



Capítulo 77/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

**MANIFESTACIONES
PSIQUIÁTRICAS Y TRATAMIENTO
DE LOS TRASTORNOS EPILÉPTICOS**

Trabajamos para su tranquilidad...

Manifestaciones psiquiátricas y tratamiento de los trastornos epilépticos

Daniel Weisholtz, MD
Shahram Khoshbin, MD

PUNTOS CLAVE

- La epilepsia se define como dos o más crisis no provocadas. La caracterización de las crisis y los síndromes epilépticos es crucial para determinar el tratamiento y el pronóstico.
- La epilepsia puede estar causada por daño cerebral adquirido o por predisposición genética.
- El estudio básico de un trastorno epiléptico incluye exploración física, electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM).
- Los pacientes con epilepsia están en riesgo de sufrir múltiples trastornos concomitantes psiquiátricos, como trastornos afectivos, psicosis, ansiedad y cambio de personalidad.
- La mayoría de las crisis epilépticas responden al tratamiento médico. Sin embargo, los pacientes con crisis resistentes son evaluados con vistas a la resección quirúrgica o estimulación del nervio vago (ENV).
- El tratamiento global aborda las necesidades psicosociales del paciente epiléptico.

Perspectiva general

La International League Against Epilepsy (ILAE) define operativamente la *epilepsia* como «trastorno caracterizado por crisis epilépticas repetidas (dos o más), no provocadas por ninguna causa identificada inmediatamente». Una *crisis epiléptica* es «una manifestación clínica que se supone que resulta de la descarga anómala y excesiva de un conjunto de neuronas en el encéfalo».¹

La epilepsia puede ser incapacitante no solo por los efectos físicos de las propias crisis, sino también debido a las secuelas psiquiátricas y neuropsicológicas asociadas de la enfermedad y sus estigmas sociales. El tratamiento tiene que abarcar todos estos dominios, y a menudo resulta complejo.

Epidemiología y factores de riesgo

La epilepsia es el trastorno neurológico más frecuente después del accidente cerebrovascular. Su incidencia oscila enormemente según el país, pero se estima en 40-70 por cada 100.000 años-persona en países desarrollados. La incidencia de epilepsia es elevada en la etapa de lactante, disminuye en la edad adulta, y aumenta de nuevo en la ancianidad.^{2,3}

La mayoría de las lesiones encefálicas estructurales aumentan el riesgo de crisis y epilepsia. Los factores de riesgo conocidos de epilepsia son traumatismo craneal, enfermedades cerebrovasculares, tumores

encefálicos, anomalías congénitas o genéticas, traumatismo al nacimiento, enfermedades infecciosas, consumo de alcohol/drogas y demencia.³⁴³

Fisiopatología

Mecanismo básico y genética

Las crisis epilépticas están causadas por la descarga anómala y repetida de las neuronas. Aunque múltiples causas pueden resultar en estas descargas, se cree que hay tres elementos clave contribuyentes: características de la membrana y canales iónicos neuronales, acción reducida del neurotransmisor inhibidor ácido γ -aminobutírico (GABA), y actividad aumentada de los circuitos excitadores a través del glutamato o de otros neurotransmisores excitadores.³² Se piensa que las crisis de ausencia implican una anomalía en los circuitos que discurren entre el tálamo y la corteza cerebral.³

Ciertos síndromes epilépticos, tanto focales como generalizados, siguen patrones de herencia mendeliana de un único gen. Desde 1995 los descubrimientos genéticos han relacionado las epilepsias idiopáticas con mutaciones en genes que codifican canales regulados por voltaje, canales iónicos regulados por ligando y receptores de neurotransmisores, así como genes implicados en la liberación de vesículas sinápticas y el desarrollo y la migración de las neuronas.⁴ Muchas otras epilepsias con predisposición genética siguen probablemente patrones de herencia complejos con múltiples genes, y aún no han surgido estrategias farmacológicas dirigidas a partir de esos hallazgos.

Clasificación de las crisis y las epilepsias

En 2010, la ILAE revisó su enfoque y terminología para clasificar las crisis y las epilepsias con el fin de incorporar los avances en el conocimiento sobre la etiología y la fisiopatología producidos desde las directrices anteriores de 1981.¹⁰ Las crisis se clasifican según su tipo de inicio (focal o generalizado) y sus manifestaciones clínicas asociadas. La epilepsia se clasifica de acuerdo con su etiología, si es conocida, y se reconocen síndromes electroclínicos específicos.

Clasificación de las crisis

La ILAE clasifica globalmente las crisis epilépticas en dos grupos ([cuadro 77-1](#)):¹⁰ crisis focales (parciales; aquellas que aparecen inicialmente en redes limitadas a un hemisferio cerebral) y generalizadas (las que involucran rápidamente a redes extendidas bilaterales). Una tercera categoría la forman las crisis que no pueden clasificarse en estos dos grupos.

Cuadro 77-1 Clasificación de las crisis

Crisis generalizadas

Tonicoclónicas

Ausencia

Típicas

Atípicas

Ausencia mioclónica

Ausencia con mioclonía de los párpados

Mioclónicas

Mioclónicas

Mioclónicas atónicas

Mioclónicas tónicas

Clónicas

Tónicas

Atónicas

Crisis focales

Sin alteración de la conciencia o el conocimiento de uno mismo y su entorno (simples)

Con alteración de la conciencia o el conocimiento de uno mismo y su entorno (complejas)

Desconocidas

Espasmos epilépticos

Clasificación de la epilepsia según su etiología y síndrome electroclínico

La epilepsia se clasifica según su etiología en genética, estructural/metabólica y desconocida. Las epilepsias genéticas son aquellas que se cree que están causadas por una anomalía genética conocida o supuesta. Incluyen las canalopatías (p. ej., mutaciones de *SCN1A*). Las causas estructurales/metabólicas de epilepsia son lesiones adquiridas, como tumores, accidentes cerebrovasculares, infecciones y traumatismos, y también malformaciones congénitas, algunas de las cuales pueden deberse a defectos genéticos conocidos (p. ej., esclerosis tuberosa).

Un *síndrome electroclínico* es un complejo de características clínicas específico y reconocible definido por la edad de comienzo, los tipos de crisis, las características del EEG y, en ocasiones, la etiología subyacente específica ([cuadro 77-2](#)). Los síndromes electroclínicos se diagnostican en una minoría de pacientes con epilepsia y son más frecuentes en las epilepsias pediátricas. Los síndromes más frecuentes son autolimitados y/o respondedores a fármacos: epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias de la infancia, epilepsia de ausencias juvenil y epilepsia benigna con puntas centrotemporales (EBPCT).

Cuadro 77-2 Clasificación de los síndromes epilépticos

Síndromes electroclínicos según la edad de inicio

Período neonatal

- Epilepsia neonatal familiar benigna (ENFB)
- Encefalopatía mioclónica precoz (EMP)
- Síndrome de Ohtahara

Lactante

- Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
- Síndrome de West

- Epilepsia mioclónica del lactante (EML)
- Epilepsia benigna del lactante
- Epilepsia del lactante familiar benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Infancia

- Crisis febriles plus (CF+)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis atónicas mioclónicas
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales (EBPCT)
- Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ELFNAD)
- Epilepsia occipital infantil de inicio tardío (tipo Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con patrón punta-onda continuo durante el sueño (POCS)
- Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
- Epilepsia de ausencias infantil (EAI)

Adolescencia-etapa adulta

- Epilepsia de ausencias juvenil (EAJ)
- Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)
- Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas exclusivamente
- Epilepsias mioclónicas progresivas (EMP)
- Epilepsia autosómica dominante con características auditivas (EADCA)
- Otras epilepsias del lóbulo frontal temporal

Relación menos específica con la edad

- Epilepsia focal familiar con focos variables (de la infancia a la etapa adulta)
- Epilepsias reflejas

Constelaciones distintivas

- Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo
- Síndrome de Rasmussen

- Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
- Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia

Epilepsias atribuidas y organizadas por causas estructurales-metabólicas

- Malformaciones del desarrollo cortical (p. ej., hemimegaencefalia, heterotopias)
- Síndromes neurocutáneos (p. ej., complejo de esclerosis tuberosa, Sturge-Weber)
- Tumor
- Infección
- Traumatismo
- Problemas perinatales
- Accidente cerebrovascular

Adaptado de Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51(4):676–685, 2010. Wiley Periodicals, Inc. © 2010 International League Against Epilepsy.

Manifestación clínica de las crisis epilépticas

Crisis generalizadas

Aunque hay múltiples tipos diferentes de crisis generalizadas, las crisis se clasifican habitualmente en tres grupos principales: crisis motoras mayores, crisis de ausencia y crisis motoras menores.

Las *crisis tonicoclónicas generalizadas (TCG)*, denominadas también crisis de «gran mal», convulsivas generalizadas o crisis motoras mayores, son el tipo más frecuente de crisis generalizada; también se producen cuando una crisis focal pasa a ser secundariamente generalizada. En una crisis TCG pura, el primer componente es la pérdida de conciencia. Esta se sigue de la fase tónica, caracterizada por contracción de los músculos esqueléticos, extensión de la musculatura axial, desviación hacia arriba de los ojos y parálisis de los músculos respiratorios debido a la contracción toracoabdominal. Una vez finalizada la fase tónica, el paciente pasa a la fase clónica, caracterizada por sacudidas rítmicas de gran amplitud y baja frecuencia que duran típicamente menos de 1 min. Cuando termina la crisis, el paciente suele estar consciente pero confuso. Si después de 5 min el paciente no se despierta o tiene otra crisis, hay que considerar el diagnóstico de *estado epiléptico*. Una vez que el paciente recupera la conciencia después de una crisis TCG, pasa al período postictal, en el que típicamente se queda dormido hasta varias horas y se despierta con cefalea.

Las *crisis de ausencia («pequeño mal»)* son otro tipo de crisis generalizadas. Las crisis de ausencia se producen principalmente en la infancia y son menos frecuentes después de la pubertad. Se caracterizan por la detención o suspensión de la conciencia durante 5-10 s. Es posible que los progenitores no adviertan las típicas crisis breves en un niño por lo demás sano, pero los profesores describirán que el niño se queda mirando al vacío durante ratos breves a lo largo del día. Sin tratamiento, las crisis de ausencia pueden aparecer hasta 70-100 veces al día, y esas desconexiones tan frecuentes alteran gravemente el rendimiento académico del niño. En ocasiones las crisis de ausencia se confunden con inatención, lo que conduce a dudas sobre un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Sin embargo, por lo general el médico es capaz de confirmar el diagnóstico pidiendo al niño que hiperventile, ya que esta maniobra precipitará típicamente una crisis. Otros signos son parpadeos rítmicos (con una velocidad de tres

parpadeos por segundo) y conductas motoras rudimentarias, llamadas *automatismos*, que también aparecen en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) del adulto. Las crisis de ausencia son el tipo de crisis más fácil de diagnosticar gracias a la anomalía patognomónica del EEG: un patrón de punta-onda a 3 Hz que a menudo se provoca o acentúa cuando el niño hiperventila. Por otra parte, los niños con TDAH tienden a presentar mayores dificultades para no distraerse y terminar los deberes, y los episodios de inatención típicamente no interrumpen el juego ni se asocian con tics o automatismos.

Las *crisis motoras menores* consisten con más frecuencia en crisis mioclónicas y atónicas. Aunque suelen producirse en la infancia, también pueden sufrirlas los adultos. Las *crisis mioclónicas* se caracterizan por contracciones musculares súbitas y breves que aparecen de forma individual o repetidamente. Hay que diferenciarlas de la mioclonía no epiléptica. A diferencia de las crisis mioclónicas, las *crisis atónicas* se caracterizan por la pérdida de tono muscular.

Crisis focales (parciales)

Las crisis focales se conceptualizan como de inicio en redes definidas limitadas a un hemisferio, y a menudo se asocian con lesiones encefálicas. Curiosamente, las crisis focales también pueden ser el resultado de mutaciones de genes únicos. Las crisis con inicio focal a menudo se propagan más allá de la zona de inicio de la crisis, y los síntomas específicos reflejan la especialización funcional de los tejidos cerebrales afectados. Por este motivo, una anamnesis cuidadosa y la observación de una crisis aportan claves importantes sobre la zona de inicio de la crisis, así como del patrón de propagación. Muchas crisis focales se mantienen subclínicas, detectables solo con registros electrofisiológicos, porque no afectan a áreas de la corteza que producen manifestaciones observables para otros o reconocidas por el paciente. Sin embargo, las pruebas ponen de manifiesto déficits sutiles específicos.¹¹ Una crisis focal puede extenderse hasta afectar a ambos hemisferios y culminar en una crisis TCG, proceso denominado generalización secundaria. Las crisis focales suelen clasificarse como simples o complejas, dependiendo de si se afecta o no la conciencia, aunque estos términos no son los preferidos en el informe de clasificación de 2010 de la ILAE, que recomienda el uso del término «discognitivo» para hacer referencia a las crisis que afectan a la conciencia o a otros dominios cognitivos. Los pacientes con epilepsia cuyas crisis comienzan focalmente en una región constante del encéfalo pueden curarse si es posible identificar la zona de inicio de las crisis y resear quirúrgicamente el tejido epileptógeno.

Crisis focales motoras

En las crisis focales motoras la conciencia se mantiene porque la actividad epiléptica permanece localizada en la corteza motora. Como buena parte de la corteza motora está dedicada al control de la cara y las manos, las crisis focales motoras afectan con más frecuencia estas partes del cuerpo. Los movimientos pueden extenderse por el organismo, habitualmente comienzan en las manos y después afectan a otras áreas, como la cara y la mitad superior del cuerpo. Esto se conoce como «marcha jacksoniana», por John Hughlings Jackson, que describió este fenómeno en los años sesenta del siglo XIX. Casi nunca hay movimientos de las caderas o el tronco. También pueden producirse crisis motoras cuando la lesión (especialmente un tumor) afecta a porciones del lóbulo frontal anteriores a la corteza motora. Girar la cabeza y los ojos al lado contrario del foco es una crisis aversiva. En lo que a veces se denomina «crisis de esgrima», el brazo ipsolateral al foco se flexiona mientras que el contralateral se extiende.

Crisis experienciales, auras epilépticas y alucinaciones ictales

Las crisis focales incluyen también un gran subgrupo de crisis sensitivas que se originan típicamente en la neocorteza occipital, temporal o parietal, y la localización puede deducirse por la naturaleza de la experiencia sensitiva. Estas crisis a menudo reciben el nombre de auras epilépticas porque es posible que

los pacientes reconozcan estos síntomas como marcas del inicio de una crisis. Cuando un aura se reconoce como predictiva con fiabilidad de la progresión a un tipo de crisis más grave permite al paciente adoptar medidas protectoras, como, por ejemplo, tumbarse en el suelo y/o tomar loracepam sublingual para poner fin a la crisis. Las crisis sensitivas que no progresan pueden ser difíciles de diagnosticar. La *crisis vertiginosa*, originada en el lóbulo temporal, es probablemente el tipo más frecuente de crisis sensitiva; como el mareo tiene un diagnóstico diferencial tan amplio, la evaluación de estas crisis llega a ser muy compleja. Las *crisis somatosensitivas* suelen describirse como cosquilleo (parestias) o una sensación de calor o agua que corre por el área afectada; esta sensación en ocasiones se extiende rápidamente de una parte del cuerpo a otra. Rara vez, un paciente referirá dolor o quemazón. Las crisis somatosensitivas pueden imitar migrañas o ataques isquémicos transitorios de la arteria cerebral media. No obstante, con una evaluación cuidadosa de la anamnesis del paciente suele ser posible diferenciar clínicamente los tres trastornos.

Las *crisis auditivas* están producidas por descargas en las circunvoluciones temporales transversas (de Heschl) y la circunvolución temporal superior. Los pacientes refieren acúfenos típicamente en forma de silbidos, zumbidos o bramidos. Las *crisis visuales*, producidas por descargas en un foco occipital, adoptan la forma de luces intermitentes o colores destellantes (habitualmente rojo o blanco) o una esfera de luz de color brillante, y son diferentes del patrón en «zigzag» de luz o escotomas centelleantes que a veces refieren los pacientes con migrañas.

Las crisis focales de estructuras temporolímbicas (amígdala, hipocampo, circunvolución parahipocámpica, etc.) pueden producir alucinaciones olfativas o gustativas (típicamente un olor desagradable como goma quemada o un sabor metálico), experiencias emocionales (miedo o ansiedad) o sensaciones viscerales (p. ej., sensación de algo que asciende en el epigastrio). Otros síntomas cognitivos incluyen la sensación de familiaridad conocida como *déjà vu* («ya visto») y, con más frecuencia, la sensación de ausencia de familiaridad denominada *jamaís vu* («nunca visto»). Es posible que los pacientes no refieran estos síntomas a menos que se pregunte por ellos, pero, cuando están presentes como parte de un aura epiléptica, respaldan fuertemente un inicio temporal mesial.

Los síntomas afectivos, o *emociones ictales*, son una característica relativamente frecuente de las crisis del lóbulo temporal mesial. En algunos casos, los pacientes con síntomas afectivos no se dan cuenta de que están sufriendo una crisis epiléptica. Como el miedo y la ansiedad son los síntomas afectivos descritos con más frecuencia en la ELT, siempre es importante considerar esta posibilidad cuando se diagnostica un trastorno de angustia. A diferencia de la mayoría de los demás tipos de experiencias emocionales, los cambios del estado de ánimo ictales comienzan y terminan bruscamente. También puede haber sentimientos ictales agradables, pero son excepcionales. Algunas mujeres sienten orgasmos; el homólogo en los hombres suele ser una sensación desagradable en el pene. Aunque las reacciones de furia y agresión se asocian en ocasiones con la ELT, estos comportamientos son absolutamente excepcionales.

En ocasiones se describen alucinaciones visuales, auditivas o somáticas complejas que recuerdan las referidas por pacientes con psicosis. Por ejemplo, un paciente señala la sensación de insectos moviéndose por debajo de la piel, parestesia frecuente denominada *formicación*. El fenómeno visual podría describirse no como simples destellos de luces, sino auténticas alucinaciones (p. ej., detonación de una bomba o imágenes de «fuegos artificiales»). La palinopsia ictal, una experiencia en la cual la imagen persiste o reaparece una vez que ha desaparecido el estímulo, puede observarse en crisis que afectan a las regiones cerebrales posteriores. La autoscopia, percepción en la que el paciente ve una imagen de sí mismo, es posible en las crisis de la unión occipitotemporal. También se describen percepciones de que los objetos se están haciendo más grandes (macropsia) o más pequeños (micropsia). El escritor y matemático

británico Lewis Carroll tenía ELT, y algunos párrafos de su *Alicia en el País de las Maravillas* recuerdan a los fenómenos experimentados por los pacientes con ELT (p. ej., cosas que encogen y crecen, y atravesar los espejos). Cuando las alucinaciones son complejas, la crisis tiene por lo general una localización amplia en la que está implicada la corteza de asociación, y, si hay relevancia emocional unida a ellas, la afectación límbica es casi segura. Debido a la elevada prevalencia de ELT medial y la conectividad estrecha entre estructuras límbicas temporales mesiales y las cortezas de asociación, el inicio temporal mesial es probable en muchos de los pacientes con alucinaciones ictales complejas.

Estado postictal

Después de una crisis epiléptica, puede haber deterioro neurológico de grado variable, cuya naturaleza y duración dependerán del tipo y la duración de la crisis, la cuantía del encéfalo involucrado en la misma y la función neurológica basal del paciente.

Típicamente, no hay deterioro postictal tras una crisis de ausencia, a pesar de la región de corteza aparentemente tan grande que está implicada. Del mismo modo, tampoco existe un deterioro postictal apreciable después de muchas crisis parciales simples. A pesar de todo, el estado postictal suele estar caracterizado por cierto grado de disfunción de las regiones encefálicas afectadas. En el EEG esto se manifiesta por atenuación regional y/o ondas lentas sobre el lóbulo o el hemisferio en cuestión.¹⁴ Esta disfunción tiende a resolverse gradualmente a lo largo de los siguientes minutos u horas después del fin de la crisis. Tras una crisis motora focal, puede haber paresia de la extremidad implicada, fenómeno conocido como parálisis de Todd. En un fenómeno análogo, las crisis sensitivas pueden seguirse del déficit sensitivo correspondiente.

Después de una crisis TCG, el paciente está típicamente letárgico, confuso, desorientado y en ocasiones resulta difícil despertarle durante un tiempo breve. El paciente recuperará gradualmente la conciencia de sí mismo y lo que le rodea, pero puede permanecer amnésico durante parte del período postictal. En ocasiones, el paciente se queda dormido después de una crisis convulsiva y se despierta totalmente recuperado. No obstante, hay que vigilar a los pacientes durante el período postictal para asegurar la recuperación de las constantes vitales normales y el retorno gradual al estado basal, ya que las anomalías persistentes pueden indicar actividad comicial subclínica mantenida.

La agitación postictal no es infrecuente, y típicamente se observa durante el período de confusión y desorientación. El comportamiento agresivo no suele tener objetivo. Por ejemplo, un paciente da puñetazos al aire o golpea a la gente que intenta sujetarle, pero es improbable que un ataque dirigido sea secundario a una crisis epiléptica. Es característico que la agresión postictal pueda contenerse interaccionando con calma con el paciente y reorientándolo. Hay que evitar las sujeciones de muñecas o tobillos a menos que sean absolutamente necesarias por el potencial de lesiones si se produce otra convulsión, pero las barreras acolchadas resultan útiles para impedir que los pacientes se levanten de la cama. Rara vez se emplea haloperidol en dosis bajas con el fin de controlar un comportamiento extremadamente violento o agitación.¹⁵ En ocasiones, se aprecia confusión postictal y, ocasionalmente, agresividad tras crisis focales del lóbulo temporal, y es frecuente el vagabundeo postictal.¹⁴

Aunque la mayoría de los pacientes parecen volver a su estado basal pocas horas después de una crisis, a menudo refieren cefalea, cansancio, anergia, disforia y ausencia de claridad mental durante 1-2 días tras la crisis. En ocasiones, aparecen episodios postictales depresivos, maníacos y psicóticos (v. «Alteraciones psiquiátricas en la epilepsia»).

Algunas epilepsias y síndromes epilépticos

Epilepsia del lóbulo temporal mesial

La ELT mesial, a menudo denominada simplemente ELT, es la forma más frecuente de epilepsia focal en adultos. Las crisis nacen habitualmente en la región temporal mesial: por ejemplo, en el hipocampo, la circunvolución parahipocámpica o la amígdala. Esas crisis pueden comenzar con un aura caracterizada por alucinaciones olfativas o gustativas, experiencias cognitivas (como *déjà vu* o *jamais vu*), emociones (miedo o ansiedad) o sensaciones viscerales (descritas en ocasiones como náuseas o «mariposas»). Las auras en ocasiones se producen de forma aislada, pero a menudo progresan hasta la pérdida de conciencia, momento en el cual se califican de «complejas» o «discognitivas». Con frecuencia se observa la conducta de quedarse mirando fijamente, similar a la epilepsia de ausencias. Sin embargo, a diferencia de las crisis de ausencia, que solo duran unos 6 s, los episodios de mirada fija de las crisis parciales complejas duran típicamente de 1 a 3 min, el tiempo suficiente para ser detectados fácilmente, especialmente si el paciente está interactuando con alguien en el momento de la crisis.

A menudo se observan automatismos durante esta parte de la crisis, y pueden adoptar la forma de movimientos vegetativos simples o acciones complejas, como desvestirse. Los automatismos más frecuentes son movimientos orales y bucales (p. ej., fruncir los labios, chupar, masticar) y las conductas de rascado que se observan en ocasiones en personas con demencia. En algunos casos esas personas se rasan la piel hasta el punto de macerarla. A veces se provoca un comportamiento agitado o agresivo al contener al paciente durante los automatismos.

Con frecuencia se identifica esclerosis del hipocampo en la RM de alta resolución, en la cual el hipocampo esclerótico puede parecer atrófico, con pérdida de la arquitectura normal. Las imágenes de FLAIR o ponderadas en T2 muestran en ocasiones hiperintensidad del hipocampo también. La tomografía por emisión de positrones (PET) revela una menor captación de la glucosa radioactiva en el lado patológico. Los pacientes afectados a menudo son resistentes al tratamiento médico, pero pueden tratarse eficazmente con resección quirúrgica.

Epilepsia generalizada idiopática/genética

Varios síndromes específicos de etiología genética conocida o supuesta se caracterizan fundamentalmente por crisis generalizadas (ausencia, mioclónicas o tonicoclónicas). La mayoría de estos pacientes tienen un patrón característico en el EEG (descargas de punta-onda generalizadas) y un desarrollo neurológico normal por lo demás. La epilepsia de ausencias en la infancia es frecuente: representa el 8-15% de las epilepsias infantiles; se producen crisis de ausencia breves, en ocasiones con altísima frecuencia (hasta cientos al día), y comienzan entre los 4 y los 10 años. Muestran una descarga de punta-onda a 3 Hz característica en el EEG. Por lo general, se controlan bien con fármacos. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, llegan a estar sin crisis, y muchos ya no requieren medicación cuando alcanzan la edad adulta. Por otra parte, la epilepsia de ausencias juvenil comienza después de la pubertad. Las ausencias no son tan frecuentes, las crisis TCG se producen con más frecuencia, y los pacientes requieren típicamente tratamiento de por vida. También es bastante frecuente la epilepsia mioclónica juvenil en la cual predominan las crisis mioclónicas y las TCG. Al igual que la epilepsia de ausencias juvenil, este síndrome también precisa tratamiento de por vida.

Estado epiléptico

El estado epiléptico se define habitualmente como actividad comicial continua, o dos o más crisis sin recuperación completa de la conciencia durante más de 5 min. La tasa de mortalidad del estado epiléptico es muy alta y, como tal, debería considerarse una auténtica urgencia. Hay que hacer hincapié en el ABC (vías respiratorias, respiración y circulación) del tratamiento urgente. El tratamiento urgente consiste en

la administración de loracepam intravenoso (i.v.) seguido de una dosis de carga de un fármaco antiepiléptico (FAE) de mantenimiento disponible en una formulación i.v. ([cuadro 77-3](#)). Si las crisis no ceden, hay que añadir un segundo compuesto y poner en marcha la preparación para intubación y administración posterior de anestesia general. En todos los casos, hay que consultar con neurología. Debe plantearse un EEG continuo en todos los pacientes que no recuperen la conciencia normal tras el tratamiento del estado epiléptico debido a la elevada probabilidad de crisis no convulsivas mantenidas una vez que los movimientos convulsivos han finalizado.

Cuadro 77-3 Protocolo de muestra para el tratamiento global del estado epiléptico convulsivo generalizado

Inmediato

- Siga el ABC
- Establezca una vía i.v.
- Obtenga un ECG y controle las constantes vitales (FC, PA, oximetría de pulso)
- Extraiga una muestra de sangre venosa para medir glucosa, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), panel de tóxicos y niveles de fármacos antiepilépticos
- Administre una solución salina normal, glucosa, tiamina (no en el protocolo del Brigham & Women's Hospital)

A los 5 min

- Administre loracepam, 2 mg (puede repetirse hasta 0,1 mg/kg), con una velocidad de 2 mg/min

A los 10 min

- Administre levetiracetam, 1.000 mg, O
- Fosfenitoína, 20 equivalentes de fenitoína (EF)/kg (o fenitoína, 20 mg/kg). Si no hay efecto, 10 EF/kg adicionales, O
- Ácido valproico, 20-30 mg/kg, O
- Lacosamida, 300 mg, O
- Fenobarbital, 15-20 mg/kg

A los 50 min (si continúan las crisis o las constantes vitales son inestables)

- Intubación, traslado a la UCI
- Comience con la anestesia general con
- Propofol, 1-2 mg/kg en bolo, después, 2-10 mg/kg/h, O
- Midazolam, 0,2 mg/kg en bolo, después, 0,1-0,5 mg/kg/h, O
- Pentobarbital, 5-10 mg/kg en bolo, después, 0,5-3 mg/kg/h

Si el paciente no vuelve a su estado mental basal después de que finalicen las convulsiones, se inicia el control con EEG en cuanto sea posible para evaluar un posible estado epiléptico no convulsivo.

El *estado epiléptico no convulsivo (EENC)*, definido como 5 min o más de actividad comicial con síntomas clínicos no convulsivos, como alteración de las funciones mentales o el comportamiento, ha logrado un interés creciente como entidad clínica importante gracias a la disponibilidad cada vez más extendida del control continuo con EEG en los hospitales. Las manifestaciones clínicas del estado epiléptico son tan variadas como las crisis breves, y van desde coma hasta confusión leve y letargo. Muy rara vez predominan los síntomas psiquiátricos, como alucinaciones persistentes o psicosis patente. Aunque quizás no haya actividad comicial clínica obvia, el EEG muestra crisis electrográficas mantenidas o intermitentes, focales o generalizadas. Debido al fenotipo tan variable y en ocasiones inespecífico del EENC, a menudo es necesario el EEG para identificar o descartar crisis epilépticas como causa de la alteración del estado mental en pacientes que se presentan con coma, síndrome confusional o catatonía, especialmente si hay antecedentes de epilepsia o factores de riesgo de crisis. Cuando un EENC focal causa alteración de la conciencia, esto suele recibir el nombre de *estado epiléptico parcial complejo* y habitualmente supone actividad ictal de los lóbulos frontales o temporales. Puede haber un estado mental fluctuante, con comportamientos extraños, automatismos y confusión. Los pacientes con *estado epiléptico de ausencias (EEA)* muestran típicamente alteración de la conciencia con lentitud cognitiva, falta de persistencia o perseverancia verbal y motora, pero con la capacidad mantenida de responder a órdenes simples, retirada ante el dolor, comer, beber y caminar.¹⁶ El paciente puede mostrar torpeza, comportamientos automáticos y menor espontaneidad. La amnesia de los episodios es variable. El EEG muestra descargas de punta-onda a 2-4 Hz o polipunta-onda. Es posible provocar un EEA administrando fármacos como la carbamacepina, conocidos por provocar crisis de ausencia en pacientes con síndromes de epilepsia generalizada. También se observa rara vez *de novo* en casos de abstinencia de benzodiazepinas.¹⁶

La *epilepsia parcial continua* es un trastorno epiléptico caracterizado por contracciones musculares rítmicas continuas de una parte del cuerpo debido a actividad comicial focal que afecta principalmente a la corteza motora, y representa un tipo de *estado epiléptico parcial simple* porque no hay alteración de la conciencia. Debido a la escasa extensión espacial de la actividad comicial, es posible que el EEG del cuero cabelludo no detecte la crisis, y el trastorno no debe confundirse con un fenómeno no epiléptico.

Evaluación del paciente con crisis

Anamnesis

La anamnesis del paciente y los testigos sigue siendo el aspecto más importante de la evaluación. Si hay testigos de la crisis, hay que obtener una descripción detallada a través de ellos. El médico tiene que preguntar minuciosamente al paciente sobre su estado de conciencia en el momento de la crisis. Los pacientes siempre pierden el conocimiento en las crisis TCG. Sin embargo, un aura previa a la pérdida de conciencia podría indicar un inicio focal, y la naturaleza del aura aporta pistas sobre su localización (v. apartado «Crisis focales [parciales]»).

Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas deben incluir la búsqueda de trastornos metabólicos, como hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipoglucemia, así como abstinencia de alcohol y otras drogas. Si se sospecha una etiología infecciosa, el estudio tiene que incluir hemocultivos y punción lumbar. Hay que registrar meticulosamente los fármacos del paciente y observar cambios recientes; muchos medicamentos (incluidos algunos antidepresivos y antibióticos) reducen el umbral epiléptico y es posible que provoquen crisis en pacientes susceptibles. Los pacientes con epilepsia son especialmente sensibles a esos

desencadenantes. Las crisis también se producen en ocasiones cuando un paciente se salta dosis de sus FAE o cuando los niveles de FAE están reducidos debido a la interacción con otro fármaco que ha sido añadido o retirado.

Electroencefalograma

Hay que realizar un EEG a todos los pacientes con crisis de comienzo reciente o sospecha de trastorno epiléptico. La sensibilidad de un solo EEG es relativamente baja (30-50%) para detectar anomalías epileptiformes, pero el rendimiento aumentará (hasta el 80-90%) obteniendo múltiples EEG, con un EEG ambulatorio de 24 h, o mediante el EEG con privación de sueño.^{12,20} La hiperventilación y estimulación fótica (luces destellantes) durante el EEG podría aumentar aún más el rendimiento del EEG en algunas circunstancias.

Neuroimagen

Las pruebas de imagen cerebrales son crucialmente importantes después de la primera crisis, ya que la crisis podría ser el síntoma inicial de un tumor encefálico, un accidente cerebrovascular, un absceso u otras lesiones tratables. La resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección en pacientes con crisis. Además de las anomalías estructurales obvias, la RM revela en ocasiones lesiones más sutiles (como esclerosis del hipocampo), observadas con frecuencia en pacientes con ELT.²¹ La tomografía computarizada (TC) tiene una misión más reducida en pacientes con sospecha de traumatismo, hemorragia intracraneal, aumento de la presión intracraneal y otras causas catastróficas similares debido a su gran sensibilidad en la hemorragia aguda y fracturas craneales y lo sencillo que suele ser realizarla en casos agudos, pero una TC normal no elimina la necesidad de la RM, ya que esta última pone de manifiesto muchas lesiones epileptógenas sutiles que son indetectables en la TC.

Debido a las dificultades para localizar con precisión las crisis focales, se usan muchas otras modalidades de imagen destinadas a complementar el EEG y la RM en pacientes sometidos a evaluación para cirugía de la epilepsia. Estas incluyen PET,²² tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)²³ y magnetoencefalografía.²⁴

Diagnóstico diferencial

Crisis no epilépticas psicógenas

Las crisis no epilépticas psicógenas (CNEP, también conocidas como «seudocrisis») representan un subgrupo grande y complejo de los pacientes evaluados por un trastorno epiléptico. Podrían sumar hasta el 30% de los pacientes con crisis resistentes a los fármacos anticrisis clásicos.²⁵ Con más frecuencia, estas crisis son una forma de trastorno conversivo en el cual no hay aparentemente una producción consciente ni ganancia secundaria que explique la aparición de esos episodios. Los pacientes con CNEP tienen con frecuencia antecedentes de traumas psicológicos sexuales o de otro tipo,^{26,27} y son mujeres con mucha más frecuencia.²⁸

Aunque los factores de riesgo previos y las descripciones de las crisis (como sacudidas de la pelvis)²⁹ son útiles para suscitar la sospecha de CNEP, el diagnóstico definitivo suele precisar el uso del control con vídeo-EEG que capture un episodio típico. El diagnóstico de CNEP se establece al recoger un episodio de alteración de la conciencia sin patrón ictal en el EEG y un ritmo de fondo de vigilia preservado. Las crisis hipercinéticas del lóbulo frontal pueden imitar crisis psicógenas,³⁰ y en ocasiones producen una semiología clínica espectacular y abigarrada sin estado postictal o muy leve, y a veces se acompañan de patrones ictales sutiles en el EEG que a menudo quedan empañados por artefactos musculares. Esto conduce a

dificultades notables para llegar al diagnóstico correcto en una pequeña proporción de los pacientes, incluso cuando se capturan los episodios en vídeo-EEG. Además, las crisis parciales simples dependen en ocasiones de una región de corteza tan pequeña que son indetectables en el EEG del cuero cabelludo, y no deben confundirse con CNEP simplemente porque el EEG es normal durante un episodio. Se recomienda una comunicación fluida entre el psiquiatra y el epileptólogo cuando el diagnóstico sea dudoso. A pesar de la creencia dominante, el número de pacientes con CNEP y crisis epilépticas a la vez es bajo,³¹ pero hay que recordar que, una vez diagnosticado el cuadro como CNEP, no es posible descartar completamente una epilepsia concomitante a menos que todos los tipos de crisis del paciente hayan sido caracterizados en vídeo-EEG.

La simple comunicación del diagnóstico de CNEP de forma empática puede conducir a la remisión de las crisis en una proporción significativa de los pacientes, pero la tasa de recaídas es alta y suele ser necesario un tratamiento adicional. Hay trastornos psiquiátricos concomitantes en el 95% de los pacientes con CNEP, que deben ser abordados y tratados correctamente. Se ha demostrado que la psicoterapia individual logra la reducción de las crisis en múltiples estudios, pero hasta la fecha no hay estudios controlados y aleatorizados multicéntricos con buena potencia que dirijan el tratamiento, ni consenso sobre los tipos de terapia más eficaces.³¹ A menudo se recomienda la terapia cognitivo-conductual. Más del 70% de los pacientes siguen teniendo crisis crónicamente.^{26,32}

Otros trastornos parecidos a las crisis epilépticas

Varios trastornos paroxísticos pueden imitar crisis epilépticas. El síncope induce una hipoxia cerebral transitoria y en ocasiones produce comportamientos similares a los comiciales, como sacudidas mioclónicas, giros de la cabeza y automatismos en más del 10% de los pacientes.^{33,34} Los ataques sincopales se asocian con más frecuencia con sensaciones de mareo, sudoración y náuseas, y a menudo se observan tras períodos prolongados de bipedestación.³³ Aunque los síncope son, por lo general, relativamente benignos, especialmente en personas jóvenes, hay que plantearse, sin duda, pruebas adicionales, como una evaluación cardíaca.

Los fenómenos migrañosos recuerdan a veces a las crisis; los pacientes experimentan auras migrañosas caracterizadas por alteraciones visuales, vértigo, parestesias migratorias y dificultades de lenguaje: todos ellos se observan también en las crisis focales, pero la evolución tiende a ser más lenta en la migraña. Es posible que haya migrañas sin cefalea y, rara vez, una migraña se transforma en una crisis.³⁵ El trastorno de angustia imita con frecuencia las crisis focales del lóbulo temporal mesial. Sin embargo, es característico que las crisis de angustia duren más que las crisis autónomas simples. Algunos trastornos del sueño (como cataplejía y las alucinaciones hipnagógicas de la narcolepsia, parasomnias con comportamientos extraños y trastornos de movimiento periódico de las extremidades) pueden tomarse erróneamente por epilepsia.³⁶

Tratamiento de los trastornos epilépticos

Tratamiento médico

En la [tabla 77-1](#) se resumen los FAE más usados. No se considera que los FAE modernos sean más eficaces que los FAE «clásicos», pero es más probable que se toleren mejor;³⁷ indicios recientes apuntan a que los compuestos modernos podrían ser superiores en algunos casos,³⁸ mientras que los «clásicos» serían preferibles en otras situaciones.³⁹ En la mayoría de los casos en que los medicamentos serán eficaces, el control se logrará con el primer o segundo fármaco instaurado.⁴⁰ La elección del FAE, con las múltiples opciones existentes hoy en día, depende de múltiples factores; no es posible establecer un esquema dogmático. Por lo general, es preferible usar un fármaco de amplio espectro (p. ej., levetiracetam, ácido valproico, zonisamida, lamotrigina, topiramato) a menos que sepamos que el paciente tiene un síndrome

de epilepsia focal. La elección del FAE también está dirigida por los perfiles de efectos secundarios de los distintos compuestos y los trastornos concomitantes del paciente que pudieran resultar afectados positiva o negativamente por la opción elegida.

Tabla 77-1

Fármacos antiepilépticos (FAE)

Fármaco	Dosis de inicio/mantenida en adultos	Indicación	Otros usos	Efectos secundarios frecuentes/graves (somnolencia en todos los casos)
Carbamacepina	100-200 mg, 600-800 mg	Crisis parciales y secundariamente generalizadas	Trastorno bipolar, neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino	Exantema, leucopenia, anemia aplásica, hiponatremia y osteoporosis
Oxcarbacepina	300-600 mg, 600-1.200 mg	Crisis parciales y secundariamente generalizadas		Hiponatremia
Ácido valproico	15 mg/kg/día, 10-20 mg/kg/día	Crisis parciales, de ausencia y generalizadas	Manía y profilaxis de la migraña	Temblor, cabello fino, aumento de peso, hiperamonemia, trombocitopenia, hepatotoxicidad y teratogenia
Fenitoína	Carga: 18 mg/kg, 300 mg/día	Crisis parciales y TCG		Exantema, osteoporosis, hiperplasia gingival, atrofia cerebelosa y neuropatía periférica
Fenobarbital	1,5-4 mg/kg	Crisis		Exantema, sedación, osteoporosis y neuropatía periférica

Fármaco	Dosis de inicio/mantenida en adultos	Indicación	Otros usos	Efectos secundarios frecuentes/graves (somnolencia en todos los casos)
Primidona	125 mg/10-20 mg/kg	Crisis		Exantema, sedación, osteoporosis y neuropatía periférica
Etosuximida	250 mg, 750-1.500 mg	Crisis de ausencia		Náuseas y somnolencia
Clonacepam	0,5 mg, 1-8 mg	Crisis	Trastorno de angustia	Somnolencia y adicción
Gabapentina-	300 mg/900-2.400 mg	Crisis parciales	Neuralgia postherpética	Somnolencia, edema en las piernas y aumento de peso
Pregabalina-	100-150 mg/150-600 mg	Crisis parciales	Neuropatía diabética, neuralgia postherpética y fibromialgia	Somnolencia
Lamotrigina-	25 mg/225-375 mg	Crisis parciales, TCG y generalizadas primarias	Trastorno bipolar	Exantema y cefalea
Topiramato-	25 mg/100-400 mg	Crisis parciales, TCG y generalizadas primarias	Profilaxis de la migraña	Disfunción cognitiva, cálculos renales, acidosis metabólica y anorexia

Fármaco	Dosis de inicio/mantenida en adultos	Indicación	Otros usos	Efectos secundarios frecuentes/graves (somnolencia en todos los casos)
Zonisamida:	100 mg/100-600 mg	Crisis parciales		Disfunción cognitiva, cálculos renales y anorexia
Levetiracetam:	1.000 mg/1.000-3.000 mg	Crisis parciales, TCG y generalizadas primarias		Neurocognitivos (depresión e irritabilidad)
Tiagabina:	4 mg/hasta 56 mg	Crisis parciales		Cansancio y disfunción cognitiva
Felbamato:	1.200 mg/2.400-3.600 mg	Crisis parciales y secundariamente generalizadas		Insuficiencia hepática y anemia aplásica
Vigabatrina:	500-1.000 mg, 2.000-3.000 mg	Crisis		Psicosis y defectos del campo visual
Clobazam:	5-10 mg, 20-40 mg	Síndrome de Lennox-Gastaut		Sedación, deterioro cognitivo, dependencia física
Rufinamida:	400 mg, 2.400-3.200 mg	Síndrome de Lennox-Gastaut		Mareo, diplopía, náuseas, estado epiléptico, reducción del QR

Fármaco	Dosis de inicio/mantenida en adultos	Indicación	Otros usos	Efectos secundarios frecuentes/graves (somnolencia en todos los casos)
Retigabina [†]	600-1.200 mg	Crisis parciales		Anomalías retinianas, posible pérdida de visión
Perampanel [†]	2 mg, 8-12 mg	Crisis parciales		Mareo, cefalea, irritabilidad

[†] FAE «modernos».

Cirugía

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia representa la única opción de curación para el 35% de los pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos.⁴³ El mayor éxito se ha conseguido en pacientes con ELT mesial. Un metaanálisis de estos pacientes mostró que dos terceras partes de los pacientes no tenían crisis incapacitantes, y el 85% habían mejorado tras la cirugía.⁴⁴ Un estudio que asignó aleatoriamente a pacientes resistentes al tratamiento médico a recibir este o a someterse a cirugía puso de manifiesto que los pacientes intervenidos quirúrgicamente tenían un control mejor de sus crisis y mayor calidad de vida.⁴⁵ Por los posibles efectos adversos sobre el lenguaje y la memoria, y los campos visuales, además de los riesgos quirúrgicos habituales, como infartos, hemorragias e infecciones, los pacientes son estudiados minuciosa y exhaustivamente por un equipo multidisciplinario (con neurólogos, neurocirujanos, radiólogos, neuropsicólogos y psiquiatras). Además de los estudios de neuroimagen mencionados previamente y EEG habituales, los pacientes suelen someterse a una evaluación neuropsicológica, RM funcional, prueba de amobarbital sódico intracarotídeo («Wada»)⁴⁶ y el implante de electrodos intracraneales.

Estimulación del nervio vago

Aunque es una herramienta relativamente nueva en el arsenal de los epileptólogos, los efectos antiepilépticos de la estimulación del nervio vago (ENV) se conocen desde el siglo XIX.⁴⁷ La ENV consiste en un generador del tamaño de una moneda alimentado con baterías e implantado en el tórax que transmite pulsos de electricidad con intervalos regulares al nervio vago. El paciente puede aumentar la potencia de la estimulación con un imán manual. Los estudios clínicos han demostrado que la frecuencia de crisis se reduce al menos un 50% hasta en un tercio de los pacientes.⁴⁸ A diferencia de los medicamentos, la eficacia de la ENV parece aumentar con el tiempo.^{46,47} Sin embargo, pocos pacientes consiguen quedarse sin crisis solo con ENV. Los efectos secundarios graves son relativamente infrecuentes, y los efectos secundarios habituales (como cambios de la voz) se toleran bien. No hay efectos secundarios cognitivos como los observados a menudo con la medicación. Algunos estudios han demostrado que la ENV también es eficaz para la depresión resistente al tratamiento.⁴⁸

Alteraciones psiquiátricas en la epilepsia

La prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia es alta, del 5,9-55,5% entre los adultos y del 24-37% entre los niños.³⁰ A la hora de evaluar síntomas psiquiátricos en un paciente con epilepsia, es importante tener en cuenta el lugar que puede ocupar la epilepsia del paciente desde una perspectiva biológica y psicosocial. Así pues, es importante conocer la naturaleza de las crisis del paciente, su frecuencia, la causa (si es conocida) y en qué modo el estilo de vida y las relaciones del paciente resultan afectados por las crisis. A grandes rasgos, los síntomas psiquiátricos se dividen en los que no guardan relación temporal con las crisis del paciente (síntomas psiquiátricos interictales) y aquellos que se producen con una relación temporal con las crisis o grupos de crisis (síntomas psiquiátricos periictales o postictales). En los síntomas psiquiátricos peri- o postictales, hay que centrarse principalmente en el control de las crisis, aunque en algunos casos puede estar indicado un tratamiento psicofarmacológico breve. Los síntomas psiquiátricos interictales, más frecuentes, requieren típicamente un tratamiento psiquiátrico independiente, y hay que considerar los posibles efectos psicotrópicos positivos y negativos de los FAE. A menudo es importante la comunicación y la colaboración entre el neurólogo y el psiquiatra.

Depresión

La depresión es el trastorno psiquiátrico concomitante más frecuente en pacientes con epilepsia; afecta hasta al 30% de los pacientes, y probablemente a un porcentaje mayor de aquellos con epilepsia no controlada.^{30,31} En pacientes con ELT puede aparecer una depresión postictal que dura horas o días³² y es más frecuente en pacientes con antecedentes de trastorno afectivo interictal. Se observa una depresión posquirúrgica transitoria en cerca de la mitad de los pacientes sometidos a lobectomía temporal,³³ pero parece reducirse significativamente tras 3 meses, y, después de 2 años, las tasas de depresión son aproximadamente la mitad de las tasas prequirúrgicas, lo que indica que la cirugía de la epilepsia tendría un efecto beneficioso sobre la depresión a largo plazo, especialmente si se logra la ausencia de crisis.³⁴ La depresión es más frecuente en pacientes con epilepsia que en individuos sin problemas neurológicos, aunque no necesariamente más que en personas con enfermedades neurológicas crónicas. Aún más curioso es que la depresión parece ser un factor de riesgo de epilepsia, ya que los estudios han mostrado una incidencia mayor de depresión antes de una primera crisis.³⁵ La existencia de depresión también predice resistencia a los fármacos en la epilepsia.³⁶ Depresión y epilepsia quizás compartan sustratos neurobiológicos comunes, como anomalías en varios sistemas de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina) y en la estructura y función de redes frontolímbicas.^{37,38} El tratamiento de la depresión concomitante debe estar incluido en el tratamiento global de un trastorno epiléptico.

Algunos FAE parecen inducir síntomas depresivos con más frecuencia que otros. El fenobarbital se ha asociado con tasas de depresión de hasta el 40%, aunque es posible que esto se produzca fundamentalmente con el tratamiento a largo plazo. Sigue siendo un FAE usado con frecuencia, pero, por lo general, ya no se emplea como tratamiento de primera línea por su perfil de efectos secundarios. La vigabatrina y la tiagabina se han relacionado con tasas de depresión superiores al 10%, pero no se usan mucho. El topiramato y la zonisamida son FAE «modernos» utilizados con frecuencia. En un estudio de 431 pacientes con topiramato, cerca del 10% desarrollaron trastornos afectivos, pero este efecto adverso podría mitigarse empleando una dosis inicial baja y subiendo despacio.³⁹ Es posible que aparezcan trastornos afectivos en cerca del 7% de los pacientes que toman zonisamida. Sin embargo, los estudios también han mostrado un posible beneficio de la zonisamida y el topiramato para el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos. El levetiracetam se asocia habitualmente con un aumento de la irritabilidad y el comportamiento agresivo. Se producen síntomas afectivos en aproximadamente el 13% de los pacientes que toman levetiracetam, y hasta en el 25% a largo plazo. La mayoría de los efectos psiquiátricos adversos del levetiracetam son leves, y la tasa de depresión podría aproximarse al 2-7%, pero los antecedentes personales y familiares de trastornos psiquiátricos parecen conferir una mayor

susceptibilidad a los efectos adversos psiquiátricos de los FAE, y algunas poblaciones de estudios excluyeron pacientes con antecedentes psiquiátricos previos. Los efectos adversos psiquiátricos del levetiracetam se observan con frecuencia en la clínica porque este fármaco es muy usado, y es un motivo frecuente para suspender el fármaco. El valproato, la carbamacepina, la oxcarbacepina, la lamotrigina, la gabapentina y la pregabalina no producen, por lo general, efectos secundarios psiquiátricos adversos y quizás tengan cierto efecto positivo sobre el estado de ánimo y la ansiedad. Hay que plantear preferiblemente estos compuestos en pacientes con antecedentes psiquiátricos importantes o antecedentes de efectos adversos psiquiátricos con los FAE.

Si la depresión es grave, no atribuible al FAE o no es posible cambiar el FAE, puede estar indicada la farmacoterapia psiquiátrica. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el tratamiento de primera línea para la depresión en pacientes con epilepsia por su bajo potencial de reducción del umbral epiléptico, pero hay que tener en cuenta su interacción con los FAE. Ni la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), ni la mirtazapina, un agonista noradrenérgico, parecen reducir el umbral de crisis.³³ La amoxapina, la domipramina y el bupropión deben evitarse en pacientes con epilepsia. Otros antidepresivos tricíclicos y la bupiriona reducen el umbral de crisis en dosis altas.³⁴

Psicosis

La psicosis afecta hasta al 7% de los pacientes con epilepsia.³⁵ Los síntomas psicóticos pueden aparecer en la fase ictal, postictal o interictal,³⁶ y son un problema concomitante frecuente. La psicosis ictal es un fenómeno excepcional. Las psicosis ictales y postictales son infrecuentes; una forma más frecuente es la psicosis interictal crónica. Tiende a producirse 10-15 años después del inicio de la epilepsia y ha recibido el nombre de psicosis tipo esquizofrenia de la epilepsia por su gran parecido con la esquizofrenia. No hay consenso sobre si existe una psicosis interictal crónica de la epilepsia que sea indistinguible de la esquizofrenia, o si la asociación de psicosis tipo esquizofrenia con la epilepsia refleja una comorbilidad relacionada con factores etiológicos comunes. Se ha indicado repetidamente la asociación de psicosis interictal con ELT, pero esta relación aún no se ha aclarado.

La psicosis postictal se observa con más frecuencia en pacientes con epilepsia de larga evolución resistente a los fármacos y aparece típicamente tras un ramillete de crisis parciales complejas o convulsivas. Tras la resolución del estado postictal inmediato es característico que sobrevenga un intervalo lúcido de hasta 72 h,³⁷ seguido del inicio de la psicosis, que dura típicamente menos de 1 semana y rara vez más de 2. La psicosis tiende a incluir síntomas afectivos prominentes, con características hipomaniacas en el 50% de los pacientes, y es autolimitada independientemente del tratamiento siempre que se controlen las crisis. Hay que tener muy en cuenta un EEG en la evaluación de posibles crisis no convulsivas, pero los electrodos del cuero cabelludo quizás sean inadecuados para descartar completamente una psicosis ictal, ya que es posible que las crisis límbicas focales continuadas no sean detectables en el cuero cabelludo. Esto ha llevado a algunos autores a plantear que al menos algunos casos de psicosis postictal aparente podrían ser realmente ictales.³⁸ La psicosis postictal se resuelve espontáneamente siempre que se controlen las crisis, de modo que tal vez solo haga falta un tratamiento de soporte, pero, si la psicosis alcanza la gravedad suficiente para precisar tratamiento farmacológico, responde típicamente a las benzodiazepinas o a antipsicóticos atípicos en dosis bajas.

Un pequeño número de pacientes pueden presentar «psicosis alternante», fenómeno en el cual los períodos de psicosis y ausencia de crisis se alternan con períodos de mayor actividad comicial y remisión de la psicosis. El término «normalización forzada» hace referencia al fenómeno descrito en algunos pacientes en los cuales surge la psicosis con la normalización del EEG del cuero cabelludo.³⁹

La psicosis inducida por FAE es excepcional y resulta más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo de psicosis. La vigabatrina es el FAE más asociado con psicosis inducida por fármacos, con tasas del 2,5% en estudios doble ciego controlados con placebo. El topiramato y la zonisamida también se asocian con tasas mayores de psicosis. La fenitoína puede causar psicosis en dosis altas. La tasa de psicosis asociada al levetiracetam está en torno al 1% o menos,⁴⁶ pero es posible observarla de vez en cuando debido a la frecuencia con la que se prescribe este fármaco. En ocasiones puede ser difícil distinguir una psicosis alternante o postictal de la psicosis inducida por fármacos si el fin de las crisis se asocia con la adición de un nuevo FAE.

Ciertos antipsicóticos podrían reducir el umbral de crisis o incluso generar puntas epilépticas en el EEG; estos compuestos (como la clozapina, la clorpromacina y la loxapina) deben evitarse en pacientes con epilepsia. Es posible que el haloperidol tenga el riesgo más bajo de crisis; las alternativas son también la olanzapina, la risperidona y la molindona.⁴⁷ El tratamiento quirúrgico de los pacientes con ELT y psicosis crónica, con el control consiguiente de las crisis, no empeora la psicosis por «normalización forzada».⁴⁸

Ansiedad y pánico

La prevalencia de ansiedad en pacientes con epilepsia es elevada (10-50%), pero resulta más difícil de evaluar.^{49,50} Las crisis que nacen del lóbulo temporal anteromesial (y en especial de la amígdala) podrían manifestarse con síntomas similares al pánico (p. ej., miedo e hiperactividad autónoma) y, en ocasiones, tienen que diferenciarse de las crisis de angustia. Resulta especialmente difícil para el médico el hecho de que cuando las crisis se mantienen focales en la región temporal mesial producen síntomas sin ser detectables en el EEG del cuero cabelludo. No obstante, la mayoría de los pacientes con ELT y auras de miedo experimentarán, al menos ocasionalmente, una progresión de la crisis hasta el punto de presentar ausencia de respuesta y a veces convulsiones, lo que aclarará el diagnóstico de epilepsia. Aunque la ELT y el trastorno de angustia pueden coexistir, el antecedente de ELT hace que el pánico ictal sea un diagnóstico probable. En la evaluación de un paciente por una presunta crisis o trastorno de angustia, los antecedentes de crisis o factores de riesgo de crisis epilépticas (p. ej., tumor encefálico o traumatismo craneoencefálico) deberían suscitar la sospecha de pánico ictal. Es más probable que una crisis sea la causa de los síntomas si hay una alteración clara de la conciencia, recuerdo del suceso alterado, automatismos observados o confusión posterior. Si la sospecha de crisis es elevada, podría estar indicado un EEG habitual y posiblemente vídeo-EEG. La crisis de angustia no epiléptica será más probable si los ataques parecen estar desencadenados, principalmente, por circunstancias o entornos específicos. Hay que mencionar que algunos pacientes con epilepsia presentan una ansiedad extrema sobre la recidiva de las crisis y es posible que eviten actividades sociales o lugares públicos por miedo a tener una crisis en público.

Alteraciones neuropsicológicas en la epilepsia

Problemas cognitivos

Los problemas cognitivos son frecuentes en pacientes con epilepsia y su etiología es multifactorial. Los déficits pueden ser el resultado del daño subyacente a la epilepsia (p. ej., lesiones focales o difusas, trastornos genéticos o del neurodesarrollo), los efectos funcionales de las crisis repetidas y las descargas interictales, y los efectos de los FAE. Además, es posible que participen factores socioeconómicos y educativos. El perfil neuropsicológico es distinto según el tipo de epilepsia, y a menudo refleja una disfunción focal en las estructuras y circuitos afectados por las crisis y que las generan.⁵¹

En la ELT, en la cual el hipocampo suele estar esclerótico y ser epileptógeno, se observa un deterioro especial en la memoria episódica, la función por antonomasia del hipocampo. Si predominan los problemas de memoria verbal sobre las alteraciones de la memoria no verbal, el foco epiléptico

probablemente se encuentre en el hemisferio dominante para el lenguaje (típicamente el izquierdo). En la epilepsia del lóbulo frontal (ELF), los déficits más frecuentes consisten en alteraciones de las funciones ejecutivas (como atención, memoria operativa, selección e inhibición de respuestas, planificación y coordinación motora). En los pacientes con epilepsia generalizada idiopática/genética, especialmente con epilepsia mioclónica juvenil, el tipo más estudiado de esta forma de epilepsia, los déficits recuerdan los de la ELF, con un síndrome disejecutivo predominante.

Rasgos de personalidad interictales

Waxman y Geschwind² describieron que los cinco rasgos de personalidad siguientes eran más frecuentes en pacientes con ELT: hipergrafía, hiperreligiosidad, hiposexualidad, agresividad y viscosidad. Hasta cierto punto, este conjunto de síntomas podrían reflejar el reverso del síndrome de Klüver-Bucy, que se ha asociado con lesiones bilaterales de los lóbulos temporales.² El escritor ruso Fiódor Dostoievski es quizás el ejemplo mejor conocido de un epiléptico con hipergrafía, que es la tendencia a escribir prolíficamente. Bear y Fedio identificaron 18 rasgos conductuales que encontraron con más frecuencia en pacientes con ELT comparados con controles sanos y pacientes con enfermedades neuromusculares.² Varios estudios de seguimiento posteriores han respaldado la idea general de que ciertas características conductuales y de personalidad aparecen con más frecuencia en pacientes con epilepsia focal que en los grupos de control, pero los detalles son variables y algunos autores han aportado argumentos en contra de un síndrome conductual concreto específico de la ELT.² Sin embargo, las alteraciones conductuales interictales no son infrecuentes, y hay que considerar la compleja interacción entre los efectos neuropsicológicos de la disfunción de redes neuronales relacionada con las crisis, los tipos y las localizaciones de las lesiones encefálicas subyacentes a la epilepsia, y el impacto social y cultural de convivir con la epilepsia y sus limitaciones físicas y el estigma social.

Tratamiento de soporte y tratamiento global a largo plazo

El objetivo primario de permitir que el paciente con epilepsia alcance o mantenga un estilo de vida libre del impacto psicosocial de la enfermedad no se logra necesariamente centrándose solo en el control de las crisis.² Se han desarrollado medidas de calidad de vida ajustadas específicamente al paciente con epilepsia,² y se ha prestado atención a los déficits individualizados en esos tipos de medidas que en última instancia conducirán a una mayor satisfacción del paciente y el cumplimiento de la medicación. Esa asistencia global al paciente exige un enfoque multidisciplinario que, además del neurólogo, puede incluir un psiquiatra, un trabajador social clínico y un neuropsicólogo.

Acceda *online* a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Commission of Epidemiology and Prognosis Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592–596.
2. Sander J, Shorvon S. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433–443.
3. Hauser WAAJ, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–468.
4. Hauser WAKL. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16:1–66.
5. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: Effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1266–1272.
6. Prince D, Connors B. Mechanisms of interictal epileptogenesis. *Adv Neurol*. 1986;44:275–300.

7. Najm I, Moddel G, Janigro D. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. In: Wyllie EN, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006.
8. Snead O. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol*. 1995;37:146–157.
9. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of human partial epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 1997;10(2):110–114.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–685.
11. Grisell JL, Levin SM, Cohen BD, et al. Effects of subclinical seizure activity on overt behavior. *Neurology*. 1964;14:133–135.
12. Kaibara M, Blume WT. The postictal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70(2):99–104.
13. Krauss G, Theodore WH. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy Behav*. 2010;19(2):188–190.
14. Tai P, Poochikian-Sarkissian S, Andrade D, et al. Postictal wandering is common after temporal lobe seizures. *Neurology*. 2010;74(11):932–933.
15. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(3 Epilepsy):767–794.
16. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, et al. ‘De novo’ absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*. 1992;42(1):104–110.
17. Chang B, Schomer DL. Ambulatory EEG monitoring. In: Burgess R, Klem G, Luders H, eds. *Fundamentals of EEG technology*. ed 2 Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2005.
18. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*. 1970;11(4):361–381.
19. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*. 1987;28(4):331–334.
20. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1(1):83–101.
21. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1993;43(4):719–725.
22. Engel Jr J, Kuhl DE, Phelps ME, et al. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol*. 1982;12(6):510–517.
23. O’Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998;50(2):445–454.
24. Knake S, Halgren E, Shiraishi H, et al. The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2006;69(1):80–86.
25. Benbadis SR, O’Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia*. 2004;45(9):1150–1153.
26. Lancman ME, Brotherton TA, Asconape JJ, et al. Psychogenic seizures in adults: a longitudinal analysis. *Seizure*. 1993;2(4):281–286.
27. Fiszman A, Alves-Leon SV, Nunes RG, et al. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):818–825.
28. Gates JR, Ramani V, Whalen S, et al. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1985;42(12):1183–1187.
29. Saygi S, Katz A, Marks DA, et al. Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology*. 1992;42(7):1274–1277.
30. Benbadis S, Agrawal V, Tatum W. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*. 2001;57(5):915–917.
31. LaFrance Jr WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 1):53–67.
32. Reuber M, Pukrop R, Bauer J, et al. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol*. 2003;53(3):305–311.
33. McKeon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):171–180.
34. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994;36(2):233–237.
35. Lin JT, Ziegler DK, Lai CW, et al. Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol*. 1982;11(5):525–528.
36. Milligan TA, Bromfield E. A case of “migraine epilepsy”. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 10):2–6.
37. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee

- and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62(8):1252–1260.
38. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1000–1015.
 39. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1016–1026.
 40. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–319.
 41. Engel Jr J, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60(4):538–547.
 42. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311–318.
 43. Stroup E, Langfitt J, Berg M, et al. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology*. 2003;60(8):1266–1273.
 44. Lanska DJ, Corning JL. Vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*. 2002;58(3):452–459.
 45. The Vagus Nerve Stimulation Study Group A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995;45(2):224–230.
 46. Ardesch JJ, Buschman HP, Wagener-Schimmel LJ, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure* 2007.[Epub ahead of print].
 47. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol*. 1996;53(11):1176–1180.
 48. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):276–286.
 49. Hesdorffer DC, Krishnamoorthy ES. Neuropsychiatric disorders in epilepsy: epidemiology and classification. In: Trimble MR, Schmitz B, eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. ed 2 Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011:3–13.
 50. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):207–220.
 51. Harden CL, Goldstein MA. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2002;16(5):291–302.
 52. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000;47(2):246–249.
 53. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):601–604.
 54. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1744–1749.
 55. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2-3):192–196.
 56. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 2002;58(8 Suppl. 5):S27–S39.
 57. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(5):659–663.
 58. Yilmaz I, Sezer Z, Kayir H, et al. Mirtazapine does not affect pentylenetetrazole- and maximal electroconvulsive shock-induced seizures in mice. *Epilepsy Behav*. 2007;11(1):1–5.
 59. Barry J, Lembke A, Hyunh N. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger A, Kanner A, eds. *Psychiatric Issues in Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 60. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345–354.
 61. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):37–50.
 62. Devinsky O, Abramson H, Alper K, et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res*. 1995;20(3):247–253.

63. Kuba R, Brazdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. *Epilepsy Behav.* 2012;23(4):426–430.
64. Oshima T, Tadokoro Y, Kanemoto K. A prospective study of postictal psychoses with emphasis on the periictal type. *Epilepsia.* 2006;47(12):2131–2134.
65. Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. In: de Haas L, ed. *Lectures on Epilepsy.* Amsterdam: Elsevier; 1958.
66. Schmitz B. The effects of antiepileptic drugs on behavior. In: Trimble MR, Schmitz B, eds. *The neuropsychiatry of epilepsy.* ed 2 Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2011: pp vii, 225 p.
67. McConnell H, Duncan D. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. In: McConnell H, Synder P, eds. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: Basic Mechanisms, Diagnosis and Treatment.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998.
68. Reutens DC, Savard G, Andermann F, et al. Results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. *Brain.* 1997;120(Pt 11):1929–1936.
69. Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(1):82–89.
70. Scicutella A. Anxiety disorders in epilepsy. In: Ettinger A, Kanner A, eds. *Psychiatric Issues In Epilepsy.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkinson; 2001.
71. Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol.* 2012;107:437–459.
72. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry.* 1975;32(12):1580–1586.
73. Khoshbin S. Epilepsy and Behavior. In: Samuels MA, Feske SK, eds. *Office practice of neurology.* New York: Churchill Livingstone; 1996:773–779.
74. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1977;34(8):454–467.
75. Ritaccio AL, Devinsky O. Personality disorders in epilepsy. In: Ettinger AB, Kanner AM, eds. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:147–161.
76. Schachter SC. Epilepsy: quality of life and cost of care. *Epilepsy Behav.* 2000;1(2):120–127.
77. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia.* 1995;36(11):1089–1104.