



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA: SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE
SINTOMAS NEUROPSIQUIATRICOS EN EPILEPSIA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRIA

PRESENTA

JOSUE DAVID ARELLANO GURROLA

TUTOR DE TESIS

ANGEL ALBERTO RUIZ CHOW



Ciudad de México, Diciembre 2021





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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIQUIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. DANIEL CRAIL MELENDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PSIQUIATRIA

DR. ANGEL ALBERTO RUIZ CHOW
TUTOR DE TESIS



*A mis padres quienes han sido el principal pilar
en mi vida*

*A Paulo mi pareja que ha estado presente estos
cuatro años y me ha alentado a seguir adelante
en la especialidad*

y

Al Doctor Chow por apoyarme en la especialidad y en la tesis

Gracias

Josué Arellano



ÍNDICE

Marco Teorico.....	1-6
Planteamiento del Problema.....	7
Hipotesis	
Hipotesis de Trabajo.....	8
Hipotesis estadística.....	8
Objetivos	
Objetivos principales.....	9
Objetivos secundarios.....	9
Justificación.....	10
Material y metodos	
Diseño del estudio.....	11
Criterios de Inclusión.....	11
Variables.....	12- 16
Análisis Estadístico.....	17
Resultados	
<i>Variables demográficas y Características clínicas</i>	18
Tec Parametros.....	19 - 21
Discusión.....	22, 23
Conclusiones.....	23
Referencia.....	24 - 26



MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El beneficio de la terapia electro convulsiva (TEC) aunado a la experiencia en el instituto nacional de neurología y neurocirugía (INNN) en pacientes con agresividad, catatonia, psicosis, depresión, así como epilepsia nos ha llevado a realizar el siguiente estudio.

Aún el uso para tratar epilepsia con TEC es controversial, debería de considerarse en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, reportamos el uso de TEC en 36 pacientes con epilepsia hospitalizados en el servicio de neuropsiquiatría.

INTRODUCCIÓN

Afectando alrededor de 50 millones de personas en el mundo, Epilepsia es una enfermedad de etiología neurológica la cual limita las actividades de la vida diaria, declive cognitivo, alteraciones en el comportamiento y consecuencias financieras con un incremento en la mortalidad. ⁽¹⁾ La farmacoterapia permanece hasta la fecha como el tratamiento anti epiléptico más eficaz y el de mayor uso. ⁽²⁾

El desarrollo de la epilepsia consiste en tres fases (i) daño cerebral ej. TCE, infarto, encefalitis viral y autoinmune, estatus epiléptico; (ii) epileptogenesis, fase latente, (iii) crisis espontaneas y recurrentes, fase real de epilepsia. Se ha demostrado que existe disfunción autoinmune, así como reactantes inflamatorios los cuales juegan un roll importante en el desarrollo de la enfermedad. ⁽³⁻⁵⁾

Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes con epilepsia incluyen Depresión, Trastorno de Ansiedad, Trastorno por Déficit de Atención y Psicosis (Gaitatzis *et al.*, 2004; Hesdorffer and Krishnamoorthy, 2011).

La TEC es una modalidad terapéutica valiosa en la práctica clínica psiquiátrica. ⁽⁶⁾ El desarrollo de varios agentes farmacológicos con perfil amigable para el paciente restringió el uso de la TEC en la práctica clínica actual. Sin embargo, todavía se usa comúnmente en el tratamiento de la depresión, el episodio maníaco agudo, la catatonia y la esquizofrenia resistente al tratamiento. ⁽⁷⁾

La respuesta terapéutica lograda mediante la administración de TEC suele ser más rápida que la de los medicamentos psicotrópicos existentes. El uso inicial de las convulsiones con un propósito terapéutico (manejo del trastorno psiquiátrico) se basó en una observación que fue indicativa de un importante sustento biológico detrás de la eficacia terapéutica de la TEC. A principios del siglo pasado, se comparó la densidad de células gliales en el cerebro de pacientes que padecían esquizofrenia con la de los que padecían epilepsia. El número de células gliales en el cerebro de pacientes con epilepsia fue mayor que el de los que padecían esquizofrenia, lo que indica el papel de las convulsiones en el mantenimiento de la densidad de las células gliales. Esta observación biológica ha dado a luz a la idea de que la inducción de convulsiones puede ayudar a restaurar el número de células gliales provocando una mejoría en la enfermedad psiquiátrica. ⁽⁸⁾

La TEC implica la aplicación de corriente eléctrica a través del cerebro con el propósito de aliviar síntomas específicamente de trastornos mentales, aproximadamente el 80% de los paciente tratados con TEC cuentan con el diagnóstico de depresión mayor, también se usa aunque menos frecuente en esquizofrenia, la condición a la cual originalmente se le aplicaba, además de catatonia y manía aguda. También está indicado para ciertas condiciones médicas que no responden a

tratamiento médico como enfermedad de parkinson refractario particularmente síndrome "on – off", síndrome neuroleptico maligno y convulsiones intratables.⁽⁹⁾

No existe una teoría definitiva sobre el mecanismo de la TEC, más de 100 teorías se han propuesto durante los 70 años en que el tratamiento ha estado disponible. Sin embargo, aunque la técnica y la práctica de la TEC ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, los mecanismos neurobiológicos cruciales que contribuyen a la eficacia terapéutica en distintos trastornos psiquiátricos aún están bajo investigación. En términos generales, la complejidad del sistema nervioso central ha hecho que sea un desafío considerable distinguir los fenómenos clínicos y neurológicos asociados con el uso de la TEC de los hallazgos que son conjeturales o coincidentes.^(10,11)

Las teorías biológicas más recientes han destacado las alteraciones neurofisiológicas producidas por el estímulo de la TEC, que probablemente estén relacionadas con los efectos anticonvulsivos. La hipótesis anticonvulsivante propone que la capacidad autolimitada de la convulsión en la TEC y asociada a una supresión funcional de la actividad bioeléctrica con eficacia y resultados clínicos positivos. Los efectos anticonvulsivantes de la TEC son tal vez más obvios con respecto a su uso en el tratamiento para epilepsia refractaria y estatus epileptico.^(12,13) Estos cambios también se manifiestan durante el curso de la TEC, como el aumento progresivo del umbral convulsivo, el cual se ha asociado a la respuesta clínica y la disminución progresiva en cuanto a la duración de la convulsión, también aumenta neurotransmisores inhibitorios y disminuye neurotransmisores excitatorios.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Durante las últimas tres décadas, la investigación se ha centrado en las cualidades del estímulo eléctrico de pulso breve en combinación con variaciones en la colocación de los electrodos, con el fin de determinar las condiciones óptimas para mantener la eficacia y reducir los efectos adversos. Los médicos habían asumido que era la provocación de una convulsión generalizada de gran mal de duración adecuada lo que era "necesario y suficiente" para los efectos antidepressivos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Sackeim et al. estableció que la intensidad del estímulo eléctrico, administrado con respecto al umbral convulsivo de un individuo, tiene un impacto tanto en la eficacia de la TEC unilateral derecha (TEC U) como en los efectos adversos asociados tanto con la TEC U como con la TEC bilateral (TEC BL).⁽¹⁹⁾

Este descubrimiento estimuló investigaciones adicionales destinadas a determinar hasta qué punto el estímulo eléctrico debería exceder el umbral de convulsiones de un individuo. Sackeim y col. desarrolló y empleó un método de aproximación del umbral de convulsiones, que implica la aplicación de estimulaciones repetidas. Este método incremental se utilizó para determinar la dosis eléctrica más pequeña necesaria para que la TEC de pulso breve produzca una convulsión de gran mal de duración suficiente, en un individuo en particular. El trabajo que se extendió a partir de esto tenía el objetivo de evitar que los pacientes recibieran una dosis eléctrica fija que podría ser insuficiente para producir los efectos clínicos deseados para TEC U o bien podría exceder la dosis de estímulo óptima y así intensificar los efectos cognitivos desfavorables.⁽²⁰⁾

La Tomografía por emisión de positrones han revelado aumento del flujo cerebral y tasa metabólica con la presencia de convulsión en TEC, produciendo un estado de hipermetabolismo.⁽¹⁶⁾ Los eventos electroencefalográficos (EEG) también se han estudiado como una medida de los cambios cerebrales y la supresión bioeléctrica posictal asociados con la respuesta clínica a la TEC. El grado de

supresión pos ictal, o disminución de la amplitud del EEG, así como el desarrollo de frecuencias de ondas lentas (delta) sobre la corteza prefrontal durante y después del curso de TEC, ambos sugieren reducciones en la actividad neuronal, se han asociado con mejoras clínicas independientes de aspectos técnicos específicos del tratamiento, incluida la colocación de electrodos y la intensidad del estímulo.^(21,22)

Recientemente, se ha prestado una atención considerable al papel del hipocampo en los trastornos del estado de ánimo y los efectos de los tratamientos antidepresivos, incluida la TEC, sobre esta estructura. Se pueden generar nuevas neuronas en la circunvolución dentada del hipocampo humano adulto, lo que proporcionó el ímpetu para una mayor investigación sobre el papel de esta estructura en los trastornos del estado de ánimo. Estas investigaciones han revelado que los tratamientos antidepresivos, en particular la TEC, promueven la neurogénesis en el hipocampo y que las reacciones fisiopatológicas a factores ambientales, como el estrés, pueden reducirla.^(23,24) Los centros subcorticales del hipocampo, el amígdala y el estriado han mostrado aumentos en el volumen de materia gris después de la serie de TEC, lo que sugiere neuroplasticidad de la estructura cerebral inducida por TEC relacionada con una mejor respuesta clínica^(25,26)

Además, las imágenes con tensor de difusión (DTI) pueden cuantificar la orientación de la fibra y la integridad de la materia blanca, estudios basados en DTI sugieren una tendencia de aumento de la microestructura de la sustancia blanca (anisotropía fraccionada [FA]) en la formación del hipocampo y los lóbulos frontal y temporal después del tratamiento con TEC.^(27,28)

Recientemente, el trabajo de DTI de cerebro completo encontró aumentos de FA en los circuitos fronto-límbicos dorsales que son modulados por la terapia de TEC y se relacionan con la respuesta terapéutica.⁽²⁹⁾

La TEC en sí misma se asocia consistentemente con breves elevaciones agudas en los niveles sanguíneos de varias hormonas (prolactina, tirotropina, oxitocina, vasopresina y glucocorticoides) como se analiza en varias revisiones completas. Estas elevaciones agudas no están necesariamente asociadas con la acción antidepresiva de la TEC per se; están más estrechamente asociados con la expresión y duración de las convulsiones, y las características técnicas del estímulo de TEC.⁽³⁰⁾

Durante la fase ictal de la convulsión inducida a través de la TEC ocurre un aumento de la tensión arterial como consecuencia se podría romper la barrera hemato encefalica, durante este proceso ciertos neuro quimicos aumentan en la circulación hacia el parenquima cerebral trayendo cambios especificos tales como aumento el factor neurotrófico derivado del cerebro, angiogenesis y neurogenesis.⁽³¹⁾ La TEC provoca cambios neuroplasticos en la sinapsis (sinaptogenesis), neuronas (neurogenesis), dentritas (dendrogenesis), vasculares (angiogenesis) así como células gliales (gliogenesis) apareciendo tan pronto como después de un solo estímulo.⁽³²⁾

En 1934 Ladislav meduna, un psiquiatra húngaro, investigó una hipotética relación inversa entre convulsiones y esquizofrenia. Basándose en estudios neuropatológicos y una revisión del trabajo realizado durante el siglo anterior, Meduna postuló una posible relación entre la falta de células gliales en individuos con esquizofrenia y el crecimiento excesivo de estas células en personas con epilepsia. Con la esperanza de curar a los pacientes con esquizofrenia induciendo la epilepsia, inyectó alcanfor en aceite a un paciente con esquizofrenia catatónica, lo que provocó una convulsión de gran mal de 60 segundos.⁽³³⁾

La hipótesis de Meduna de que aparentemente hubo un antagonismo reversible entre el estado epiléptico y la esquizofrenia condujo al desarrollo de su aplicación a una amplia gama de condiciones

clínicas.⁽³⁴⁾ Se observó que el umbral para las convulsiones (el voltaje mínimo requerido para provocar una convulsión) se elevó en pacientes sometidos a TEC proponiéndose que podría ser útil en el manejo de pacientes con epilepsia. Varios informes reportaron una reducción en la frecuencia de crisis en un pequeño número de pacientes con epilepsia intratable.⁽³⁵⁾

Uno de cada tres personas con epilepsia es probable que experimenten síntomas del estado de ánimo y/o ansiedad a lo largo de su vida que se pueden presentar como trastorno definido. La causa de estos "trastornos emocionales" es multifactorial, incluyendo antecedentes psiquiátricos familiares y personales que preceden y / o siguen al inicio de la epilepsia, los cambios neuroquímicos y estructurales asociados con el trastorno convulsivo, el tipo de síndrome de epilepsia, los obstáculos psicosociales y los efectos iatrogénicos. De hecho, los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden desempeñar un papel importante en el "perfil emocional" de personas con epilepsia a través de sus efectos sobre el control de las convulsiones y las propiedades psicotrópicas positivas de algunos fármacos que afectan los trastornos del estado de ánimo y / o ansiedad.⁽³⁶⁾ La psicosis relacionada con los antiepilépticos generalmente se deben a la toxicidad de los fármacos o se produce en el contexto de normalización forzada. Este concepto se debe a las publicaciones de Heinrich Landolt, quien informó sobre un grupo de pacientes con episodios psicóticos floridos asociados con la "normalización forzada" del EEG.⁽³⁷⁾ La presentación clínica no necesariamente debe ser una psicosis, pero esta es probablemente la más común. El comportamiento alterado puede durar días o semanas y, a menudo, es autolimitado con la reaparición de las convulsiones. Landolt originalmente asoció este fenómeno con epilepsias focales, pero estudios posteriores sugirieron una asociación con epilepsias generalizadas. En cualquier caso, lo que parece llamativo es la asociación con los mecanismos neurobiológicos que subyacen al control de las convulsiones⁽³⁸⁾.

Las propiedades psicotrópicas negativas de los barbitúricos y las benzodiazepinas pueden provocar un aumento de la irritabilidad, poca tolerancia a la frustración, comportamiento agresivo, trastornos depresivos y de ansiedad. En los niños, estos dos Antiepilépticos pueden causar un comportamiento impulsivo, poca tolerancia a la frustración y cuadros clínicos que no se pueden distinguir del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El levetiracetam se asocia con irritabilidad, que los pacientes a menudo desconocen, y también puede causar síntomas de depresión y ansiedad, mientras que el topiramato, la zonisamida y la tiagabina pueden causar trastornos depresivos evidentes. Sin embargo, el impacto (positivo o negativo) de los antiepilépticos en los trastornos y / o síntomas del estado de ánimo y ansiedad es más probable que sea evidente solo en pacientes que tienen ciertos factores de riesgo (por ejemplo, predisposición genética y / o historia personal de psicopatología). Por ejemplo, en una revisión de la literatura, una historia psiquiátrica personal previa y una historia psiquiátrica familiar en Personas con epilepsia fueron dos variables asociadas con el desarrollo de síntomas de depresión atribuibles a fenobarbital, vigabatrina, levetiracetam y topiramato⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

En términos generales, la orientación para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos primarios fuera de la epilepsia es valiosa^(42,43), teniendo en cuenta una serie de recomendaciones sobre la afección neurológica subyacente. A este respecto, es importante señalar que aún no está claro si los pacientes con epilepsia responden igualmente a los medicamentos psicotrópicos o tienen diferentes tasas de remisión. De hecho, debe señalarse que la remisión completa es el objetivo final del tratamiento de un episodio depresivo mayor. Con respecto a los trastornos del pensamiento, el tratamiento de las psicosis periictales y paraictales está relacionado con el tratamiento de la epilepsia. Los neurolépticos pueden usarse por un período corto de tiempo como terapia

sintomática para reducir la morbilidad y la mortalidad. Las psicosis interictales pueden requerir un tratamiento antipsicótico de larga duración. En tales casos, los pacientes deben ser seguidos en un entorno psiquiátrico. Los neurólogos deben ser conscientes de que la dosis de neurolépticos siempre debe adaptarse a la respuesta del paciente porque, en casi todos los casos, los inductores enzimáticos reducen los niveles plasmáticos de estos fármacos⁽⁴⁴⁾.

En enero de 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una alerta con respecto a su conclusión de que existía una asociación entre el suicidio y el uso de FAEs. La alerta se basó en su metanálisis que incluyó datos de 199 ensayos clínicos aleatorios de 11 FAEs que abarcan un total de 43,892 pacientes tratados por epilepsia, trastornos psiquiátricos y otros trastornos, predominantemente dolor, con los siguientes FAEs: carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, valproato y zonisamida.⁽⁴⁵⁾

El suicidio, según la OMS, es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Cada año, casi un millón de personas mueren por suicidio, lo que constituye una tasa de mortalidad "global" de 16 por 100.000 o una muerte cada 40 s.

Según varios estudios, el riesgo global de suicidio en personas con epilepsia es aproximadamente 3 veces mayor que el de la población general. Un metanálisis de 12 estudios estimó la tasa de mortalidad estandarizada por suicidio en personas con epilepsia como 5,1 (IC del 95%: 3,9–6,6).^(46,47) Parece haber vías fisiopatológicas comunes en la epilepsia y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos como dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar y ansiedad.⁽⁴⁸⁾

Krystal & Coffey Revisaron la literatura sobre los usos de TEC como tratamiento para enfermedades neurológicas y sobre el uso de TEC en pacientes que padecen una enfermedad neurológica que coexiste con una segunda enfermedad por la que están recibiendo TEC. La enfermedad neurológica concomitante es bastante común en pacientes con TEC, algunos trastornos neurológicos se asocian con frecuencia con trastornos del estado de ánimo, por ejemplo, Demencia, trastornos de los ganglios basales y lesiones frontales izquierdas como accidente cerebrovascular, etc. También describió las modificaciones en la técnica de TEC que se han informado, para disminuir el riesgo involucrado en el tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas concomitantes⁽⁴⁹⁾.

Griesemer y cols. trató a dos niños con epilepsia intratable con TEC para el control de las convulsiones. Un niño mostró un cambio en el patrón de convulsiones con el tratamiento, que a mayor intensidad también fue eficaz para detener el estado epiléptico no convulsivo. El otro niño mostró una disminución en la frecuencia de las convulsiones espontáneas durante el tratamiento a corto plazo. Estos hallazgos sugieren un posible papel de la TEC en el tratamiento de la epilepsia intratable en niños que no son candidatos a cirugía epiléptica⁽⁵⁰⁾.

El síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRES) es una enfermedad rara que evoluciona a un estado epiléptico refractario (ER), con mala evolución en la mayoría de los casos. Los fármacos antiepilépticos convencionales no controlan el ER en pacientes FIRES. Mirás Veiga y col. reportaron el caso de un niño de 4 años previamente sano al que le diagnosticaron FIRES. Una semana después de la faringitis y fiebre alta inició con convulsiones, seguidas de ER. Se probaron benzodiazepinas, fenitoína, barbitúricos en dosis altas, dosis altas de corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, propofol, lidocaína, ketamina, desflurano inhalado, dieta cetogénica, lacosamida e hipotermia terapéutica en diferentes momentos en un período de 8 semanas, pero todos ellos fueron ineficaces. La TEC fue el único tratamiento eficaz para detener las convulsiones de manera sostenida⁽⁵¹⁾.

Lunde & Lee revelaron 43 pacientes con un diagnóstico de epilepsia que precedió al inicio de la TEC. La edad media fue de 55 años (rango = 18-91). Había 20 hombres y 23 mujeres. El tipo de epilepsia no se especificó en la historia clínica de 8 de estos pacientes. En los otros 35, el tipo de epilepsia fue tónico-clónica generalizada en 17, parcial compleja en 10 y una combinación de los dos en 8 pacientes. Tres de los 41 pacientes no estaban tomando fármacos antiepilépticos (FAEs) en el momento de la TEC. Entre el resto, 28 estaban tomando un medicamento, 11 estaban tomando dos y 1 estaba tomando tres. Veintidós pacientes tomaban fenitoína, 11 carbamazepina, 10 ácido valproico, 6 fenobarbital, 2 levetiracetam y; 1 primidona y lamotrigina. Esta serie de casos indica que la TEC se puede administrar de forma segura y eficaz a pacientes epilépticos. Estudios de neuroimagen o electroencefalografía no están justificadas solo para la TEC a menos que haya otra indicación, como un nuevo hallazgo neurológico anormal y recomiende que se continúe con el régimen de medicación antiepiléptica del paciente ⁽⁵²⁾.

Planteamiento del problema

Se ha reportado ampliamente la comorbilidad entre los trastornos neuropsiquiátricos (trastorno depresivo mayor, psicosis, ansiedad, suicidio y catatonia) y la epilepsia. Un porcentaje de estos pacientes no responde adecuadamente a los tratamientos farmacológicos y/o psicoterapéuticos, siendo necesario utilizar otras alternativas como la terapia electroconvulsiva, que ha mostrado ser efectiva para mejorar o incluso remitir ciertos síndromes neuropsiquiátricos. La experiencia del servicio de psiquiatría del INNN es amplia en la aplicación de TEC a pacientes con epilepsia, sin embargo, no existen reportes concretos sobre las indicaciones, características y eventualidades durante la aplicación de la TEC en esta población.

Hipótesis

I. Hipótesis de trabajo

El 60% de los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos mejoraran su funcionalidad Global sin incrementar los morbilidades por la Terapia electroconvulsiva.

II. Hipótesis estadística

Nula

Los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos No mejoraran su funcionalidad Global y tendrán más morbilidades asociadas a la Terapia electroconvulsiva.

Alterna

Los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos mejoraran parcialmente en menos del 60% su funcionalidad Global y tendrán más morbilidades asociadas a la Terapia electroconvulsiva.

Objetivos

Objetivo Principal

Describir las características clínicas de los pacientes con epilepsia que recibieron TEC

Objetivos secundarios

Describir las complicaciones e indicaciones del uso de TEC en pacientes con epilepsia y su repercusión en las crisis durante el tratamiento, así como en la hospitalización.

Justificación

Los resultados de la presente investigación aportarán información sobre la respuesta al uso de la terapia electroconvulsiva en pacientes epilépticos con comorbilidad neuropsiquiátrica. En el servicio de Hospitalización de psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en pacientes con epilepsia más comorbilidad psiquiátrica resistente al tratamiento con ISRS y antipsicóticos de cada una de las condiciones (depresión, psicosis, suicidio, catatonía) ha sido necesario la utilización de Terapia electroconvulsiva por la falta de respuesta bajo el consenso del grupo tratante de psiquiatras en el servicio de hospitalización; considerándose en todo momento que el beneficio era mayor que el riesgo al recibir un tratamiento donde es necesaria su utilización.

Material y Metodos

Diseño de Estudio

Es un estudio Descriptivo, Retrospectivo, serie de casos el cual se analizaron expedientes desde el año 2008 al 2017 todos tratados con TEC en el área de neuropsiquiatría del INNN

Criterios de Inclusion

- I. Edad: 18 a 65 años
- II. Diagnostico de Epilepsia
- III. Que hayan recibido TEC
- IV. Hospitalizados en el área de neuropsiquiatría de Enero del 2011 a Diciembre del 2017
- V. Paciente del INNN

Criterios de exclusion

- I. Pacientes sin epilepsia confirmada

Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Tipo Egreso	Motivo por el cual el paciente se egreso	Tipo de egreso que obtuvo el paciente de la unidad neuropsiquiatrica: Mejoría, Defunción, Traslado o máximo beneficio	Nominal	
Dx. inicial	Diagnostico con el cual ingresa el paciente	Diagnostico de inicio del paciente mencionado en la hoja de ingreso	Nominal	Diagnostico mencionado en la hoja de ingreso
Dx. Egreso	Diagnostico con el cual egresa el paciente	Diagnostico con el cual egresa mencionado en la hoja de egreso	Nominal	Diagnostico mencionado en la hoja de egreso
Edad inicio epilepsia	Edad cuando inicio con epilepsia el paciente	Edad en años cumplidos cuando el paciente debutó con epilepsia	Numérica	
CGI_I_I	Escala de gravedad con el que ingreso el paciente	Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresión); escala de gravedad del paciente con la que ingresa	Numérica	CGI
CGI_I_F	Escala de gravedad con el que egreso el paciente	Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresión); escala de gravedad del paciente con la que egresa	Numérica	CGI
Compli_TEC	Complicaciones durante TEC	Si se presentaron complicaciones durante el estimulo electrico	Nominal	

Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Nombre	Nombre del paciente	Nombre del paciente	Nominal	
Edad	Edad del paciente	Edad en años y meses	Numérica	
Sexo	Sexo del paciente	Masculino Femenino	Numérica	
Edocivil	Estado civil del paciente	soltero Casado Divorciado Viudo Unión Libre	Numérica	
DEIH	Días de estancia intra hospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria que estuvo en neuropsiquiatría	Numérica	
Año	Año en el cual se ingreso al hospital	Año en que se hospitalizo	Numérica	
Mes	Mes en el cual se ingreso al hospital	Mes en que se hospitalizo	Numérica	
Epilepsia	Tiene o no epilepsia el paciente	Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h	Nominal	ILAE
Motivo ingreso	Motivo de ingreso del paciente a hospitalización	Motivo por el cual el paciente se hospitalizo en neuropsiquiatría	Nominal	Motivo mencionado en la nota de ingreso
Lateralidaddefoco	Lugar donde inicia la crisis	Inicio de la actividad neuronal excesiva que provoca la epilepsia; Derecha o Izquierda	Numérica	ILAE
Tipo de crisis	Tipo de epilepsia del paciente	Focales, Generalizadas, Mioclonicas o Mixtas	Numérica	Hoja de recolección de datos clínicos

CrisisMes	Frecuencia de crisis	Numero de crisis que presenta el paciente al mes	Numérica	
Secundaria	A que es secundaria la crisis	A que se debe la epilepsia	Nominal	
CxEpilepsia	Cirugía de epilepsia	Si el paciente se le realizó o no cirugía de epilepsia	Numérica	
Depresión	Depresión en el paciente	Diagnostico de depresión según el DSM V: estado de ánimo deprimido, perdida de interes o placer por los menos dos semanas	Numérica	DSM 5
Conductasuicida	Conducta suicida en el paciente	Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo	Numérica	DSM 5
Agresividad	Agresividad en el paciente	Acción contundente dirigida a un objetivo, que puede ser verbal o física; acompaña al afecto de rabia, ira o de hostilidad	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock
Psicosis	Psicosis en el paciente	Presencia de uno más síntomas de psicosis según el DSM 5: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado y comportamiento	Numérica	DSM 5

		desorganizado o catatonico		
Tipodepsicosis	Tipo de psicosis que presentaba	Post ictal Inter ictal Delirium	Numérica	
Alucinaciones	Alucinaciones en el paciente	Percepción sensitiva falsa que se produce en ausencia de cualquier estímulo externo pertinente al sentido implicado	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock
Tipodealucinación	Tipo de alucinaciones que presentaba	Olfativa, visual, táctil, auditiva	Numérica	
Ansiedad	Ansiedad en el paciente	Sentimiento de aprensión causado por la anticipación de un peligro, que puede ser interno o externo	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock
OtroDxpsiquia	Otro diagnostico psiquiátrico	Si el paciente presenta otro tipo de diagnostico de la categoría del DSM 5	Nominal	DSM 5
Otracomorbilidad	Otra comorbilidad	Si presenta otra enfermedad según la clasificación de CIE 10	Nominal	CIE 10
Antidepresivos	Antidepresivo que toma el paciente	Diferentes tipos de antidepresivos ISRS, ISRN, ISRD, IRSN Triciclicos, IMAO	Nominal	
Benzodiacepinas	Benzodiacepina que toma el paciente	Tipo de benzodiacepina que toma el paciente Alprazolam, Lorazepam, Diazepam, clonazepam	Nominal	

Anti epilépticos	Tipo de anti epileptico que toma el paciente	Tipo de antiepileptico, bloqueador de canal de sodio, potenciador GABA, Bloqueador de canales de Calcio, inhibidor de la anhidrasa carbonica	Nominal	
Anti psicóticos	Anti psicotico que toma el paciente	Tipo de antipsicotico típico o atípico	Nominal	
TEC	Terapia electroconvulsiva	Si se le dio o no Terapia electroconvulsiva al paciente	Numérica	TEC Consentimiento Informado
Total_sesiones_Tec	Numero de sesiones de Terapia electroconvulsiva que se le dio al paciente	Número de sesiones que se le aplicaron al paciente según la mejoría medida con CGI	Numérica	TEC CGI

Análisis de estadístico:

Se calcularon medidas de resumen de las características clínicas y las indicaciones del uso de la TEC para las sesiones 1, 4, 6 y 9. Se describen los porcentajes en la escala CGI al inicio y al final de la TEC, los puntajes se compararon mediante la prueba de signo de Wilcoxon para diferencia de medianas. De 2008 a 2017 se realizó el registro de 33 pacientes con epilepsia sometidos a TEC para el tratamiento coadyuvante de la sintomatología neuropsiquiátrica en el INNN.

Resultados

Variables demográficas y Características clínicas

Es esta serie de casos de 33 pacientes con un total de 60.6% fueron mujeres, con una edad media de 33.7 ± 11.1 años, con edades de entre 18 y 52 años; el 81.8% eran solteros, 12.1% separados y 6.1% vivían en unión libre.

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron el trastorno depresivo mayor (TDM) 42.4% y psicosis 30.0%; , Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes fueron: psicosis 66.7%, depresión 54.5%, ideas delirantes 51.5%, alucinaciones 51.5%, agresividad 48.5%, conductas o ideación suicida 33.3% y ansiedad 24.2%.

Los motivos de ingreso más comunes fueron consecuencias del TDM 39.4%, psicosis 33.3% y agresividad e impulsividad 18.2%.

Respecto de las crisis epilépticas, la edad de inicio de la epilepsia fue entre los seis meses de vida y los 42 años, con un promedio de 15.4 ± 13.8 años. El 48.5% de las crisis eran generalizadas, el 45.5% focales y el 6.1% mixtas. El foco epiléptico era bilateral en el 54.5%, derecho en el 39.4%, izquierdo en el 3% y no determinado en el 3%. El 39.4% no tuvo crisis en el último mes, pero el 18.2% tuvo 5 crisis o más en el mismo período (Tabla 1).

Numero de Pacientes	33
Femenino/ Masculino	18/ 15
Edad (media, DesvSt, rango)	33.7, 11.1, 18 – 52
Estado civil	
Soltero	81.8%
Separado	12.1%
Unión Libre	6.1%
Diagnósticos	
TDM	42.4%
Psicosis	30.0%
Alteraciones psiquiátricas	
Psicosis	66.7%
Depresión	54.5%
Ideas Delirantes	51.5%
Alucinaciones	51.5%
Agresividad	48.5%
Conducta/ Ideación suicida	33.3%
Ansiedad	24.2%
Epilepsia	
Edad de inicio (media, DesvSt, rango)	15.4, 13.8, 4/12 – 42
Tipo de Crisis	
Generalizadas	48.5%
Focales	45.5%
Mixtas	6.1%
Foco Epiléptico	
Bilateral	54.5%
Derecho	39.4%
Izquierdo	3%

Tabla 1. Demográficas

TEC parámetros

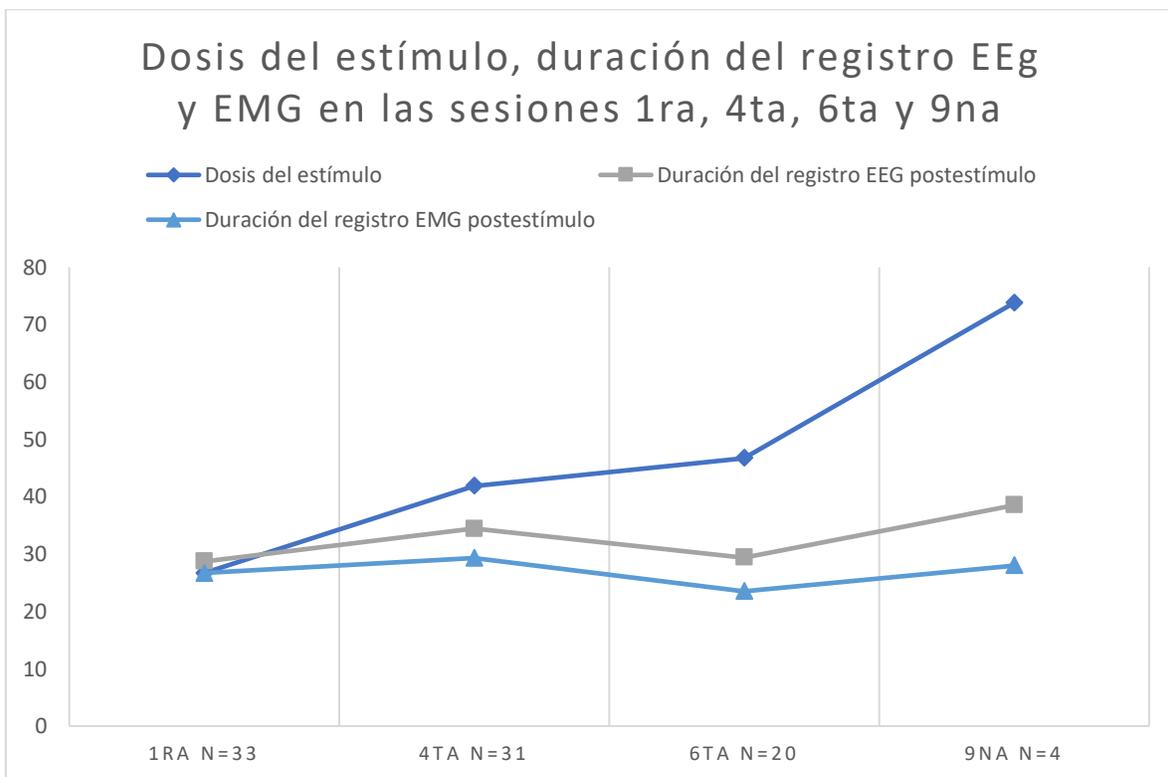
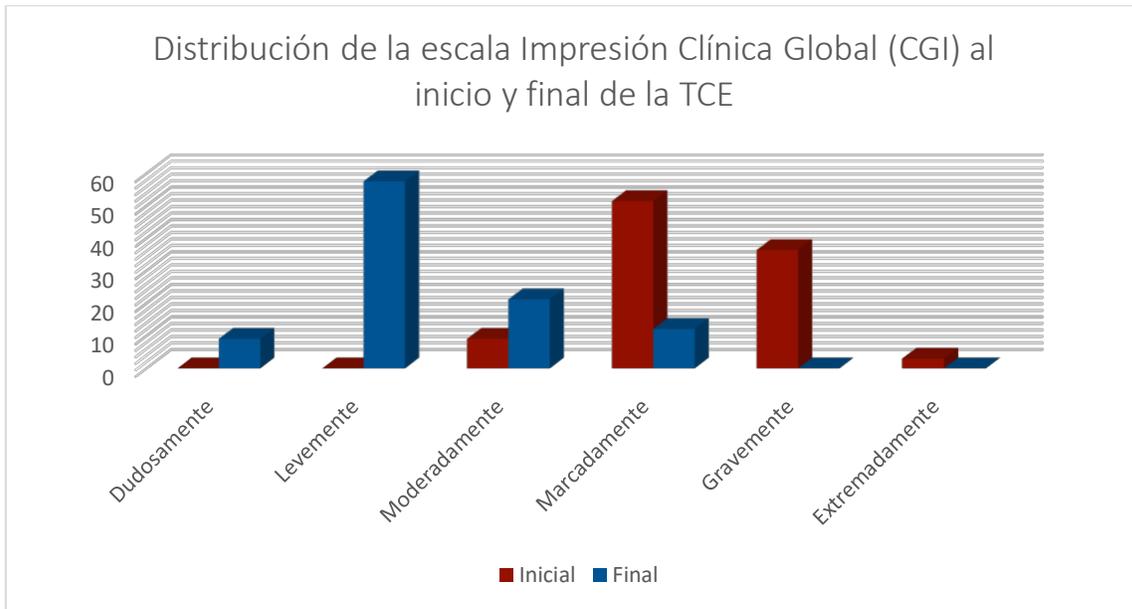
EL 94.6% de la muestra completó 4 sesiones de TEC, el 66.8% cumplió con al menos 6 sesiones.

La dosis promedio del estímulo pasaron de 131.7 mCoulombs (mC) en la primera sesión a 232.7 mC en la sesión 6, el equipo Thymatron System IV proporciona un estímulo de 0 a 100 Joules que corresponde de 0 a 504 mC; la duración del registro EEG postestímulo de 28.7ms a 29.4ms y la del EMG de 26.7ms a 23.5ms. El puntaje promedio del MMSE pasó de 19.8 a 20.0, la de tiopental de 187.9mg a 197.7mg, y la de succinilcolina de 55.8mg a 57.5mg, todas ellas de la primera a la sexta sesión (Tabla 2).

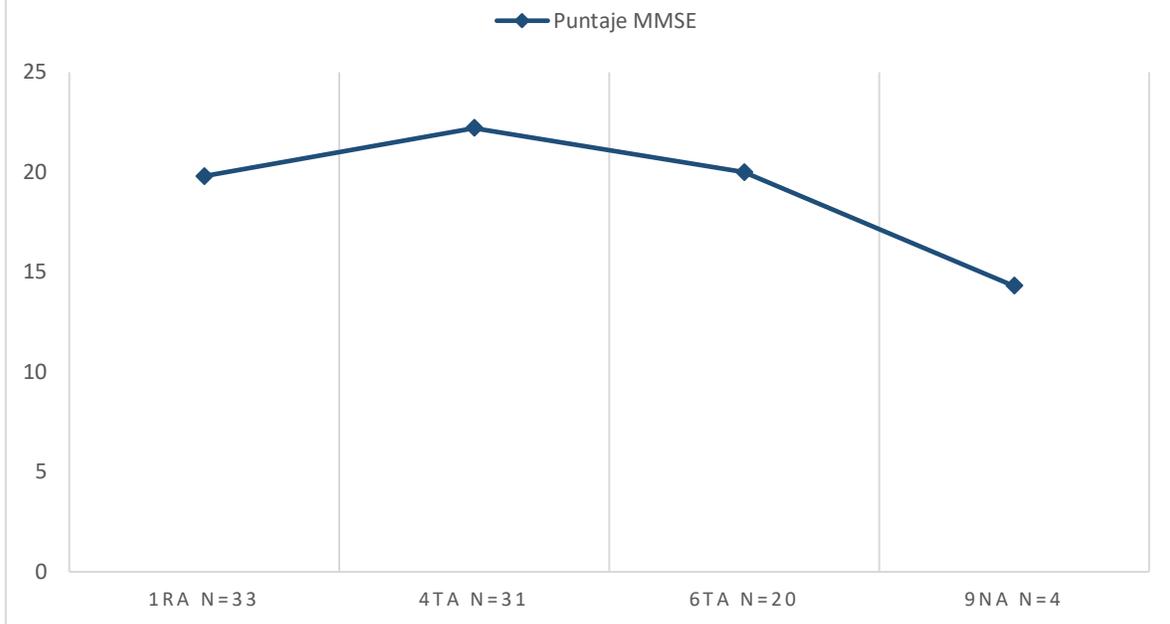
Tabla 2. Descripción de la dosis del estímulo, duración del registro, puntaje cognitivo, dosis de tiopental y succinilcolina en las sesiones 1ra, 4ta, 6ta y 9na.

	1era sesión n=33	4ta sesión n=31	6ta sesión n=20	9na sesión n=4
Dosis del estímulo	131.7±50.4	207.5±75.6	232.7±86.7	368.8±101.6
Duración del registro EEG postestímulo	28.7±15.1	34.4±20.5	29.4±14.2	38.5±9.6
Duración del registro EMG postestímulo	26.7±14.6	29.3±16.6	23.5±12.0	28.0±10.6
Puntaje MMSE	19.8±12.6	22.2±10.3	20.0±11.8	14.3±16.5
Dosis Tiopental	187.9±45.1	200.0±38.7	197.7±64.7	150.0±40.8
Dosis Succinilcolina	55.8±11.2	58.7±8.5	57.5±16.8	65.0±10.0

En relación la distribución escala Impresión Clínica Global (CGI) inicial y final, todos los pacientes mostraron disminución en al menos una categoría de severidad ($p < 0.001$)



Dosis del estímulo, duración del registro EEG y EMG en las sesiones 1ra, 4ta, 6ta y 9na



Discusión

Hasta este punto, nosotros creemos que es la segunda serie de casos sobre síntomas neuropsiquiátricos en epilepsia tratados con TEC, se utilizó la escala de gravedad de inicio del ingreso al área de hospitalización (CGI) basado en los síntomas para examinar los cambios del paciente que tuvo a lo largo de la TEC.

Primero a partir de la información demográfica, los síntomas neuropsiquiátricos fueron más frecuentes en el sexo femenino, así como el estado civil soltero, eso habla de la disfunción sistémica funcional de las relaciones sociales.

En segundo lugar, los trastornos del estado de ánimo y la psicosis fueron las condiciones clínicas más comorbidas en la epilepsia de echo fueron los principales motivos de ingreso a hospitalización así como el principal motivo para dar TEC, en tercer lugar y muy importante para desarrollar síntomas neuropsiquiátricos en epilepsia fueron con una diferencia de 15 años siendo la edad de inicio de epilepsia con un promedio de 15.4 años y la edad que se le dio la TEC con una media de 33.7 años.

Finalmente, en esta serie de casos todos los pacientes mostraron mejoría en los que respecta a los síntomas neuropsiquiátricos por epilepsia después de un ciclo de TEC. La evidencia sugiere que las manifestaciones neuropsiquiátricas por epilepsia es multifactorial, incluyendo también el uso de FAE's, existen cambios neuroquímicos y estructurales asociados con el trastorno convulsivo ya que parece haber vías fisiopatológicas comunes en la epilepsia y trastornos psiquiátricos. Varios estudios han demostrado aumento del volumen en hipocampo, amígdala, estriado lo que sugiere neuroplasticidad posterior a la TEC, así como aumento de varias hormonas (prolactina, tirotrópina, oxitocina, vasopresina y glucocorticoides). La TEC provoca cambios neuroplásticos en la sinapsis (sinaptogénesis), neuronas (neurogénesis), dendritas (dendrogénesis), vasculares (angiogénesis) así como células gliales (gliogénesis) apareciendo tan pronto como después de un solo estímulo.

Si las mejoras previamente informadas de la TEC con las manifestaciones neuropsiquiátricas consideramos necesario realizar más investigación en el tema, en este estudio la disminución de los síntomas neuropsiquiátricos podrían ser por los efectos que ocasiona la TEC en el sistema nervioso central previamente descrito. Se debe tener en cuenta que al ser una serie de casos retrospectiva, los criterios diagnósticos que se utilizaron fueron del DSM-IV y V, sin embargo nos enfocamos en las escalas de gravedad de inicio y término de la TEC respectivamente, debido a los cambios ya descritos que presentan los pacientes sometidos a TEC se necesitan más estudios en pacientes con epilepsia

y analizar las mejoras que podrían tener además de los síntomas neuropsiquiátricos y así disminuir el uso de FAE's.

Conclusiones

Consideramos que se podría recomendar el tratamiento de la TEC en pacientes con epilepsia y síntomas neuropsiquiátricos, ya que todos los pacientes se beneficiaron en la resolución de los síntomas afectivos y psicóticos además hubo aumento del puntaje en el mmse lo que significa mejoría en la cognición y sin presentar complicaciones de la epilepsia.

Referencias

1. Peterman, M.G. Therapy of epilepsy in children. *Am. J. Psychiat.*, **1936**, *92*, 1433 -1438.
2. Lee, P., Engel, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, **2005**, *46*(4), 470-472.
3. Vezzani, A. Innate immunity and inflammation in temporal lobe epilepsy: new emphasis on the role of complement activation. *Epilepsy Curr.*, **2008**, *8*(3), 75-77.
4. Vezzani, A., Granata, T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, **2005**, *46*(11), 1724- 1743.
5. Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., Baram, T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.*, **2011**, *7*(1), 31-40.
6. Sundstedt KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT* 2014;*30*:35-42
7. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol* 2014;*28*:99-105.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins;2009.
9. American Psychiatric Association. The practice of ECT: Recommendations for treatment, training and privileging. second. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2001.
10. Sackeim, HA.; Devanand, DP.; Nobler, MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom, F.; Kupfer, D., editors. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven; 1995. p. 1123-42.
11. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999;*15*:5–26. [PubMed: 10189616]
12. Sackeim, HA.; Devanand, DP.; Nobler, MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom, F.; Kupfer, D., editors. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven; 1995. p. 1123-42.
13. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;*8*:1–30.
14. Perera TD, Luber B, Nobler MS, et al. Seizure expression during electroconvulsive therapy: Relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology* 2004;*29*:318–25.
15. Perera T, Lisanby SH. Neurogenesis and depression. *J Psychiatr Pract* 2000;*6*:322–33. [PubMed: 15990493]
16. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, et al. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci* 1986;*462*:50–5.
17. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;*328*:839– 846. [PubMed: 8441428]
18. Fink, M. Convulsive therapy: Theory and practice. New York: Raven Press; 1979.
19. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, et al. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987;*144*:1449–55. [PubMed: 3314538]
20. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;*57*:425–34. [PubMed: 10807482]
21. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci* 2007;*27*:4894–4901. [PubMed: 17475797]
22. P. Nordanskog, U. Dahlstrand, M. R. Larsson, E.-M. Larsson, L. Knutsson, and A. Johanson, "Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study," *Journal of ECT*, vol. 26, no. 1, pp. 62–67, 2010.
23. S. H. Joshi, R. T. Espinoza, T. Pirnia et al., "Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression," *Biological Psychiatry*, 2015.
24. K. Nobuhara, G. Okugawa, T. Minami et al., "Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study," *Neuropsychobiology*, vol. 50, no. 1, pp. 48–53, 2004.

25. [11] K.Szabo,J.G.Hirsch,M.Krauseetal.,“DiffusionweightedMRI in the early phase after electroconvulsive therapy,” *Neurological Research*, vol. 29, no. 3, pp. 256–259, 2007
26. H. Lyden, R. T. Espinoza, T. Pirnia et al., “Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression,” *Translational Psychiatry*, vol. 4, article e380, 2014.
27. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;8:1–30.
28. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999;15:5–26. [PubMed: 10189616]
29. Prudic, J. Electroconvulsive therapy. In: Saddock, BJ.; Saddock, VA., editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. eighth. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
30. Abrams, R. *Electroconvulsive therapy*. third. New York: Oxford University Press; 2002.
26. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001;158:305–8. [PubMed: 11156816]
31. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;8:1–30.
32. Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *J ECT* 2014;30: 160-164.
33. Jansson L, Wennström M, Johanson A, Tingström A. Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33: 1119-1128.
34. Meduna L, Friedman E. The convulsive irritative therapy of the psychosis. *JAMA* 1939; 112: 501-9
35. Kalinowski L B, Kennedy F. Observations in electric shock therapy applied to problems of epilepsy. *J. Nerv Ment Dis* 1943; 98:56-67.
36. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48:2336–2344. [PubMed: 17662062]
37. Landolt H. Psychic disorders in epilepsy. *Clinical and electroencephalographic research*. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962; 87:446–452. [PubMed: 14461985]
38. Gatzonis SD, Stamboulis E, Siafakas, et al. Acute psychosis and EEG normalization after vagus nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:278–279. [PubMed: 10960292]
39. Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, Allan M, Allman C. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80:909–917. [PubMed: 3684404]
40. Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav*. 2007; 11:130–132. [PubMed: 17544331]
41. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003; 61:704–706. [PubMed: 12963770]
42. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3:69–86. [PubMed: 12479080]
43. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11:81–109. [PubMed: 20148751]
44. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4:953–964. [PubMed: 15853522]
45. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40:163–168.
46. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia*. 2009; 50:1933–1942. [PubMed: 19453718]
47. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997; 170:205–228. [PubMed: 9229027]
48. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008; 22:27–47. [PubMed: 18072813]
49. Andrew D. Krystal M.D., M.S. C. Edward Coffey, M.D. Neuropsychiatric Consideration in the Use of Electroconvulsive Therapy. *Journal of Neuropsychiatry*, vol. 9, no. 2, pp. 283-292, 1997

50. David A. Griesemer, MD; Charles H. Kellner, MD; Mark D. Beale, MD; and Georgette M. Smith, MSN. Electroconvulsive therapy for treatment of intractable seizures. Initial finding in two children. *Neurology* 1997; 49: 1389 – 1392
51. Alicia Mirás Veiga¹ David Conejo Moreno² Ana Isabel Gómez Menéndez³ Ignacio Muñoz Siscart⁴ Marta Del Olmo Fernández⁵ Esteban Gómez Sánc. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection–Related Epilepsy Syndrome. *Neuropediatrics* 2016
52. Lunde, Elliot K. Lee, Keith G. Rasmussen. Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy Mary E. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 355–359