son otros factores biológicos que podrían contribuir a esta comorbilidad (1, 3, 6).

En la epilepsia, los episodios depresivos y la sintomatología tienen la característica única de que tienen una ocurrencia temporal relacionada con las crisis convulsivas. Por lo tanto las pueden preceder (preictal) o seguir a la convulsión (postictal), pueden ser la expresión de una convulsión (ictal) o pueden ocurrir independientemente a las crisis (interictal) (3, 6).

Los síntomas y episodios depresivos preictales se han reportado desde 1 hasta 3 días previos a la crisis convulsiva y la severidad de estos es mayor las 24h previas al evento. Los síntomas incluyen anhedonia, culpa e ideación suicida. Los niveles de ánimo mejoran después de la convulsión, lo que sugiere que algunos pacientes pueden experimentar cambios en el estado de ánimo como pródromo de la actividad convulsiva (3, 6).

Los síntomas ictales de depresión son la expresión clínica de una crisis parcial simple en la cual estos síntomas constituyen su fenomenología predominante. Se ha estimado que los síntomas psiquiátricos ocurren en 25% de las auras; 15% de estos abarcan trastornos en el estado de ánimo o del afecto. Típicamente son breves, estereotipados, ocurren fuera de contexto y son asociados con otros fenómenos ictales. Los síntomas son anhedonia, culpa e ideación suicida que en un inicio pueden no ser considerados como actividad epiléptica. Más típicamente los síntomas ictales de depresión son seguidos por alteración del estado de consciencia en la medida en que el episodio evoluciona de una crisis parcial simple a una crisis parcial compleja (6).

Los síntomas postictales de depresión son los mismos con mayor incidencia de ideación suicida en este tipo de presentación en estudios que han tomado como periodo postictal hasta 72 hrs después del evento (6). Ocurren en 43% de pacientes que tienen epilepsia pobremente controlada. Con frecuencia, estos pacientes tienen depresión interictal que se exacerba posterior a una crisis convulsiva (3).

Los episodios interictales depresivos son más frecuentes que los episodios ictales y preictales.

Estos pueden aparentar trastornos depresivos incluidos en la clasificación del DSM – IV.

Los trastornos depresivos tienen un impacto negativo en la vida de los pacientes con epilepsia en múltiples niveles. Primero, una historia de trastornos depresivos es un predictor para la presentación de una forma más agresiva de epilepsia. Segundo, los trastornos depresivos son un factor de riesgo para el desarrollo de ideación suicida y suicidio (6). Las tasas de suicidio en comparación con la población en general son mayores llegando a ser hasta de 11.5%. La tasa de intentos suicida reportada es de 20.8% y la tasa de ideación suicida es de 12.2%. Se ha identificado a los pacientes con crisis focales con alteración de la consciencia con un foco en el lóbulo temporal como los que presentan estas ideas con mayor frecuencia; reportándose también la comorbilidad con esquizofrenia como un factor de riesgo importante para el suicidio (3).

Como ya se dijo, la depresión en la epilepsia es un problema subdiagnosticado, para tratar de abatir esto se desarrolló un instrumento para identificar episodios depresivos mayores específicamente para pacientes con epilepsia y que consta de seis puntos, el llamado “Inventario para Depresión y Trastornos Neurológicos en Epilepsia” (NDDI – E por sus siglas en inglés) (Anexo II). La ventaja de éste es que ninguna de las preguntas que interroga se puede confundir con efectos adversos de fármacos antiepilépticos o con síntomas cognitivos asociados con el trastorno convulsivo. Una puntuación de 15 o más es sugestiva de un episodio depresivo mayor (6). Este cuenta con una especificidad del 90% y una sensibilidad del 81% con un valor predictivo positivo de 0.62 (3).

No existen estudios que demuestren que el tratamiento con antidepresivos en pacientes epilépticos sea exitoso. Sin embargo el hecho de que la depresión sea común en pacientes epilépticos tiene implicaciones para la elección de los agentes antiepilépticos. La lamotrigina, en particular, puede tener eficacia antidepresiva y por lo tanto ser una sabia elección para evitar la necesidad del uso de un agente antidepresivo por separado (3, 6).

La estimulación del nervio vago también ha sido aprobada para el tratamiento de la depresión fármaco – resistente, mostrando respuesta en 44% de pacientes a 1 año y de 42% a dos años en las series. Otro estudio reporta tasas de respuesta de hasta 82% en pacientes con epilepsia (3).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los pacientes reportan miedo con las crisis y hasta 15% reportan la sensación de miedo como parte del aura o pródromo a una crisis. De hecho, los pacientes que tienen crisis convulsivas frecuentes, reportan una disminución en los niveles de ansiedad que aquellos con epilepsia bien controlada. La ansiedad impacta en la calidad de vida para los pacientes con epilepsia independientemente de la frecuencia de depresión o de las crisis convulsivas (3).

Todas las evaluaciones de los trastornos depresivos deben de ser acompañadas de un tamizaje para síntomas de ansiedad. Ningún instrumento ha sido validado para el trastorno de ansiedad generalizado en pacientes con epilepsia. El Cuestionario de Salud del Paciente, Trastorno de Ansiedad Generalizada – 7 (GAD – 7 por sus siglas en inglés) (Anexo III), es un instrumento de 7 puntos que se usa para pacientes con trastornos médicos; una puntuación mayor a 10 es sugestiva de un trastorno de ansiedad generalizado con una especificidad del 81% y una sensibilidad del 90% (6).

TRASTORNOS PSICÓTICOS

Para entender el desarrollo de la psicosis se requiere del conocimiento de los principios subyacentes de la organización cerebral y de las consecuencias neuroconductuales de las lesiones del SNC, especialmente del sistema límbico (1).

Los componentes del sistema límbico incluyen la amígdala, el hipocampo y sus vías eferentes. Entre estas últimas se incluyen las estructuras límbicas del cerebro anterior, como el núcleo accumbens y los núcleos del estriado ventral, ricos en dopamina, y las vías eferentes hacia el hipotálamo, tálamo y sus conexiones descendentes hacia el tegmento desde el mesencéfalo (1).

Se sabe que el hipocampo desempeña un papel importante en la memoria episódica, vinculando el presente y el pasado, y la información sobre el estado interno de un organismo en función de su entorno inmediato (1).

La amígdala tiene conexiones conocidas como extensión amigdalár, que son grupos de neuronas que conectan la amígdala central y basomedial con el núcleo estriado terminal. Estas estructuras reciben las influencias de las aferencias procedentes de las áreas del mesencéfalo y del tallo cerebral ricas en monoaminas y a su vez, se proyectan sobre el estriado ventral y el hipotálamo. Este concepto subraya la importancia de la amígdala en la regulación de la conducta emocional al influir en las funciones autónomas y motoras (1).

Aunque en la epilepsia se producen varios cambios neuropatológicos, existe un tipo específico de patología que aparece en muchos pacientes, sobre todo en aquellos con una epilepsia localizada en el lóbulo temporal. La esclerosis mesial temporal es una lesión patológica que afecta estructuras hipocámpales, en especial subcampos dentro del hipocampo. En algunos pacientes también afecta a amígdala (1).

Existen varias subdivisiones para la comúnmente llamada epilepsia del lóbulo temporal. Una de estas subdivisiones incluye la porción límbica, en especial la amígdala, el hipocampo y las zonas paralímbicas relacionadas como la circunvolución parahipocámpal. Algunos autores describen un síndrome epiléptico temporal medial caracterizado por crisis parciales complejas, frecuente generalización secundaria, focos temporales mediales identificables mediante EEG, patología identificable por resonancia magnética, crisis

resistentes al tratamiento farmacológico y trastornos del comportamiento que cursan con cambios de la personalidad, síntomas afectivos y, ocasionalmente, psicosis (1).

La prevalencia de la psicosis en la epilepsia se ha estimado tan alta como un 9% (3). La psicosis en la epilepsia puede ser categorizada en relación con las crisis convulsivas o el tratamiento según lo propuesto por la ILAE en 2007, la cual clasifica a la psicosis en ictal, postictal, interictal (crónica), “normalización forzada” o “psicosis alternativa”, y psicosis de novo posterior a cirugía de epilepsia (14).

La psicosis ictal es rara: síntomas de epilepsia parcial cognitivos, afectivos y alucinatorios se combinan para producir un estado psicótico. La mayoría de las crisis parciales tienen una duración menor a 3 min, y los síntomas psicóticos que suceden durante ese tiempo raramente causan síntomas que pudieran encasillar al paciente como psicótico (14). La psicosis ictal se relaciona más comúnmente con ilusiones y alucinaciones visuales y auditivas combinadas con cambios afectivos, tales como agitación o miedo o paranoia. Otros fenómenos psíquicos de la epilepsia parcial incluyen despersonalización, desrealización, autoscopia, experiencias fuera de su cuerpo, sensación de que alguien está detrás de ellos (14).

Los factores de riesgo para la presencia de psicosis postictal incluyen edad mayor de 30 años, epilepsia relacionada con localización temporal, foco epileptógeno bilateral, o foco interictal, agrupamiento de las crisis convulsivas, generalización secundaria y, tal vez, una historia familiar de trastornos del estado de ánimo pero no psicosis. Se presenta más después de 10 años de crisis convulsivas y no hay predilección por el lóbulo izquierdo o derecho (14).

La psicosis postictal ocurre en 2 a 7% de pacientes con epilepsia y está definida por alucinaciones, ilusiones y/o anomalías gruesas del comportamiento o el afecto hasta 7 días después del evento convulsivo. Los criterios diagnósticos son: 1) episodio de psicosis dentro del rango de 1 semana después de la crisis convulsiva; 2) psicosis de más de 15 horas y menos de 3 meses; 3) alucinaciones, comportamiento bizarro o desorganizado, trastorno del pensamiento formal, o cambios afectivos; y 4) sin evidencia de toxicidad por antiepilépticos, status epiléptico no convulsivo, traumatismo craneoencefálico reciente, intoxicación por drogas o por alcohol o síndrome de abstinencia, trastorno psicótico previo (3, 14)

Los pacientes que tienen psicosis interictal, desarrollan característicamente ilusiones y alucinaciones sin un deterioro marcado de la personalidad ni alteración en el pensamiento. Se cree que la epilepsia del lóbulo temporal es el substrato de estas alteraciones, sin embargo algunos autores difieren en esto, sugiriendo que las alteraciones son más frecuentes en epilepsia del hemisferio izquierdo con lesiones por tejido anormal (p. Ej. Hamartomas, malformaciones vasculares o tumores), los cuales predominan en los pacientes que desarrollan psicosis parecida a la esquizofrenia (3, 12, 14, 15).

TRASTORNOS EN LA PERSONALIDAD

La presencia de cambios en la personalidad asociados a epilepsia parece prácticamente inevitable debido al carácter crónico y socialmente discapacitante de esta enfermedad. Se han reportado un cierto número de cambios en la personalidad en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, siendo estos: hiperrreligiosidad (creencias idiosincráticas excesivas, conversaciones religiosas), viscosidad (tendencia de prolongar encuentros sociales), hipergrafía (escritura excesiva), circunstancialidad, agresividad, ira, aumento en las preocupaciones morales y disminución en la libido. No todas las epilepsias del lóbulo temporal presentan estos cambios de personalidad y se ha visto que además de ese lóbulo, también otras áreas del cerebro como el lóbulo frontal toman parte importante en el desarrollo de estos trastornos (1, 3)

Se ha reportado la presencia de un síndrome llamado ahora Síndrome de Geschwind – Gastaut, en el cual se integran los cambios de personalidad arriba descritos, presentándose este en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (1, 3).

Estudios han encontrado que algunas alteraciones como la viscosidad, falta de humor y obsesividad se asocian más frecuentemente a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo o crisis generalizadas más que aquellos con foco en el lado derecho. Otros han descrito la asociación entre hiperrreligiosidad y disfunción bilateral (1, 3)

En cuanto a la disminución de la libido se ha reportado una alta incidencia de hasta 44% en hombres quienes refieren nunca haber tenido un orgasmo, sin embargo hay que tener en cuenta que algunos fármacos antiepilépticos, incluyendo la fenitoína y carbamazepina, pueden impedir la función sexual en pacientes con epilepsia. Factores sociales como la estigmatización de estos pacientes también pueden acarrear disminución en el interés y actividad sexual. Se han propuestos factores biológicos más específicos como un aumento en la prolactina, seguido de crisis convulsivas generalizadas o focales con alteración del estado e consciencia como probables participantes en la disfunción sexual en la epilepsia (1, 3).

4. PROBLEMA

La patología psiquiátrica tiene una alta incidencia en nuestros derechohabientes, se asocia frecuentemente a epilepsia, con mayor frecuencia epilepsia de difícil control; que puede condicionar polifarmacia y problemas de adherencia al tratamiento así como alteraciones en la calidad de vida, algunas de estas patologías pueden ser tratadas adecuadamente, siempre y cuando se diagnostiquen en forma oportuna.

En la literatura internacional se reporta una alta frecuencia de asociación de ambas patologías, comparativamente con la población no epiléptica.

Son los trastornos del ánimo, las manifestaciones psicóticas y de la personalidad, las enfermedades psiquiátricas que más frecuentemente se reportan; sin embargo, no todos los pacientes que acuden a consulta de neurología por epilepsia son abordados para descartar enfermedades mentales, debido a que el enfoque va dirigido al control de su epilepsia, siendo referidos al servicio de psiquiatría solo los que muestran sintomatología mental más florida, sin tomar en cuenta que las enfermedades mentales pueden influir desde la asistencia a sus consultas, adherencia al tratamiento, asociación de crisis no epilépticas, que pueden ser interpretadas como falla de respuesta a tratamiento, condicionar como consecuencia polifarmacia. Así mismo, estas enfermedades pueden ser modificadas por los fármacos utilizados para el control de la epilepsia, algunos de ellos, pueden exacerbar los síntomas psiquiátricos o por el contrario se puede elegir algún fármaco antiepiléptico que pueda ofrecer beneficios tanto para la patología psiquiátrica como para el control de las crisis. Es por eso que surgen las siguientes inquietudes:

¿Qué proporción de pacientes epilépticos que acuden a la consulta externa del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” cursan con comorbilidad psiquiátrica?

¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentemente encontradas en nuestros derechohabientes?

5. HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no tiene hipótesis.

6. OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de enfermedades psiquiátricas en pacientes con epilepsia de la consulta externa de Neurología.

Determinar el tipo de epilepsia que se asocia más frecuentemente a patología psiquiátrica.

Conocer cuáles son las patologías psiquiátricas que se asocian con mayor frecuencia a epilepsia en nuestro medio.

Comparar nuestra estadística con la reportada a nivel internacional.

Determinar con qué frecuencia los pacientes con epilepsia y comorbilidad psiquiátrica requieren mayor número de medicamentos.

7. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con epilepsia tienen una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en comparación con la población en general y con pacientes con otras condiciones médicas crónicas, con reportes previos de hasta un 50%. La identificación temprana y un manejo adecuado de estos trastornos se deben de traducir en mejor control de las crisis, menos

efectos adversos, mejora en la calidad de vida y beneficios en la atención médica. En nuestro medio no se cuenta con cifras de pacientes epilépticos con comorbilidad psiquiátrica debido probablemente a un subdiagnóstico de los mismos, razón por la cual es importante la realización de este estudio para dar una mejor atención a estos pacientes que impactara en costos para la unidad médica así como en mejoría de la calidad de vida de los pacientes. Este estudio está pensado para sentar las bases de otras futuras líneas de investigación, sobre farmacología, radiología, etc.

8. DISEÑO

Será un estudio de investigación observacional abierto, transversal, prospectivo, descriptivo.

Grupo de estudio

Pacientes del género femenino y masculino entre 18 y 80 años de edad derechohabientes al ISSSTE con criterios diagnósticos de epilepsia de acuerdo a la ILAE 2005 – 2009 con autorización por escrito para la aplicación de escalas diagnósticas para descartar o corroborar comorbilidad psiquiátrica.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes del género femenino o masculino valorados en la consulta externa de Neurología adultos en el periodo comprendido entre enero y agosto del 2012 que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes de la consulta externa de Neurología adultos del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” con rango de edad de 18 a 80 años.
- Con expediente clínico, electroencefalográfico y radiológico.
- Que cumplan criterios diagnósticos de epilepsia según la ILAE 2005 – 2009.
- Que hayan otorgado consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Que no puedan proporcionar datos al interrogatorio directo y no cuenten con familiares que los auxilien.
- Que no den el consentimiento informado.
- Que se encuentren en tratamiento antidepresivo o antipsicótico.
- Pacientes en los que se corrobore crisis no epilépticas.
- Pacientes fuera del rango de edad.

- Que no cumplan con criterios diagnósticos de epilepsia según la ILAE 2005 – 2009.

Criterios de eliminación

- Al tratarse de un estudio transversal no cuenta con criterios de eliminación.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Pacientes de la consulta externa.
- Escalas de valoración psiquiátrica ANEXOS II, III, IV y V.
 - NDDI – E – Para depresión en pacientes con epilepsia
 - GAD – 7 Para Trastorno de depresión generalizada
 - Criterios diagnósticos del DSM – IV para trastorno psicótico
 - Criterios diagnósticos del DSM – IV para trastorno de la personalidad
- Una computadora.
- Hoja de captación de datos.
- Programa estadístico SPSS versión 20. Expedientes archivados en el Archivo clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” de los pacientes que hayan acudido de Julio de 2008 a Julio de 2010 y que reúnan todos los criterios de inclusión
- Una computadora
- Una impresora

Variables

1. Edad del paciente.
2. Género del paciente.
3. Antecedentes familiares de alteraciones psiquiátricas o epilepsia.
4. Edad de diagnóstico de la epilepsia.
5. Número de fármacos empleados para el tratamiento.
5. Comorbilidad psiquiátrica diagnosticada.
6. Alteraciones electroencefalográficas.
7. Epilepsia focal o primariamente generalizada.
7. Foco epileptógeno.
8. Lateralización del foco epileptógeno.
7. Neuroimagen normal o anormal.

Método operacional

1. Se tomó a pacientes hombres y mujeres de la consulta externa que cumplieron con los criterios diagnósticos por la Liga Internacional de la Epilepsia, valorados por

médicos neurólogos, que tuvieran estudios de resonancia magnética o tomografía computada para documentar si existen alteraciones estructurales y en el electroencefalograma determinando así si se trataba de epilepsia focal o primariamente generalizada, en el periodo de tiempo establecido de (enero – agosto 2012).

2. Se aplicaron escalas de valoración psiquiátrica (NDDI – E para depresión, GAD – 7 para ansiedad y criterios del DSM - IV R para psicosis y alteraciones de la personalidad) por un médico con amplia experiencia, especialista en Psiquiatría, ciego a la patología Neurológica.
3. Se realizó interrogatorio tanto al paciente como a los familiares sobre las variables de la hoja de captación de datos.
4. Los resultados fueron analizados con el método estadístico SPSS versión 20 con medidas de tendencia central y de frecuencia relativa para proporciones.

Captura de datos, medición e interpretación de las variables

1. Nombre de la paciente

- Extraído del expediente.

2. Número de expediente

- Extraído del expediente.

3. Edad en años al diagnóstico de la epilepsia.

4. Edad en años y género del paciente.

5. Antecedentes Heredofamiliares de Patología Psiquiátrica o Epilepsia.

- Trastornos del ánimo
 - Depresión de acuerdo a criterios de DSM IV R
 - Ansiedad de acuerdo a criterios de DSM IV -R
- Trastornos de la personalidad de acuerdo a criterios del DSM IV- R
- Alteraciones psicóticas de acuerdo a criterios del DSM IV- R
 - Preictal
 - Interictal
 - Posictal

6. Comorbilidad psiquiátrica diagnosticada.

- Trastornos del ánimo
 - Depresión por la escala NDDI – E
 - Ansiedad por la escala GAD - 7
- Trastornos de la personalidad de acuerdo a criterios del DSM IV R

- Alteraciones psicóticas de acuerdo a criterios del DSM IV R
 - Preictal
 - Interictal
 - Posictal

7. Polifarmacia.

- Sí
- No

9. Hallazgos Electroencefalográficos.

- Focal
- Primariamente generalizada

10. Foco epileptógeno

11. Lateralización del foco epileptógeno.

10. Hallazgos Neuroradiológicos

- Normal
- Anormal

Método estadístico

Mediante estadística descriptiva, con cálculos de rangos, proporciones y frecuencia de comorbilidades.

10. RECURSOS

- Los recursos humanos serán:
 - Médicos Neurólogos
 - Médico Psiquiatra
 - Médicos Internista
 - Familiares
 - Pacientes
- Los recursos materiales serán:
 - Electroencefalograma
 - Estudios de neuroimagen
 - Expediente clínico
 - Hojas blancas
 - Una computadora
 - Una impresora

11. FINANCIAMIENTO

No requiere financiamiento.

No hubo patrocinadores.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes, firmaran una carta de consentimiento informado aceptando la aplicación de escalas de valoración psiquiátrica y la revisión de su expediente clínico radiológico y electroencefalográfico.

13. RESULTADOS

Del total de consultas subsecuentes de pacientes correspondientes a epilepsia en el Servicio de Neurología en el periodo comprendido entre Junio de 2012 y agosto de 2012 correspondiente a 100 consultas, sólo 40 cumplieron con los criterios de inclusión y son éstos los que componen la muestra del presente estudio.

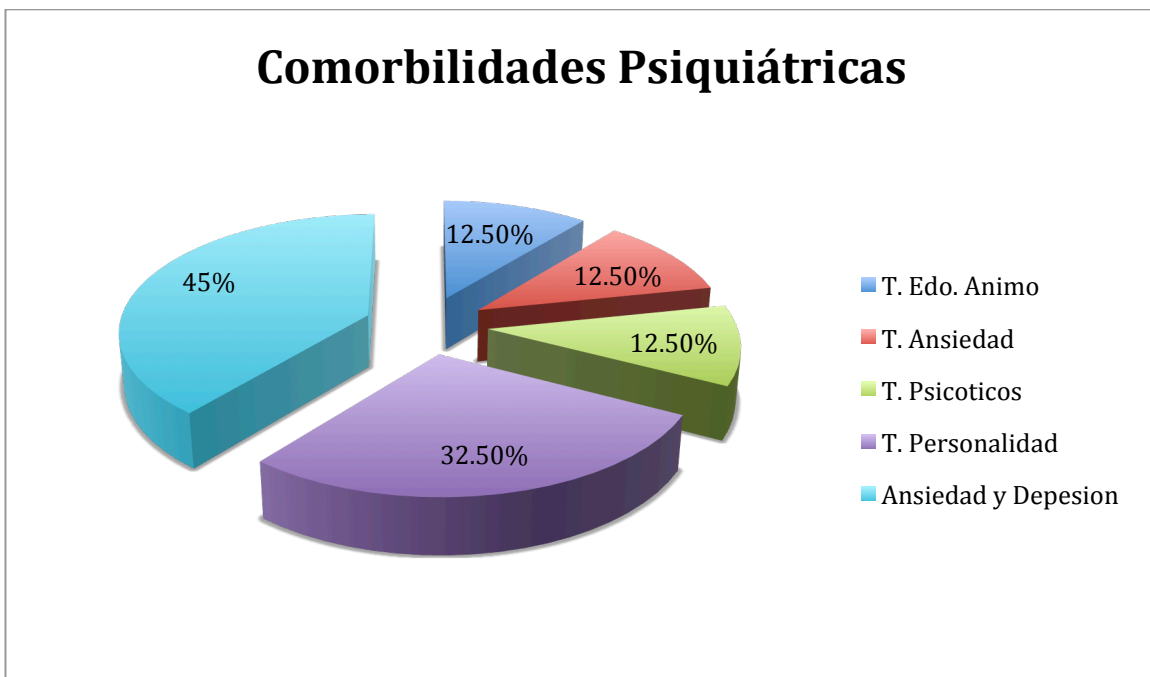
La media de edad de la población del estudio fue de 37.43 años (rango de 18 – 63 años), con una edad media a la presentación de la primera crisis convulsiva de 16.6 años (rango de 1 – 52 años). Las principales características de la población del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes estudiados

		No. de pacientes (%)
Género	. Masculino	16 (40%)
	. Femenino	24 (60%)
Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica o epilepsia	. Sí	13 (32.5%)
	. No	27 (67.5%)
Epilepsia focal	. Sí	34 (85%)
	. No	6 (15%)
Epilepsia Primariamente Generalizada	. Sí	6 (15%)
	. No	34 (85%)
Foco epileptógeno	. Frontal	16 (40%)
	. Temporal	14 (35%)
	. Temporoparietal	1 (2.5%)

	. Frontoparietal	3 (7.5%)
	. 1ª. Generalizada	6 (15%)
Lateralización	. Derecha	5 (12.5%)
	. Izquierda	20 (50%)
	. Sin lateralización	15 (37.5%)
Neuroimágen	. Normal	15 (37.5%)
	. Anormal	25 (62.5%)
Polifarmacia	. Sí	19 (47.5%)
	. No	21 (52.5%)

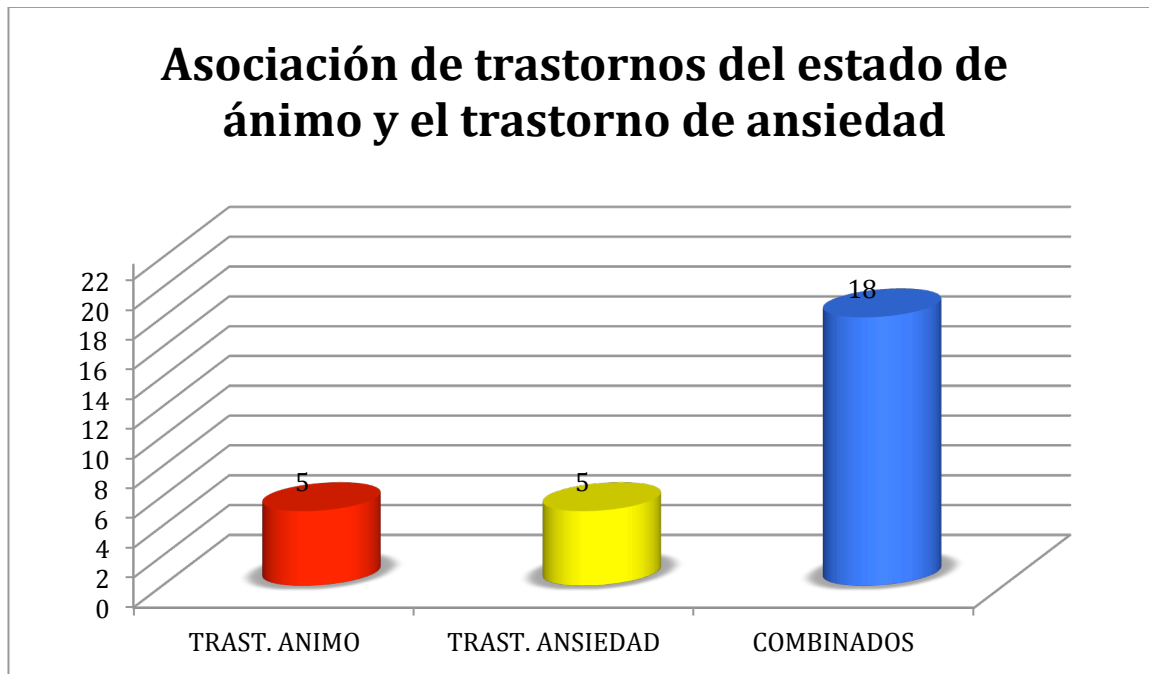
De los pacientes estudiados, treinta y cinco pacientes (87.5%) fueron diagnosticados con al menos un episodio de trastorno psiquiátrico.



Veintitrés pacientes (57.5%) presentaron un trastorno del estado de ánimo y trastorno de ansiedad ya sea aislado o en asociación. La asociación se presentó en 18 pacientes (45% del total de la muestra y 78% del total de los 23 pacientes referidos) dejando solo 5 pacientes con trastorno del estado de ánimo aislado y 5 pacientes con trastorno de ansiedad aislado (12.5% del total de la muestra y 21% de los 23 pacientes referidos).

Asociación de trastornos del estado de ánimo y el trastorno de ansiedad

		Epilepsia y trastorno de ansiedad		Total
		Sí	No	
Epilepsia y trastorno del estado de animo	Sí	18	5	23
	No	5	12	17
Total		23	17	40



Le siguieron los trastornos de la personalidad con un total de 13 pacientes (32.5%) y por último los trastornos psicóticos con 5 pacientes (12.5%).

En cuanto a la relación que se presenta con respecto a la presencia de comorbilidad psiquiátrica con el lóbulo cerebral donde se origina el foco epileptógeno se encontró que de los 35 pacientes con comorbilidad psiquiátrica, 40% (14 pacientes) presentaban tanto alteración a nivel de lóbulo frontal así como alteración a nivel de lóbulo temporal.

Foco Epileptógeno en comorbilidad psiquiátrica

		Foco Epileptógeno					Tot
		Frontal	Temporal	TemporoParietal	FrontoParietal	1aGral	
Comorb.	Sí	14	14	1	3	3	

Psiqu.	No	2	0	0	0	3
Total		16	14	1	3	6

Donde si se puede hablar de una diferencia significativa es en la lateralización del foco epileptógeno con un amplio predominio del lado izquierdo en 20 de los 35 pacientes para un total de 57% en contra de un 14% del lado derecho y 28.5% sin lateralización.

Lateralización del foco epileptógeno

		Lateralización			Total
		Derecho	Izquierdo	Sin lateralización	
Comorb.	Sí	5	20	10	35
Psiqu.	No	0	0	5	5
Total		5	20	15	40

Se asoció la comorbilidad psiquiátrica en un 68% a la presencia de anomalías en la neuroimagen (tomografía computada o resonancia magnética).

Anormalidades en Neuroimagen

		Neuroimagen		Total
		Normal	Anormal	
Comorb.	Sí	11	24	35
Psiqu.	No	4	1	5
Total		15	25	40

Polifarmacia

Polifarmacia en comorbilidad psiquiátrica

		Polifarmacia		Total
		Sí	No	
Comorb.	Sí	19	16	35
Psiqu.	No	0	5	5

Total	19	21	40
-------	----	----	----

14. DISCUSIÓN

15. CONCLUSIONES

1. **Comorbilidad Psiquiátrica en la Epilepsia. Mecanismos básicos, diagnóstico y tratamiento.** Harry W. McConnell, Peter J. Snyder. Editorial Masson. España 1999.
2. **Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews.** José Augusto Bragatti, Carolina Machado Torres. *Epileptic Disord* 2010; 12 (4): 283-91.
3. **Psychiatric Aspects of Epilepsy.** Michael J. Marcangelo, MD, Fred Ovsiew, MD. *Psychiatr Clin N Am* 30 (2007) 781–802.
4. **International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy.** Mike P. Kerr, Seth Mensah. *Epilepsia*, 52(11):2133–2138, 2011.
5. **Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications.** Sherifa Ahmad Hamed. *Expert Opin. Drug Saf.* (2011) 10(6):913-934.
6. **Depression and Epilepsy: A Review of Multiple Facets of Their Close Relation.** Andres M. Kanner, MD. *Neurol Clin* 27 (2009) 865–880.
7. **Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis.** Naoto Adachi, Teiichi Onuma. *Epilepsia*, 52(7):1239–1244, 2011.
8. **Beneficial and Adverse Psychotropic Effects of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy.** A Summary of Prevalence, Underlying Mechanisms and Data Limitations. John Piedad, Hugh Rickards. *CNS Drugs* 2012; 26 (4): 319-335.
9. **Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis.** Takahiro Noguchi, Naofumi Fukatsu. *Epilepsy & Behavior* 23 (2012) 462–465.
10. **Evidence for Shared Susceptibility to Epilepsy and Psychosis: A Population-Based Family Study.** Mary C. Clarke, Antti Tanskanen, Matti O. *Biol Psychiatry* 2012;71:836–839.
11. **Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: A case report study and literature review.** Robert Kuba *, Milan Brázdil. *Epilepsy & Behavior* 23 (2012) 426–430.
12. **Interictal psychotic episodes in epilepsy: Duration and associated clinical factors.** Naoto Adachi, Nozomi Akanuma. *Epilepsia*, **(*) :1–7, 2012
13. **Psychoses and Epilepsy: Are Interictal and Postictal Psychoses Distinct Clinical Entities?** Naoto Adashi, Masato Matsuura. *Epilepsia*, 43(12): 1574 – 1582, 2002.
14. **Psychosis in epilepsy patients.** Siddhartha Nadkarni, Vanessa Arnedo, *Epilepsia*, 48(Suppl. 9):17–19, 2007.
15. **Reexamination of Interictal Psychoses Based on DSM IV Psychosis Classification and International Epilepsy Classification.** Kousuke Kanemoto, Tomokimi Tsuji. *Epilepsia*, 42(1): 98 – 103, 2001.
16. **Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.** Anne T. Berg et. al. *Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010.
17. **New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century.** Anne T. Berg, Ingrid E. Scheffer. *Epilepsia*, 52(6):1058–1062, 2011
18. **DSM – IV Guía para el diagnóstico clínico.** James Morrison. Manual Moderno. México 2008.

