

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.18004/rspp.2021.diciembre.57>**Epilepsia y síntomas psicóticos**
Epilepsy and psychotic symptoms**Torales Julio^{1,2}**, **Barrios Iván²**, **Ríos-González Carlos Miguel^{3,4}**, **Almirón-Santacruz²**, **Castaldelli-Maia João Mauricio^{5,6}**, **Ventriglio Antonio⁷**, **Ruiz Díaz Noelia²**, **O'Higgins Marcelo²**¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Psicología Médica, San Lorenzo, Paraguay.² Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Psiquiatría, San Lorenzo, Paraguay.³ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Salud, Dirección de Investigación y Publicaciones, Asunción, Paraguay.⁴ Universidad Nacional de Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas, Dirección de Investigación, Coronel Oviedo, Paraguay.⁵ Fundación de ABC, Escuela de Medicina, Departamento de Neurociencias, Santo André, Brasil.⁶ Universidad de São Paulo, Escuela de Medicina, Departamento de Psiquiatría, São Paulo, Brasil.⁷ Universidad de Foggia, Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Foggia, Italia.**Correspondencia:** Marcelo O'Higgins, correo electrónico: marcelo.g.ohiggins@gmail.com**Responsable editorial:** Dra. Miriam Espínola-Canata**Cómo referenciar este artículo:** Torales J, Barrios I, Ríos-González CM, Almirón-Santacruz J, Ventriglio A, O'Higgins M, et al. Epilepsia y síntomas psicóticos. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(2):49-54

Recibido el 14 de junio de 2020, aprobado para publicación el 16 de setiembre de 2021

RESUMEN

Introducción: Las personas con epilepsia son especialmente susceptibles a diferentes tipos de comorbilidades, entre las que destacan los episodios psicóticos. Este artículo de revisión pretende actualizar a profesionales de la salud en el reconocimiento de los diferentes tipos de psicosis que se presentan en pacientes con epilepsia, sus características clínicas y su manejo terapéutico, con el fin de asegurar diagnósticos y abordajes precoces.

Desarrollo: La prevalencia general de psicosis en pacientes con cualquier tipo de epilepsia es del 5,6 %. Esta frecuencia se incrementa al 7 % si se consideran solamente aquellos casos de psicosis que se producen en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La "odds ratio" del desarrollo de psicosis en pacientes con epilepsia es de 7,83. La presencia de psicosis alteran significativamente la funcionalidad de los pacientes, generando un quiebre en la forma como usualmente llevaban su vida diaria. Esto genera un reto en el manejo de este tipo de pacientes, quienes manifiestan a la vez síntomas neurológicos y psiquiátricos, por lo que deben ser evaluados por equipos multidisciplinarios.

Conclusión: Los síntomas psicóticos en pacientes con epilepsia se producen debido a diversas causas, desde la actuación de anticuerpos contra receptores de neurotransmisores hasta alteraciones estructurales encefálicas relacionadas con la corteza frontal y el sistema límbico. Su manejo terapéutico se basa en la optimización del tratamiento anticonvulsivante asociado a la utilización de antipsicóticos para manejo sintomático en casos moderados a graves.

Palabras clave: epilepsia; psicosis; anticonvulsivantes, antipsicóticos.

ABSTRACT

Introduction: People with epilepsy are especially susceptible to different types of comorbidities, among which psychotic episodes stand out. This review article aims to update health professionals in the recognition of the different types of psychosis that occur in patients with epilepsy, their clinical characteristics and their therapeutic management, in order to ensure early diagnosis and management.

Development: The overall prevalence of psychosis in patients with any type of epilepsy is 5.6%. This frequency increases to 7% if only those cases of psychosis occurring in patients with temporal lobe epilepsy are considered. The odds ratio for the development of psychosis in patients with epilepsy is 7.83. The presence of psychosis significantly alters the functionality of patients, generating a break in the way they usually lead their daily lives. This generates a challenge in the management of this type of patients, who manifest both neurological and psychiatric symptoms, so they must be evaluated by multidisciplinary teams.

Conclusion: Psychotic symptoms in patients with epilepsy occur due to various causes, from the action of antibodies against neurotransmitter receptors to structural encephalic alterations related to the frontal cortex and limbic system. Its therapeutic management is based on the optimization of anticonvulsant treatment associated with the use of antipsychotics for symptomatic management in moderate to severe cases.

Keywords: epilepsy; psychosis; anticonvulsants, antipsychotics.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de epilepsia en la población en general es de 6,38 por cada 1000 personas⁽¹⁾. Este segmento de la población es especialmente susceptible a diferentes tipos de comorbilidades, entre las que se encuentran los episodios psicóticos⁽²⁾. Estos episodios representan eventos que alteran la funcionalidad de los pacientes y que llevan a un quiebre en la forma como usualmente llevaban su vida diaria. Esto genera un reto en el manejo de este tipo de pacientes, quienes manifiestan a la vez síntomas neurológicos y psiquiátricos, por lo que deben ser evaluados por equipos multidisciplinarios.

Este artículo de revisión pretende actualizar a profesionales de la salud en el reconocimiento de los diferentes tipos de psicosis que se presentan en pacientes con epilepsia, sus características clínicas y su manejo terapéutico, con el fin de asegurar diagnósticos y abordajes precoces

DESARROLLO

Epidemiología

Las comorbilidades psiquiátricas, incluidos los trastornos del estado de ánimo⁽³⁾, la ansiedad⁽⁴⁾ y los trastornos psicóticos⁽⁵⁾, son frecuentes en la epilepsia y, a menudo, ocurren en tasas de 2 a 3 veces o más que en la población general sin epilepsia. Considerando los diferentes tipos de psicosis, las psicosis interictales representan en algunas publicaciones un 5,2 % de los casos, las que corresponden a epilepsias del lóbulo temporal corresponden al 7 % y las psicosis postictales al 2 %⁽⁶⁾. En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de psicosis en epilepsia, se informó que la prevalencia general de psicosis en pacientes con epilepsia correspondía al 5,6 %. Si no se consideran los casos de psicosis postictal, la frecuencia es de 5,4 %; mientras que la frecuencia de psicosis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal corresponde al 7 %. La “odds ratio” del desarrollo de psicosis en pacientes con epilepsia es de 7,83⁽⁷⁾.

Los tipos principales de psicosis en pacientes con epilepsia son la psicosis interictal, psicosis postictal, epilepsia del lóbulo temporal y normalización forzada (también llamada psicosis alternante).

Psicosis interictal

Ocurre en pacientes en pleno estado de conciencia y sin relación temporal directa (durante o inmediatamente después) con una crisis epiléptica. El riesgo de este tipo de psicosis es mayor en personas con epilepsia focal (particularmente aquellas con epilepsia del lóbulo temporal) que en personas con epilepsia generalizada⁽⁸⁾. La fisiopatología de este tipo de psicosis se basaría en la hipótesis de “dos golpes”, que postula de la presencia de una actividad límbica aberrante acompañada de control frontal inadecuado⁽⁹⁾.

Psicosis postictal

Ocurre en pacientes después de múltiples convulsiones complejas parciales o generalizadas, pudiendo aparecer los síntomas psicóticos hasta las 72 horas del evento⁽¹⁰⁾. La psicosis se describe clásicamente como una fenomenología pleomórfica, que incluye

delirios paranoides, de grandiosidad y místicos, con alucinaciones multimodales y cambios afectivos prominentes, además de agitación.

Los estudios han demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos sinápticos, como el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) o el complejo de canales de potasio dependiente de voltaje, en aproximadamente el 10 % de los casos de epilepsia esporádica. Las convulsiones prolongadas o repetidas causan una disfunción de la barrera hematoencefálica, de corta duración, durante la cual el cerebro queda expuesto a autoanticuerpos patógenos, generando así un síndrome de encefalopatía mediada por autoanticuerpos dependiente de convulsiones por tiempo limitado⁽¹¹⁾.

Psicosis en la epilepsia del lóbulo temporal

En la epilepsia del lóbulo temporal, los pacientes desarrollan psicosis típicamente 10 años después del inicio del síndrome epiléptico⁽¹²⁾. Estos pacientes muestran cambios temporales y extra-temporales significativos a la neuroimagen funcional, que son más importantes y generalizados que en los pacientes sin psicosis. Se observan diferencias claras en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis a nivel de la radiación talámica anterior, el fascículo fronto-occipital inferior y el fascículo longitudinal inferior. Las estadísticas basadas en imágenes funcionales de las redes neuronales han detectado diferencias significativas a nivel de las áreas límbicas y prefrontales izquierdas en personas con epilepsia del lóbulo temporal que se complicaron con un cuadro psicótico y aquellas personas que no lo hicieron⁽¹³⁾.

Normalización forzada (psicosis alternante)

En la década de 1950, Heinrich Landolt (Suiza) acuñó el término “normalización forzada” para describir los episodios psicóticos asociados con la remisión de las crisis y la desaparición de la actividad epileptiforme en los electroencefalogramas de los individuos con epilepsia. Siguiendo esa línea, Tellenbach (Alemania), en 1965, introdujo el término de psicosis alternante implicando que el cese de las crisis no significaba la desaparición o la inactividad del estado patológico y que la epilepsia seguía activa de manera subcortical y suministraba energía para los síntomas psicopatológicos⁽¹⁴⁾.

La fisiopatología exacta de la normalización forzada todavía es desconocida. Entre sus potenciales contribuyentes están fenómenos eléctricos alterados “kindling” o astillas, alteraciones secundarias a resección quirúrgica en los casos de epilepsias refractarias, y factores químicos (“kindling” farmacológico), con afectación de los receptores de dopamina, GABA y glutamato. También se debe destacar que ciertos fármacos anticonvulsivantes como la etosuximida, lamotrigina y levetiracetam se asocian de igual manera con episodios de normalización forzada⁽¹⁵⁾.

En cuanto a los receptores de glutamato, se conoce que los agonistas de estos receptores son proconvulsivantes y su antagonismo se relaciona con efectos pro-psicóticos, como es el caso de la ketamina y la fenciclidina. En cuanto a los receptores dopaminérgicos, se habla de un paradigma de excitación-inhibición, siendo su antagonismo pro-convulsivante y antipsicótico⁽¹⁶⁾.

Factores de riesgo para el desarrollo de episodios psicóticos en personas con epilepsia

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de psicosis en pacientes epilépticos se citan la historia familiar de psicosis o trastorno afectivo, inicio temprano de la epilepsia, foco epileptogénico temporal izquierdo, esclerosis hipocampal, historia de estatus epiléptico, historia de convulsiones febriles, lesiones cerebrales estructurales y epilepsia con poca respuesta al tratamiento^(9,16).

En el caso específico de la psicosis postictal se encuentran la historia personal y familiar de psicosis, epilepsia focal de más de quince años de evolución, focos epilépticos temporales y extra-temporales, generalización secundaria, actividad epileptiforme bilateral, enlentecimiento en el ritmo de fondo del trazado electroencefalográfico, historia personal de encefalitis y anomalías estructurales en la resonancia magnética de encéfalo (incluyendo la esclerosis hipocampal). En cuanto a la psicosis interictal se constatan como factores de riesgo una historia personal y familiar de psicosis, discapacidad intelectual, frecuencia aumentada de crisis epilépticas, epilepsia focal en mayor grado que epilepsia generalizada y un esquema de medicación antiepiléptica inadecuado. Finalmente, son factores de riesgo para el desarrollo de psicosis en personas con epilepsia del lóbulo temporal el inicio temprano de epilepsia, historia de estatus epiléptico (usualmente no convulsivo), esclerosis hipocampal uni o bilateral, pérdida celular en región CA1 hipocampal y anomalías estructurales en el hipocampo izquierdo⁽⁹⁾.

Formulación diagnóstica multiaxial

Investigadores han sugerido la utilización de un sistema de clasificación multiaxial^(17,18), que es útil en la formulación diagnóstica de las psicosis que se presentan en personas con epilepsia (tabla 1).

Es de destacar que, aproximadamente del 25 al 30 % de los pacientes diagnosticados previamente con epilepsia que no responden al tratamiento antiepiléptico inicial no poseen epilepsia finalmente⁽¹⁹⁾. El diagnóstico de epilepsia es clínico y típicamente se basa en la historia. Sin embargo, no siempre es sencillo y algunas veces puede ser infra diagnosticado. Epilepsias del lóbulo frontal hipermotoras pueden ser mal diagnosticadas como eventos psicógenos y a veces el electroencefalograma está contaminado con artefactos electromiográficos, que podrían dar lugar a "pseudo-pseudo-crisis"⁽¹⁹⁾.

En los pacientes con psicosis y epilepsia, la imagen funcional informa de cambios volumétricos en el hipocampo y amígdala, patología estructural distribuida en el lóbulo temporal y cambios en la activación funcional de las redes neuronales frontotemporales^(20,21). Todo esto proporciona una fuerte evidencia de que los episodios psicóticos en pacientes con epilepsia son un trastorno de las redes neuronales, haciendo poco probable que las anomalías en las estructuras temporales mesiales por sí solas expliquen su neuropatología⁽²²⁾.

Abordaje terapéutico

Se debe primeramente evaluar el cumplimiento del esquema anticonvulsivo o si el paciente ha iniciado algún medicamento nuevo, y en segundo lugar, revisar la historia de consumo problemático de alcohol o drogas. Se debe establecer la presencia de síntomas psicóticos y su tiempo de inicio. De igual manera se debe explorar la presencia de una alteración del estado de conciencia, agitación o alteración del estado de ánimo. Es importante identificar síntomas de deterioro cognitivo asociado, cefalea o síntomas sistémicos (como, por ejemplo, pérdida de peso). Revisar el estado inmunológico del paciente (en especial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana). Entre los antecedentes se debe también registrar el historial de viajes al exterior⁽²³⁾.

Solicitar estudios de hematología, bioquímica completa y examen toxicológico. En cuanto a las imágenes, se debe solicitar neuroimagen contrastada y con secuencias de difusión (tomografía axial de cráneo y/o resonancia magnética de encéfalo)^(24,25). Solicitar analítica del líquido cefalorraquídeo (PCR viral, cultivo para gérmenes comunes y atípicos, bioquímica, anticuerpos anti-NMDA, LGI-1). Solicitar, asimismo, un electroencefalograma basal, para así caracterizar los eventos convulsivos y excluir estadios epilépticos no convulsivos. En pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune son necesarias la tomografía axial de tórax, abdomen y pelvis⁽²⁶⁾.

La evaluación por Psiquiatría se debe realizar de forma temprana, en el manejo agudo de estos pacientes. Si existe agitación, se procede a la tranquilización rápida con benzodiazepinas y/o antipsicóticos. En lo posible mantener al paciente en un ambiente aislado con enfermería 1:1 (una enfermera o enfermero por paciente). Evaluar el régimen de medicación anticonvulsiva y la vía de administración. Estabilizar la medicación antipsicótica y considerar tratamiento con tiamina según sea necesario⁽⁹⁾.

Tabla 1. Formulación multiaxial para pacientes con epilepsia y psicosis

Eje I	Características de la epilepsia (tipo y lateralidad del foco)
Eje II	Características de la psicosis (tipo y curso clínico)
Eje III	Crisis/EEG (relación temporal de la crisis y cambios del EEG con la psicosis)
Eje IV	Factores precipitantes para el inicio de psicosis (comorbilidad con trastorno psiquiátrico, rasgos de personalidad, eventos perturbadores, cambio en el tratamiento anticonvulsivante)
Eje V	Historia de organicidad (grado intelectual bajo, lesión cerebral, alteración reportada en neuroimágenes).

Se propone como manejo a largo plazo la educación al paciente y al cuidador acerca del plan de medicación y la importancia de su cumplimiento. En cuanto al uso de benzodiazepinas en los racimos de convulsiones, se ha hablado de la posibilidad de utilizar clobazam; sin embargo, la evidencia es escasa y se basa en recomendaciones de expertos⁽²⁷⁾. La mejor intervención consiste en la estabilización de la medicación con antiepilépticos. Se debe considerar el retiro o uso continuo de los antipsicóticos bajo control continuo por parte de Psiquiatría⁽²³⁾.

El tratamiento en general se podría resumir en dos pasos: el primero consiste en la reevaluación del tratamiento antiepiléptico y el segundo en el uso de antipsicóticos y benzodiazepinas⁽⁹⁾. El manejo de un episodio psicótico debe iniciar comprendiendo si el mecanismo epiléptico se mantiene al momento de la evaluación o no. Si el paciente posee indicios de que el mecanismo epiléptico no cede, entonces se considerará el cuadro como un estatus epiléptico no convulsivo y se debe manejar dicho estatus. En caso de que no sea así, se debe revisar la relación de los síntomas psicóticos con la actividad convulsiva: si existe relación temporal directa con la convulsión se puede considerar una psicosis postictal. Si ocurre sin relación temporal directa con la convulsión entonces se debería considerar una psicosis interictal⁽¹⁰⁾.

En el caso de las psicosis postictales se debe examinar la gravedad de los síntomas: si estos son leves el episodio se puede tratar con una benzodiazepina, salvo casos de deterioro marcado, en lo que deberían utilizarse antipsicóticos. En caso de síntomas psicóticos de moderada a grave intensidad, se sugiere utilizar antipsicóticos. Si no se logra un control sintomático es recomendable trasladar al paciente a una unidad de Psiquiatría para mejor control. Se podría recurrir a terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneana. En ambos casos el control de las crisis epilépticas evita nuevos casos de psicosis postictal^(9,28).

En el caso de las psicosis interictales, si los síntomas son graves o duran más de un mes, se aconseja utilizar antipsicóticos. En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria de larga data se hace necesario revisar la historia de psicosis familiar y los antecedentes de discapacidad intelectual. Si esto es positivo, se debe tener cuidado con el topiramato⁽²⁹⁾, levetiracetam⁽²⁹⁾, zonisamida⁽³⁰⁾ o fenitoína⁽¹⁰⁾ a la hora de elegir un tratamiento anticonvulsivo. Si existen cambios recientes en el esquema anticonvulsivo, se debe suspender el nuevo agente anticonvulsivo. Si se considera la presencia de un fenómeno de normalización forzada, se debe determinar previamente si se trata de una epilepsia focal o una epilepsia generalizada. Luego se revisará si hubo cambios recientes en el esquema anticonvulsivo y la frecuencia con la que ocurren las crisis^(9,30).

En todos los casos se debe optimizar el esquema anticonvulsivo, reducir la polifarmacia con anticonvulsivos, evitar el aumento rápido de las dosis, evitar anticonvulsivos inductores enzimáticos, revisar los efectos adversos de la medicación anticonvulsiva, revisar las interacciones entre los anticonvulsivos y los fármacos psicotrópicos. En caso de necesidad, revisar los niveles séricos de anticonvulsivos⁽⁹⁾.

Anticonvulsivos y síntomas psicóticos

Existen reportes de síntomas psicóticos tras la utilización de etosuximida, topiramato, fenitoína, felbamato, levetiracetam, zonisamida, vigabatrin, tiagabina, lacosamida y lamotrigina, informándose de psicosis franca con mayor frecuencia después del inicio de fenitoína, zonisamida, topiramato y levetiracetam en comparación con otros anticonvulsivos^(9,30).

Antipsicóticos y convulsiones

Pacientes con síntomas graves, con niveles elevados de agitación psicomotriz, se benefician con la utilización de antipsicóticos, aunque no existe evidencia que recomiende un antipsicótico en específico⁽²⁷⁾. A la fecha solo existe una revisión sistemática Cochrane referente al manejo de los síntomas psicóticos en pacientes con epilepsia⁽³¹⁾. Ese estudio comparó el uso de olanzapina (10 mg/día) con haloperidol (12 mg/día) en 16 pacientes epilépticos que padecían síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia. Trece pacientes completaron el estudio. Una mejoría significativa fue encontrada con la utilización de olanzapina⁽³¹⁾. Como regla general, y debido a su mejor perfil de seguridad e interacciones, se recomienda iniciar el tratamiento de la psicosis con antipsicóticos atípicos, a bajas dosis y con titulación gradual. El objetivo debe ser tratar los síntomas con las dosis mínimamente efectivas^(9,27).

La tasa de convulsiones en pacientes no epilépticos que utilizan antipsicóticos suele oscilar entre 0,3 al 3,5%. Considerando todos los antipsicóticos, se tiene que el índice de incidencia estandarizado de convulsiones en pacientes con tratamiento antipsicótico es 2,05^(9,27). Al analizar el impacto de los diferentes antipsicóticos se observa que el aumento en la incidencia se asocia principalmente con la clozapina, olanzapina y quetiapina⁽⁹⁾.

Viendo esta falta relativa de estudios que indiquen la preferencia por algún antipsicótico específico, se podría recomendar a la risperidona como fármaco de primera línea, ya que posee poca interacción con otras drogas y poco riesgo de convulsiones. Si se decide por la quetiapina, se deben considerar las interacciones farmacológicas relacionadas al CYP3A4. En caso de usar clozapina es mandatorio ser cauteloso con el aumento de la dosis y se debe realizar un estricto monitoreo clínico. En las psicosis postictales se pueden utilizar benzodiazepinas, solas o en combinación con antipsicóticos. Por su parte, en caso de utilizar litio como una estrategia de adición al tratamiento con antipsicóticos, se deben tener en cuenta las interacciones del mismo con los anticonvulsivos⁽²⁷⁾.

Finalmente, en la práctica clínica, si el paciente posee un buen esquema anticonvulsivo, el tratamiento con antipsicóticos no aumenta el riesgo de convulsiones. En episodios psicóticos clínicamente significativos los beneficios de la prescripción de antipsicóticos superan el riesgo teórico probable de convulsiones en la mayoría de los casos⁽²⁷⁾.

Cabe destacar que no existen investigaciones que recomienden intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales específicas para pacientes con epilepsia y síntomas psicóticos⁽³¹⁾.

CONCLUSIÓN

Entre las diferentes comorbilidades de la epilepsia se encuentran en gran medida síntomas psiquiátricos, entre los que destacan los síntomas psicóticos. Estos síntomas se pueden deber a diferentes factores: desde la actuación de anticuerpos contra receptores de neurotransmisores, hasta alteraciones estructurales encefálicas relacionadas con la corteza frontal y el sistema límbico. En cuanto a la presentación de estos síntomas, las psicosis resultantes se pueden clasificar según su relación temporal con las crisis epilépticas. Su manejo principal va por la optimización del tratamiento anticonvulsivante, con la utilización, en caso de síntomas moderados a graves, de antipsicóticos para el manejo sintomático.

Conflictos de interés: Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés.

Financiación: Fondos propios de los autores.

Contribuciones: JT, IB, CR-G, MO: concepción de la idea de estudio, redacción del borrador, revisión crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito. JA-S, JMCM, AV, NRD: búsqueda de datos, revisión crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

Declaración: Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSP y/o del INS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
2. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 9):17-19. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01394.x>
3. Insel BJ, Ottman R, Heiman GA. Mood disorders in familial epilepsy: A test of shared etiology. *Epilepsia*. 2018;59(2):431-439. <https://doi.org/10.1111/epi.13985>
4. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(6):40. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>
5. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl 10):S2-20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00883.x>
6. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):409-424. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412>
7. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>
8. Adachi N, Fenwick P, Akanuma N, Hara K, Ishii R, Okazaki M, et al. Increased frequency of psychosis after second-generation antiepileptic drug administration in adults with focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;97:138-143. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.002>
9. de Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behav*. 2018;88:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.001>
10. de Toffol B, Kanemoto K. Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales [Postictal psychoses: Clinical and neurobiological findings]. *Encephale*. 2016;42(5):443-447. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.023>
11. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav*. 2014;36:33-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.022>
12. Pascual MR. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(6):416-423. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2007.09.004>
13. Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Maikusa N, Ota M, et al. Disrupted White Matter Integrity and Structural Brain Networks in Temporal Lobe Epilepsy With and Without Interictal Psychosis. *Front Neurol*. 2020;11:556569. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.556569>
14. Bob P. Dissociation, forced normalization and dynamic multistability of the brain. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(3):231-246.
15. Kawakami Y, Itoh Y. Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis. *Pediatr Neurol*. 2017;70:16-19. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.007>
16. Schrimpf LA, Aggarwal A, Lauriello J. Psychosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Jun;24(3, Behavioral Neurology and Psychiatry):845-860. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000602>
17. Mendoza Bermúdez C, Gómez Arias B. La psicosis en epilepsia. *Rev. Colomb. Psiquiatr*. 2009;38(4):739-760.
18. Matsuura M, Trimble MR. Psychoses in epilepsy: a review of Japanese studies. *Epilepsy Behav*. 2000;1(5):315-326. <https://doi.org/10.1006/ebbeh.2000.0112>
19. Amin U, Benbadis SR. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(4):294-297. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000572>
20. Allebone J, Kanaan RA, Maller JJ, O'Brien T, Mullen S, Cook M, et al. Enlarged hippocampal fissure in psychosis of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107290. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107290>
21. Allebone J, Kanaan R, Maller J, O'Brien T, Mullen SA, Cook M, et al. Bilateral volume reduction in posterior hippocampus in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):688-694. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319396>

22. Allebone J, Kanaan R, Wilson SJ. Systematic review of structural and functional brain alterations in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):611-617. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317102>
23. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol*. 2018;18(2):106-114. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001775>
24. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985-1014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X>
25. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):371-378. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000568>
26. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;63:177-190. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.007>
27. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319862968. <https://doi.org/10.1177/2045125319862968>
28. D'Alessio L, Donnoli V, Kochen S. Psicosis y epilepsia: características clínicas y abordaje terapéutico [Psychosis and epilepsy: clinical and therapeutical approach]. *Vertex*. 2012;23(104):265-270.
29. Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behav Neurol*. 2018;2018:2064027. <https://doi.org/10.1155/2018/2064027>
30. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:24-31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>
31. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD006118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006118.pub3>