

Trastorno psicótico *de novo* inducido por levetiracetam: ¿existe un perfil de paciente epiléptico neuroestructural y/o biológicamente más vulnerable a desarrollarlo?*



Levetiracetam-induced *de novo* psychosis: Is there a type of patient with epilepsy who is neurostructural and/or biologically more vulnerable to developing it?

Sr. Editor:

El término psicosis deriva etimológicamente del prefijo griego «ψυχο-» (psycho-), que significa «alma» o «mente» y del sufijo griego «-σις» (-sis) que designa «estado anormal» o «enfermedad»¹. Se emplea para describir un estado mental alterado, caracterizado por la pérdida de la capacidad para diferenciar una experiencia mental interna de la realidad externa². Los pacientes epilépticos tienen una mayor comorbilidad psiquiátrica, incluyendo trastornos psicóticos³⁻⁶. La prevalencia del trastorno psicótico inducido por levetiracetam (TPILEV) es del 1-1,3%, entre los pacientes tratados con este fármaco antiepiléptico (FAE), suponiendo un reto diagnóstico y terapéutico^{3,7,8}. Recientemente se han enunciado unos factores de riesgo (FR) para el desarrollo de un trastorno psicótico generado por los FAE: sexo femenino, afectación del lóbulo temporal y uso de levetiracetam (LEV)³. Así pues, presentamos una serie de 3 casos que desarrollaron un TPILEV, replicándose el perfil de paciente susceptible a padecerlo.

Se trataba de 3 mujeres con daño cerebral adquirido por enfermedad cerebrovascular, sin antecedentes psiquiátricos, con una media de edad de 49 años (32-63) y diagnóstico reciente de epilepsia focal (secundariamente generalizada) de etiología estructural⁹⁻¹¹ en el seno de una epilepsia vascular¹², quienes tras 10-14 días de iniciar LEV 500-1.000 mg c/12h, exhibieron ideación delirante, discurso y pensamiento desorganizados en 3/3 casos y alucinaciones visuales en 2/3 casos (casos 2 y 3):

Caso 1

Mujer de 63 años con diagnóstico de encefalopatía postnóxica de mecanismo hemodinámico en el contexto de un shock cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio (Killip IV), con afectación isquémica bitemporal (fig. 1A), quien un mes después desarrolló una crisis epiléptica focal con alteración del nivel de consciencia, de inicio no motor, con interrupción comportamental y progresión a bilateral

tónico-clónica¹³. Se procedió a iniciar tratamiento con LEV, con incremento bisemanal, hasta 1.000 mg c/12h (intravenoso [IV] y posteriormente vía oral [VO]). Doce días después exhibió agresividad e ideación delirante de perjuicio.

Caso 2

Mujer 52 años con diagnóstico de ictus hemorrágico intraparenquimatoso del lóbulo occipital izquierdo y afectación isquémica temporal izquierda por vasoespasmo postsangrado (fig. 1B) debido a una vasculopatía posradioterapia holocraneal administrada 30 años antes por un ependimoma del IV ventrículo. Quien tras un nuevo evento ictal compuesto por cefalea holocraneal y hemianopsia homónima derecha, sufrió una semana después una crisis epiléptica con deterioro del nivel de consciencia, de inicio motor, con clonías hemifaciales derechas y progresión a bilateral tónico-clónica¹³, administrándose LEV, con aumento bisemanal, hasta 500 mg c/12h (IV y posteriormente VO). Diez días más tarde apareció ideación delirante de perjuicio y alucinaciones visuales.

Caso 3

Mujer de 32 años con diagnóstico de ictus hemorrágico intraparenquimatoso temporal derecho (fig. 1C) en relación con sangrado procedente de una malformación arteriovenosa (fig. 1D). Quien 5 días después, desarrolló un cuadro de dos crisis epilépticas focales, sin alteración inicial del nivel de consciencia, de inicio motor con clonías faciobraquiales izquierdas, la segunda con progresión a bilateral tónico-clónica (con pérdida subsecuente del nivel de consciencia)¹³. Tras 14 días de administración de LEV, con escalado bisemanal, hasta 500 mg c/12h (IV y diferidamente VO), manifestó ideación delirante mesiánica junto con alucinaciones visuales.

Se llevó a cabo una exhaustiva exploración neuropsiquiátrica, sin cumplir criterios de psicosis postictal (suele aparecer dentro del periodo de una semana posterior a una crisis epiléptica)¹⁴, ni de síndrome confusional (si bien en los 3 casos llegó a haber alteración de la consciencia, no existió una fluctuación a lo largo del día, inversión del ciclo sueño-vigilia, ni una alteración cognitiva sobreañadida, p. ej., déficits de orientación, etc.)¹⁵, ni tampoco sugerir un fenómeno de normalización forzada (la hipotética psicosis inducida por el control clínico de las crisis epilépticas y la mejoría dramática de la actividad epileptiforme a nivel temporal, tras comenzar el tratamiento antiepiléptico con LEV, no se habría resuelto con el cambio de LEV por acetato de eslicarbazepina [ESL]^{14,16}. Desde el punto de vista analítico se descartaron causas tóxico-metabólicas e infecciosas, con los niveles plasmáticos de LEV dentro del rango terapéutico (12-46 mg/l)¹⁷.

Por lo que, tras considerar una probable relación causal entre la fenomenología psicótica y el inicio de LEV, se procedió a su retirada progresiva e introducción paulatina de ESL hasta una dosis de 800 mg c/24h VO en la cena en los 3 casos. Con resolución *ad integrum*, ni recurrencia de crisis epilépticas clínicas, sin precisar administración

* Trabajo presentado como póster en la LXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Sevilla, España, 20 de noviembre de 2018) y como ePoster en el 5th European Academy of Neurology Congress (Oslo, Noruega, 30 de junio de 2019).

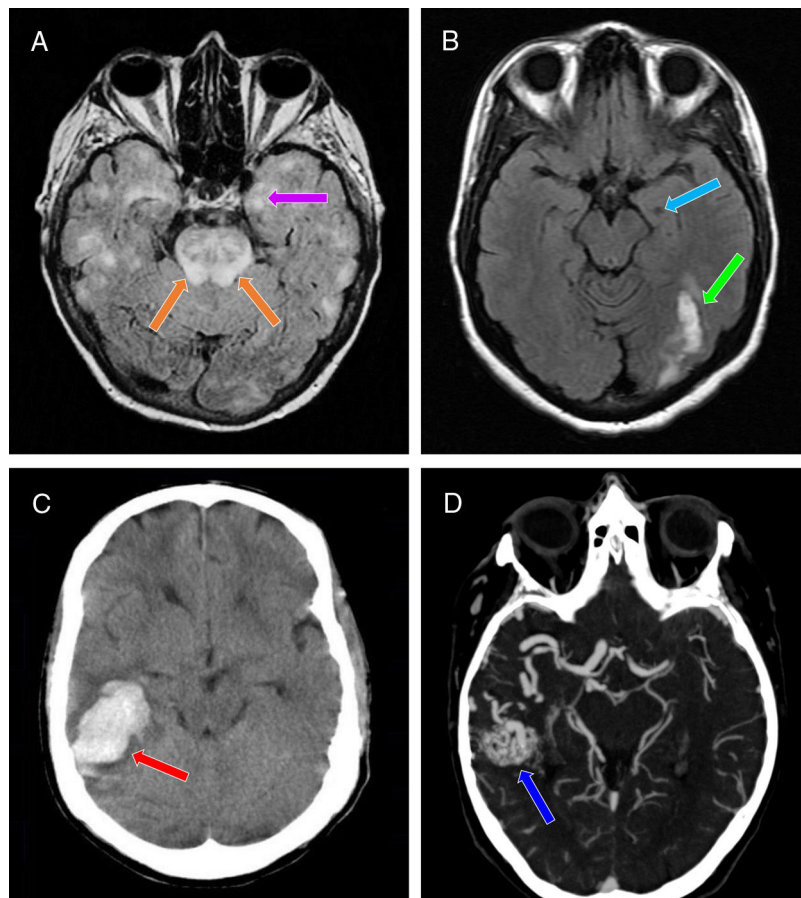


Figura 1 Pruebas de neuroimagen realizadas a los 3 casos. A) RM craneal (corte axial: secuencia FLAIR). Se objetivan múltiples áreas parcheadas hiperintensas bihemisféricas corticosubcorticales, incluyendo ambos hipocampos (especialmente el izquierdo) (flecha morada), y la región protuberancial de forma significativa (flechas naranjas). B) RM craneal (corte axial: secuencia T1 sin contraste). Se evidencia una zona hipointensa en el hipocampo izquierdo (sugeriendo de evolución crónica) (flecha azul claro), junto con una zona hiperintensa occipital ipsilateral (traduciendo una fase subaguda) (flecha verde). C) TAC craneal sin contraste (corte axial). Se vislumbra una hiperdensidad a nivel lobar del lóbulo temporal derecho sin extensión intraventricular, junto con un edema vasogénico circundante (flecha roja). D) Angio-TAC de TSA y PW. Se confirma la presencia de una MAV a nivel del lóbulo temporal derecho (flecha azul oscuro), que recibe la mayor parte de su afluencia sanguínea vía ACM derecha, así como una pequeña contribución de la ACP derecha a través de las ramas arteriales coroideas posteriores laterales. El drenaje venoso tiene lugar a nivel de los senos transversos y sigmoideos derechos.

FLAIR: *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*; MAV: malformación arteriovenosa; PW: polígono de Willis; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; TSA: troncos supraaórticos.

de medicación antipsicótica, siendo diagnosticadas de TPILEV (codificación 292.9, F19.259; DSM-5)¹⁸. Aseveración refrendada por la puntuación en la escala de Naranjo et al.¹⁹ (8/13), indicando una asociación probable. Con una buena tolerancia al tratamiento con ESL en los 3 casos, manteniéndose libre de crisis epilépticas durante el tiempo de seguimiento tras la resolución sintomática: 39 meses (caso 1), 29 meses (caso 2) y 36 meses (caso 3).

Discusión

Chen et al. (2016)³, mediante un estudio de casos-control con 2.630 pacientes epilépticos, encontraron una correla-

ción positiva entre el trastorno psicótico inducido por los FAE y 3 FR: sexo femenino, afectación del lóbulo temporal y LEV. Mientras que un factor se asoció de forma negativa: carbamazepina (CBZ). Más tarde, Josephson et al. (2019)²⁰, a través de un estudio de cohortes retrospectivo de 1.173 pacientes epilépticos en tratamiento con LEV, hallaron 4 FR para la producción de efectos adversos psiquiátricos asociados al uso de LEV: sexo femenino, depresión, ansiedad y consumo de drogas de uso recreativo. Y una probabilidad creciente de sufrir dichos efectos adversos vinculada a la presencia de un mayor número de FR: 8% (0 FR), 11-17% (1 FR), 17-31% (2 FR), 30-42% (3 FR) y 49% (4 FR). También constataron que la presencia de depresión y/o drogadicción como FR en cada estrato probabilístico, confiere de forma consistente un mayor riesgo.

La etiopatogenia exacta del TPILEV se desconoce, pero se propugna que la pérdida neuronal hipocampal y una reorganización sináptica disruptiva excitatoria de la vía mesolímbica, actuarían como sustrato epileptogénico^{3,4}.

En nuestros 3 casos optamos por emplear ESL como FAE, ya que poseyendo un mecanismo de acción similar a CBZ (bloqueo de los canales del sodio, con la particularidad de estabilizar el estado inactivo de los canales del sodio voltaje-dependientes)²¹, encontrándose ya aprobado en dicho momento para el tratamiento en monoterapia de la crisis epilépticas focales, con o sin generalización secundaria (en pacientes adultos con epilepsia recién diagnosticada)²², nos aportaba una mayor comodidad posológica (monodosis nocturna), sin interferir con las sesiones de neurorrehabilitación, con una efectividad no inferior a CBZ²³ y un menor riesgo de hiponatremia que CBZ y oxcarbazepina^{21,22}.

Nuestra serie comparte los 3 FR enunciados por Chen et al. (2016)³ y el sexo femenino de los FR de Josephson et al. (2019)²⁰, con una evolución favorable tras sustituir LEV por ESL. Se debe realizar una estrecha monitorización clínica, para la detección precoz del TPILEV, en los casos que reúnan estas características, especialmente si existen antecedentes psicóticos, ya que el TPILEV es potencialmente reversible tras interrumpir LEV, lo cual evita el uso de neurólépticos que pueden reducir el umbral epileptógeno y desencadenar y/o agravar las crisis epilépticas. El ESL constituye una opción terapéutica a tener en cuenta en este contexto, especialmente en pacientes con dificultades para satisfacer una adherencia terapéutica óptima a varias dosis diarias.

Finalmente, en respuesta a la pregunta planteada en el título del artículo, podría esgrimirse que existe un perfil de paciente epiléptico más proclive a sufrir un TPILEV, tanto desde el punto biológico (género femenino) como neuroestructural (lesión a nivel temporal), y que mediante un mecanismo fisiopatológico todavía sin aclarar (tampoco la dosis exacta), el empleo de LEV favorecería su aparición. No obstante, aún se necesitan estudios adicionales, bien diseñados, prospectivos, controlados y aleatorizados, con tamaños muestrales mayores, que permitan esclarecer esta hipótesis causal.

Sin embargo, 2 limitaciones principales deben tenerse en cuenta. Primero, reportamos una serie de 3 casos. En segundo lugar, nuestras 3 pacientes fueron diagnosticadas clínicamente de epilepsia, ya que el diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico, siendo para ello esencial una descripción semiológica detallada y/o videograbación de los episodios por parte de los testigos, lo cual debe quedar reflejado en la historia clínica^{11,24-26}. Por lo que no se realizó un electroencefalograma (EEG), dada la evolución clínica favorable tras el cambio de LEV por ESL. Si bien, el resultado del EEG, y/o el vídeo-EEG, habría sido un dato complementario útil para afianzar el diagnóstico diferencial con el fenómeno de normalización forzada^{14,16}.

Financiación

Nuestro trabajo ha sido redactado libremente, sin financiación por ninguna empresa o entidad pública o privada.

Bibliografía

- Harper D. Psychosis. Online etymology dictionary. 2001-2019 [consultado 7 Jul 2019] Disponible en: <https://www.etymonline.com/search?q=psychosis>.
- Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:270-80.
- Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*. 2016;139:2668-78.
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioral comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*. 2012;380:1180-92.
- Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: A population-based family study. *Biol Psychiatry*. 2012;71:836-9.
- Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1095-103.
- Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003;61:704-6.
- Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia*. 2007;48:2322-6.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
- Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:130-5.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21.
- López González FJ, Rodríguez Osorio X. Concepto y clasificación de la epilepsia vascular. En: Mauri Llerda JA, Tejero Juste C, editores. *Epilepsia vascular*. 2.ª ed Majadahonda: Ergon; 2018. p. 1-9.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-30.
- González Mingot C, Gil Villar MP, Calvo Medel D, Corbalán Sevilla T, Martínez Martínez L, Iñiguez Martínez C, et al. Psicosis epiléptica periictal, una causa de psicosis reversible. *Neurología*. 2013;28:81-7.
- Trastornos neurocognitivos. Síndrome confusional. En: American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed.; DSM-5 (versión española: guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2014. 326-33.
- Calle-López Y, Ladino LD, Benjumea-Cuarteras V, Castrillón-Velilla DM, Téllez-Zenteno JF, Wolf P. Forced normalization: A systematic review. *Epilepsia*. 2019;60:1610-8.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
- Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos. En: American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed.; DSM-5 (versión española: guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2014. p. 59-63.

19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
20. Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten SB, Singh S, Sajobi TT, et al. Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription. *JAMA Neurol.* 2019;76:440–6.
21. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25:508–36.
22. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: Systematic review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:309–24.
23. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Löffler K, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia.* 2018;59:479–91.
24. Jackson MJ. Concise guidance: Diagnosis and management of the epilepsies in adults. *Clin Med (Lond).* 2014;14:422–7.
25. Saiz Díaz RA, Sancho Rieger J. Concepto y diagnóstico de epilepsia. Terminología de las crisis epilépticas. Semiología de las crisis epilépticas. En: Sancho Rieger J, Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5, SA; 2012. p. 17–28.
26. Casas Fernández C, Serrano Castro PJ. Concepto y diagnóstico de epilepsia. La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en las distintas edades. En: Sancho Rieger J, Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5, SA; 2012. p. 29–38.

M. León Ruiz^{a,*}, M.L. Rodríguez Sarasa^b,
L. Sanjuán Rodríguez^c, J. Benito-León^{d,e,f},
O. Álvarez de Toledo^g, M.T. Pérez Nieves^{b,h}
y S. Arce Arceⁱ

^a Servicio de Neurología, Clínica San Vicente, Madrid, España

^b Departamento de Gerencia, Clínica San Vicente, Madrid, España

^c Departamento de Dirección de Gestión Sanitaria, Clínica San Vicente, Madrid, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

^g Servicio de Medicina Interna, Clínica San Vicente, Madrid, España

^h Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, Clínica San Vicente, Madrid, España

ⁱ Servicio de Psiquiatría, Clínica San Vicente, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pistolpete271285@hotmail.com
(M. León Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.10.009>

«Lágrimas dulces»: meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* secundario a mucocele etmoidal



«Sweet tears»: *Streptococcus salivarius* meningitis secondary to ethmoidal mucocele

Sr. Editor:

La meningitis bacteriana presenta una elevada morbimortalidad. Entre los principales patógenos se encuentran: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* en la población general, y *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes* en neonatos e inmunocomprometidos, respectivamente. El tratamiento empírico recomendado en la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad es el uso combinado de cefalosporinas junto a vancomicina, pudiendo asociar otro beta-lactámico^{1,2}. La meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* en nuestro medio es poco frecuente, estando relacionada principalmente con procedimientos espinales³.

Presentamos el caso de una mujer de 54 años, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos relevantes que acudió a urgencias por cefalea holocraneal de inicio brusco de 6 h de evolución, fiebre de 38,5 °C, náuseas y vómitos. Además, refería desde hacía 4 meses sensación de «lágrimas dulces» con relación a la rinorrea derecha, que se desencadenaba por la flexión anterior del cuello, tanto en sedestación como bipedestación, hecho atribuible a la disminución del retorno venoso y al aumento momentáneo de la presión endocraneal. Al examen físico presentaba malestar general, tensión arterial 158/89 mmHg, frecuencia cardiaca 106 lpm, saturación aire ambiente del 95% y rítmica con murmullo vesicular conservado. Al examen neurológico se hallaba somnolienta (escala de coma de Glasgow M6 V4 O3). Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal con resultados dentro de la normalidad. La punción lumbar mostró un líquido purulento, sin poder determinar presión de apertura, con los siguientes resultados: 5.360 µl leucocitos (normal: < 5) con 74% polimorfonucleares, proteinorraquia 173 mg/dl (normal: < 30), y glucorraquia 60 mg/dl (normal: 40-70) con glucosa sérica simultánea de 154 mg/dl, estableciéndose el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Se inició tratamiento intravenoso empírico con ceftriaxona 2 g c/12 h, vancomicina 1 g c/12 h, ampicilina 2 g c/4 h