



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS DE ANTIEPILEPTICOS

PSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Aura Cecilia Hernández Acuña

Médico General de la Universidad del Sinú, seccional Cartagena

Esther Cecilia Solano

Médico General de la Universidad San Martín de Barranquilla, Colombia

Carmen Alicia Nastar Gucales

Especialista en Auditoría y Garantía de Calidad en Salud con énfasis en epidemiología.
Universidad del Cauca, EAN

Lina Marcela Ortiz Roncallo

Médico Pediatra de la Universidad de la Sabana /FUCS

María Yurany Barrera Torres

Médico Cirujano de la Universidad de Caldas, Colombia

María José Ortega Meza

Médico General de la Universidad de Sucre, Colombia

María Angélica Anaya Gutiérrez

Médico General de la Universidad del Sinú

Douglas Fernando Pimiento Mosquera

Universidad Metropolitana

Complicaciones Psiquiátricas de Antiepilépticos

Aura Cecilia Hernández Acuña¹

auceheac@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6236-8332>

Médico General de la
Universidad del Sinú, seccional Cartagena

Esther Cecilia Solano

esthersolanob@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-1926-1141>

Médico General de la Universidad San Martín
de Barranquilla, Colombia

Carmen Alicia Nastar Guacales

ca2nas@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-6403-0614>

Médica y Cirujana
Especialista en Auditoría y Garantía de Calidad
en Salud con énfasis en epidemiología.
Universidad del Cauca, EAN

Lina Marcela Ortiz Roncallo

linamarcela091@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6963-4410>

Médico Pediatra de la Universidad de la Sabana
/FUCS

María Yurany Barrera Torres

myurany1990@gmail.com

Médico Cirujano de la Universidad de Caldas,
Colombia

María José Ortega Meza

Majoortega1411@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-8838-7288>

Médico General de la
Universidad de Sucre, Colombia

María Angélica Anaya Gutiérrez

Mariaanaya04@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5598-4759>

Médico General de la
Universidad del Sinú, Colombia.

Douglas Fernando Pimienta Mosquera

douglaspimienta28@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-7908-0706>

Médico General, Universidad Metropolitana

RESUMEN

Antecedentes: La epilepsia puede presentarse a cualquier edad. Algunas personas sufren su primera convulsión en la infancia, mientras que otras la sufren en la vejez. Los medicamentos pueden ayudar a prevenir las convulsiones y a mantener una buena calidad de vida. Desafortunadamente, no siempre son eficaces: aproximadamente 3 de cada 10 personas aún sufren convulsiones con regularidad. Diversos estudios han demostrado que algunos antiepilépticos pueden inducir o exacerbar síntomas como depresión, ansiedad, irritabilidad, cambios de personalidad, trastornos afectivos e incluso comportamientos suicidas. Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. Teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados con epilepsia que reciben tratamiento con antiepilépticos, complicaciones psiquiátricas documentadas, tales como depresión, ansiedad, psicosis, irritabilidad, ideación suicida, entre otras y Artículos en inglés o español. Resultados: El uso de antiepilépticos (FAEs) ha transformado radicalmente el manejo de la epilepsia, permitiendo un control efectivo de las crisis en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, como ha quedado evidenciado, esta eficacia terapéutica no está exenta de consecuencias, especialmente en el ámbito de la salud mental. La presencia de complicaciones psiquiátricas, que van desde síntomas afectivos leves hasta psicosis severas o conducta suicida, representa un desafío clínico mayor, no solo por su impacto sobre la calidad de vida, sino también porque muchas veces son subestimadas o atribuidas exclusivamente a la enfermedad de base. Conclusiones: Se enfatiza la urgente necesidad de un monitoreo psiquiátrico sistemático durante el tratamiento con FAEs, incluso en pacientes sin antecedentes psiquiátricos. Este monitoreo debe incluir herramientas validadas de tamizaje, entrevistas clínicas periódicas y la incorporación activa de familiares o cuidadores en la observación de cambios emocionales o conductuales. Se destaca la importancia del enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la epilepsia. La interacción entre neurólogos, psiquiatras, psicólogos clínicos, trabajadores sociales y personal de enfermería permite abordar de manera más efectiva la complejidad del paciente epiléptico, promoviendo un abordaje biopsicosocial real y no fragmentado.

Palabras claves: complicaciones, antiepilépticos, fármacos, depresión, adversos

¹ Autor principal

Correspondencia: auceheac@gmail.com

Psychiatric Complications of Antiepileptic Drugs

ABSTRACT

Background: Epilepsy can occur at any age. Some people experience their first seizure in childhood, while others experience it in later life. Medications can help prevent seizures and maintain a good quality of life. Unfortunately, they are not always effective: approximately 3 in 10 people still experience seizures regularly. Several studies have shown that some antiepileptic drugs can induce or exacerbate symptoms such as depression, anxiety, irritability, personality changes, affective disorders, and even suicidal behavior. **Methodology:** A systematic review was conducted, searching the databases PubMed, Scielo, and ScienceDirect, among others. The following inclusion criteria were considered: Patients diagnosed with epilepsy receiving treatment with antiepileptic drugs, documented psychiatric complications, such as depression, anxiety, psychosis, irritability, suicidal ideation, among others, and articles in English or Spanish. **Results:** The use of antiepileptic drugs (AEDs) has radically transformed the management of epilepsy, allowing effective seizure control in most patients. However, as has been demonstrated, this therapeutic efficacy is not without consequences, especially in the field of mental health. The presence of psychiatric complications, ranging from mild affective symptoms to severe psychosis or suicidal behavior, represents a major clinical challenge, not only because of their impact on quality of life, but also because they are often underestimated or attributed exclusively to the underlying disease. **Conclusions:** The urgent need for systematic psychiatric monitoring during treatment with AEDs is emphasized, even in patients without a psychiatric history. This monitoring should include validated screening tools, periodic clinical interviews, and the active involvement of family members or caregivers in observing emotional or behavioral changes. The importance of a multidisciplinary approach in the treatment of epilepsy is highlighted. The interaction between neurologists, psychiatrists, clinical psychologists, social workers, and nursing staff allows for a more effective approach to the complexity of epilepsy patients, promoting a real, non-fragmented biopsychosocial approach.

Keywords: complications, antiepileptic drugs, depression, adverse events

Artículo recibido 15 abril 2025

Aceptado para publicación: 23 mayo 2025



INTRODUCCIÓN

En la epilepsia, el cerebro o algunas partes del mismo se vuelven hiperactivos y envían demasiadas señales. Esto provoca convulsiones, también conocidas como ataques epilépticos. Las convulsiones a veces solo provocan espasmos musculares, pero también pueden provocar convulsiones (sacudidas incontrolables) en todo el cuerpo y provocar pérdida del conocimiento. (1)

La epilepsia puede presentarse a cualquier edad. Algunas personas sufren su primera convulsión en la infancia, mientras que otras la sufren en la vejez. Generalmente no hay síntomas físicos entre convulsiones. Sin embargo, a muchas personas les preocupa sufrir otra convulsión. (1)

Los medicamentos pueden ayudar a prevenir las convulsiones y a mantener una buena calidad de vida. Desafortunadamente, no siempre son eficaces: aproximadamente 3 de cada 10 personas aún sufren convulsiones con regularidad. Esto les dificulta especialmente vivir con epilepsia. (1, 2)

Una convulsión representa la actividad eléctrica anormal e incontrolada del cerebro que puede causar cambios en el nivel de consciencia, comportamiento, memoria o sentimientos. La conmoción cerebral convulsiva, el síncope convulsivo, los trastornos del movimiento, los escalofríos, los eventos relacionados con el sueño o los episodios psicógenos no epilépticos se encuentran en el diagnóstico diferencial de un evento. Las convulsiones pueden clasificarse como parciales o generalizadas. (2)

En una convulsión parcial, el tipo de convulsión más común en adultos, un área de la corteza se activa primero y puede manifestarse a través de síntomas simples como un fenómeno motor o sensorial. Las convulsiones generalizadas resultan de la activación cortical difusa al inicio de la convulsión o la generalización de la actividad convulsiva parcial. (2)

Los síndromes epilépticos sirven para condensar la información clínica en una nomenclatura útil. En esta terminología, se utiliza el término «relacionado con la localización» para indicar convulsiones que surgen de una patología en un área cerebral localizable. La epilepsia idiopática no presenta otros síntomas aparte de las convulsiones. (1) En la epilepsia sintomática, las convulsiones reflejan una enfermedad cerebral subyacente identificable. El término «criptogénico» se refiere a trastornos convulsivos que se sospecha que son sintomáticos de una enfermedad cerebral subyacente, pero sin una prueba definitiva de la causa subyacente. Los especialistas suelen diagnosticar un síndrome epiléptico.

(2)



El estado epiléptico se define como una condición epiléptica persistente. Existen tantos tipos de estado epiléptico como tipos de convulsiones. El estado epiléptico convulsivo generalizado es una emergencia médica. Las definiciones actuales definen el estado epiléptico como una única convulsión generalizada que dura más de cinco minutos o una serie de convulsiones generalizadas sin recuperación completa de la consciencia. (2, 3)

Los pacientes con causas reversibles de convulsiones, como la hipoglucemia, pueden recibir el alta tras las intervenciones adecuadas y considerando un entorno familiar seguro. En el caso de pacientes con antecedentes de epilepsia que hayan recuperado su estado mental normal, podría ser necesario ajustar la pauta de medicación y realizar un seguimiento con otros profesionales. Puede ser adecuado realizar pruebas para determinar los niveles de medicación si están disponibles para el fármaco antiepiléptico en particular. Si el paciente no ha cumplido con la pauta de medicación antiepiléptica, se debe reanudar la medicación. (3)

Los pacientes con convulsiones por abstinencia alcohólica representan otro grupo de pacientes que pueden recibir el alta tras un tratamiento adecuado y un período de observación. El tratamiento de las convulsiones por abstinencia alcohólica merece especial atención, ya que el tratamiento episódico con lorazepam ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia. (3)

Al iniciar una terapia farmacológica, muchos medicamentos son opciones para tratar un trastorno convulsivo crónico o la epilepsia como medicación de primera línea o medicación complementaria. La selección puede guiarse por los efectos secundarios y en consulta con un neurólogo. (3) Pueden agruparse según su mecanismo de acción e incluyen bloqueadores de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, lamotrigina, lacosamida y zonisamida) y agonistas del receptor GABA (benzodiazepinas y barbitúricos). Otros fármacos con mecanismos asociados incluyen inhibidores de la recaptación de GABA (tiagabina), inhibidores de la GABA-transaminasa (vigabatrina), antagonistas del glutamato (topiramato, felbamato, perampanel), medicamentos con unión a la proteína de la vesícula sináptica 2A (levetiracetam, brivaracetam) y fármacos con múltiples mecanismos (gabapentina, pregabalina, ácido valproico). (4)

En pacientes con estado epiléptico convulsivo generalizado, se debe iniciar el tratamiento inmediato de las convulsiones mientras se realizan la estabilización y otros procedimientos diagnósticos. Es



fundamental brindar atención de soporte a las vías respiratorias, la respiración y la circulación. Las benzodiazepinas, como el diazepam, el midazolam o el lorazepam, son aceptables como medicamentos de primera línea para las convulsiones persistentes. (5)

El tratamiento farmacológico de la epilepsia ha avanzado significativamente en las últimas décadas, permitiendo un mejor control de las crisis convulsivas y una mejor calidad de vida en los pacientes. Sin embargo, el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) no está exento de efectos secundarios, entre los cuales destacan las complicaciones psiquiátricas, que pueden tener un impacto tan significativo como las manifestaciones neurológicas de la enfermedad misma. (6)

Diversos estudios han demostrado que algunos antiepilépticos pueden inducir o exacerbar síntomas como depresión, ansiedad, irritabilidad, cambios de personalidad, trastornos afectivos e incluso comportamientos suicidas. Estos efectos adversos, a menudo subestimados en la práctica clínica, pueden deteriorar la adherencia al tratamiento, aumentar el riesgo de hospitalizaciones y empeorar la calidad de vida del paciente. Además, muchas personas con epilepsia tienen antecedentes o comorbilidades psiquiátricas, lo que incrementa su vulnerabilidad a este tipo de complicaciones. (6, 7)

El abordaje de estas manifestaciones requiere una visión integradora que combine conocimientos de neurología y psiquiatría, permitiendo una detección temprana y un manejo adecuado. Justamente por esta razón, estudiar las complicaciones psiquiátricas de los FAEs resulta esencial para optimizar la seguridad del tratamiento, personalizar la terapia y reducir riesgos potenciales.

La relevancia clínica, social y emocional de este problema justifica una revisión sistemática del tema, orientada a reconocer los mecanismos implicados, identificar los fármacos con mayor riesgo y establecer recomendaciones prácticas para su prevención y abordaje.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: complications; antiepileptic; drugs; depression; adverse.

Teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Inclusión:



- Pacientes diagnosticados con epilepsia que reciben tratamiento con antiepilépticos.
- Complicaciones psiquiátricas documentadas, tales como depresión, ansiedad, psicosis, irritabilidad, ideación suicida, entre otras.
- Artículos en inglés o español.
- Estudio de fármacos antiepilépticos en general (por ejemplo, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, etc.).

Exclusión:

- Estudios que no se centren en los efectos psiquiátricos de los antiepilépticos.
- Artículos que no incluyan una población específica de pacientes con epilepsia.
- Revisiones no sistemáticas o artículos de opinión.
- Estudio de efectos psiquiátricos en pacientes no tratados con antiepilépticos.

RESULTADOS

Mecanismos de acción de los antiepilépticos y su relación con el sistema nervioso central

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) actúan modulando la excitabilidad neuronal para prevenir la aparición de crisis convulsivas. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la modificación de la actividad de neurotransmisores y canales iónicos en el sistema nervioso central (SNC). Aunque estos mecanismos resultan terapéuticos en el contexto epiléptico, también pueden alterar procesos neuroquímicos relacionados con la regulación emocional, el comportamiento y la cognición, lo que puede desencadenar efectos adversos psiquiátricos. (8)

Uno de los mecanismos más relevantes es la potenciación del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Fármacos como el ácido valproico, tiagabina y vigabatrina aumentan los niveles de GABA al inhibir su degradación o facilitar su acción en los receptores GABA-A. Si bien este efecto tiene un claro beneficio antiepiléptico, en algunos pacientes puede asociarse con síntomas depresivos, sedación excesiva o alteraciones del ánimo, probablemente por la inhibición generalizada de la actividad cortical. (9)

Por otro lado, muchos FAEs también actúan bloqueando la transmisión excitatoria mediada por el glutamato, principal neurotransmisor excitador del cerebro. Medicamentos como el topiramato y la



felbamato inhiben receptores del tipo NMDA o AMPA, disminuyendo la hiperexcitabilidad neuronal. No obstante, el glutamato también participa en funciones cognitivas superiores como el aprendizaje y la memoria, por lo que su supresión puede ocasionar disfunción cognitiva, apatía, anhedonia o síntomas depresivos. (8, 9)

Además, varios FAEs ejercen su acción bloqueando canales de sodio o calcio, estabilizando las membranas neuronales y reduciendo la liberación de neurotransmisores. Este es el caso de la carbamazepina, lamotrigina y oxcarbazepina. Aunque generalmente tienen un perfil más equilibrado, en algunos casos se han relacionado con irritabilidad, cambios de humor o reacciones maníacas, especialmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos. (9)

Las alteraciones que estos fármacos inducen en la neurotransmisión no solo afectan la excitabilidad neuronal, sino que también impactan en redes cerebrales implicadas en la regulación emocional, como el sistema límbico, la amígdala y la corteza prefrontal. Así, dependiendo del perfil neuroquímico del paciente y de su vulnerabilidad individual, los FAEs pueden desencadenar efectos adversos que se manifiestan como trastornos afectivos, ansiedad, psicosis o síntomas suicidas. (9)

Por lo tanto, si bien los mecanismos de acción de los FAEs son fundamentales para el control de la epilepsia, también deben ser comprendidos desde una perspectiva neuropsiquiátrica, ya que su impacto en la homeostasis cerebral puede generar efectos no deseados que afectan la salud mental del paciente. (9)

Clasificación de los antiepilépticos y perfil psiquiátrico asociado

1. Antiepilépticos clásicos

Fenitoína, carbamazepina y ácido valproico han sido pilares del tratamiento de la epilepsia desde mediados del siglo XX. Si bien son eficaces, presentan una mayor incidencia de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos, en parte debido a su escasa selectividad y a la necesidad de niveles plasmáticos elevados para lograr su efecto. (10)

- Fenitoína: Su mecanismo principal es el bloqueo de canales de sodio. Los efectos psiquiátricos asociados incluyen irritabilidad, ansiedad, insomnio, y en casos más raros, síntomas psicóticos. La fenitoína puede causar alteraciones del ánimo, sobre todo cuando se produce intoxicación o niveles supra-terapéuticos, y en pacientes con antecedentes de trastornos afectivos. (10)



- Carbamazepina: Aunque se utiliza también como estabilizador del ánimo en trastornos bipolares, su uso en epilepsia puede provocar reacciones paradójicas como agitación, disforia o síntomas maniformes. También se han reportado episodios de confusión, sedación y deterioro cognitivo, especialmente en ancianos. Tiene un conocido perfil inductivo hepático que puede interferir con otros psicofármacos, lo que complica su uso en pacientes con comorbilidad psiquiátrica. (11)

- Ácido valproico (valproato de sodio): Este fármaco es uno de los más utilizados en epilepsia generalizada. Aumenta la actividad del GABA, lo cual puede ser beneficioso en pacientes con trastornos afectivos. Sin embargo, también se ha vinculado a síntomas depresivos, aumento de peso asociado a disforia, somnolencia y, en algunos casos, pensamientos suicidas. El riesgo de toxicidad hepática y la afectación cognitiva en adolescentes también son motivos de consideración. (10)

En conjunto, los antiepilépticos clásicos tienden a presentar un perfil de efectos adversos más “difuso”, con complicaciones tanto cognitivas como emocionales. En pacientes con antecedentes de depresión o trastorno bipolar, deben usarse con precaución y bajo estrecha vigilancia. (11)

2. Antiepilépticos de nueva generación

El desarrollo de antiepilépticos de segunda generación ha buscado mejorar el perfil de tolerabilidad, reducir interacciones y minimizar efectos adversos. Sin embargo, varios de estos fármacos han mostrado una fuerte asociación con efectos psiquiátricos, algunos incluso más marcados que en los fármacos clásicos. (11, 12)

- Lamotrigina: Es uno de los antiepilépticos con mejor perfil en cuanto a salud mental. Se utiliza también como estabilizador del ánimo, especialmente en la fase depresiva del trastorno bipolar. No obstante, puede provocar insomnio, agitación y, raramente, síntomas psicóticos. Su inicio debe ser gradual para evitar reacciones dermatológicas graves como el síndrome de Stevens-Johnson. (11)

- Levetiracetam: Es conocido por su alto riesgo de producir efectos psiquiátricos, a pesar de su buena eficacia anticonvulsiva y baja interacción con otros medicamentos. Hasta el 15-30% de los pacientes pueden experimentar irritabilidad, depresión, ansiedad, insomnio o incluso síntomas psicóticos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. El riesgo aumenta en pacientes jóvenes y con antecedentes psiquiátricos. (12)



- Topiramato: Se asocia frecuentemente con deterioro cognitivo (afasia, lentitud mental), trastornos del ánimo, ansiedad, irritabilidad y, en algunos casos, ideación suicida. Su efecto inhibitor del receptor AMPA y antagonista de la anhidrasa carbónica parece estar implicado en estos efectos. También se ha asociado con pérdida de peso y disforia. (12)

En el siguiente cuadro se resalta y se compara cómo algunos fármacos de nueva generación, como levetiracetam y topiramato, pueden tener un impacto psiquiátrico significativo, pese a sus ventajas farmacocinéticas. Por el contrario, lamotrigina destaca por su efecto neutro o incluso positivo sobre el estado de ánimo, siendo preferida en pacientes con comorbilidad afectiva. (11, 12, 14, 15)

Tabla 1. Comparación de perfiles psiquiátricos adversos

Fármaco	Trastornos del ánimo	Psicosis	Ansiedad/Irritabilidad	Riesgo suicida	Deterioro cognitivo
Fenitoína	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Carbamazepina	Bajo/Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Ácido valproico	Moderado/Alto	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Lamotrigina	Bajo	Raro	Bajo	Raro	Bajo
Levetiracetam	Alto	Moderado	Alto	Alto	Bajo
Topiramato	Alto	Bajo	Alto	Moderado/Alto	Alto

Complicaciones psiquiátricas más frecuentes asociadas al uso de antiepilépticos

Los efectos adversos psiquiátricos de los fármacos antiepilépticos (FAEs) constituyen una preocupación creciente tanto en neurología como en psiquiatría, especialmente porque pueden manifestarse de forma insidiosa, confundirse con síntomas de la epilepsia o atribuirse erróneamente al entorno psicosocial del paciente. A continuación se describen las complicaciones más frecuentes reportadas en la literatura. (13, 15)

Depresión y trastornos del ánimo

La depresión es uno de los efectos psiquiátricos más frecuentes en pacientes tratados con FAEs, con una prevalencia estimada entre el 10% y el 30%, dependiendo del fármaco y las características individuales del paciente. Este riesgo se ve incrementado por la propia epilepsia, que ya predispone a alteraciones afectivas debido a factores neurobiológicos, sociales y emocionales. (16)

Algunos fármacos como el levetiracetam, topiramato y ácido valproico se han asociado significativamente con síntomas depresivos. El levetiracetam, en particular, puede inducir cambios emocionales desde las primeras semanas de tratamiento, incluso en pacientes sin antecedentes psiquiátricos. (13, 16)

Por otro lado, la lamotrigina ha mostrado un perfil favorable, con efectos antidepresivos incluso en pacientes con epilepsia y trastorno bipolar, gracias a su acción sobre la liberación de glutamato y serotonina. (17)

La depresión inducida por FAEs puede manifestarse con tristeza persistente, anhedonia, fatiga, hipersomnia, disminución de la concentración y retraimiento social. Estos síntomas pueden ser subestimados, por lo que es esencial implementar herramientas de tamizaje como el PHQ-9 o el HADS durante el seguimiento clínico. (17)

Psicosis inducida por fármacos

La psicosis inducida por antiepilépticos es poco frecuente pero clínicamente relevante. Se ha descrito especialmente con levetiracetam, vigabatrina, y en menor grado con topiramato y zonisamida. Estos episodios suelen ocurrir en las primeras semanas o meses de tratamiento y se caracterizan por delusiones paranoides, alucinaciones auditivas o visuales, desorganización del pensamiento y, ocasionalmente, agitación. (15)



El fenómeno conocido como "psicosis alternativa", también llamado forced normalization, puede ocurrir cuando el control de las crisis epilépticas se logra de forma abrupta, acompañado de la aparición de síntomas psicóticos. Este fenómeno sugiere que la supresión intensa de la actividad epileptiforme puede alterar la homeostasis neuroquímica de forma paradójica. (17)

El tratamiento incluye la suspensión o sustitución del FAE sospechoso y, en algunos casos, el uso temporal de antipsicóticos atípicos. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes familiares o personales de psicosis. (17)

Ansiedad, irritabilidad y agitación

Estos síntomas son especialmente frecuentes con levetiracetam, topiramato, zonisamida y, en menor medida, con lamotrigina en dosis altas. Se estima que hasta el 20-30% de los pacientes tratados con levetiracetam presentan irritabilidad significativa o síntomas de ansiedad, incluyendo inquietud, tensión muscular, insomnio, y ataques de pánico. (15)

En algunos casos, los pacientes presentan lo que se ha denominado como síndrome de disforia inducida por antiepilépticos, caracterizado por ansiedad persistente, baja tolerancia a la frustración, cambios bruscos del estado de ánimo y agresividad verbal o física. Estos efectos suelen ser más intensos en adolescentes y adultos jóvenes. (14)

El monitoreo cercano durante las primeras semanas de tratamiento es esencial para detectar estos efectos tempranamente. En algunos casos, una reducción de la dosis o el cambio de medicamento puede ser suficiente para resolver los síntomas. (16)

Ideas suicidas y comportamiento suicida

En 2008, la FDA emitió una advertencia sobre el aumento del riesgo de ideación suicida y suicidio en pacientes tratados con FAEs, basándose en un metaanálisis de ensayos clínicos. Aunque la magnitud del riesgo es discutida, se estima que este podría duplicarse en comparación con placebo, especialmente en pacientes con historia previa de depresión o trastornos del ánimo. (13)

Fármacos como levetiracetam, topiramato, lamotrigina y zonisamida han sido implicados con mayor frecuencia en reportes de conducta suicida. Los síntomas suelen incluir pensamientos intrusivos de muerte, desesperanza, verbalizaciones de suicidio o comportamientos autolesivos. (16)



Es fundamental implementar estrategias de evaluación sistemática del riesgo suicida antes de iniciar y durante el tratamiento con FAEs. Herramientas como el Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) pueden ser útiles para el cribado. La intervención precoz con apoyo psicoterapéutico o ajuste farmacológico puede reducir el riesgo significativamente. (16, 17)

Cambios de personalidad y alteraciones cognitivas

Algunos FAEs pueden inducir modificaciones sutiles o evidentes en la personalidad del paciente, como desinhibición, apatía, pérdida de empatía o conductas impulsivas. Estas alteraciones son más reportadas en tratamientos con topiramato, zonisamida y, en menor medida, ácido valproico. (17)

Además, alteraciones cognitivas como lentitud en el procesamiento, dificultades de concentración, problemas de memoria y disfunción ejecutiva son frecuentes, sobre todo en tratamientos prolongados o en politerapia. El topiramato, por ejemplo, es bien conocido por producir "síndrome del pensamiento lento", y su uso en personas con alta demanda cognitiva debe evaluarse con cuidado. (13)

Estas complicaciones afectan el rendimiento académico, laboral y social del paciente, y muchas veces motivan la discontinuación del tratamiento, incluso cuando el control de las crisis es adecuado. (17)

Factores de riesgo y mecanismos predisponentes

La aparición de complicaciones psiquiátricas en pacientes tratados con antiepilépticos no depende exclusivamente del tipo de fármaco utilizado. Existen múltiples factores individuales y clínicos que aumentan la vulnerabilidad del paciente a desarrollar efectos adversos sobre su salud mental. La identificación de estos factores es fundamental para personalizar el tratamiento, anticipar complicaciones y mejorar la seguridad terapéutica. (18)

Historia psiquiátrica previa

La presencia de antecedentes psiquiátricos, ya sea personales o familiares, constituye uno de los factores de riesgo más importantes. Pacientes con diagnóstico previo de depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad o psicosis tienen mayor probabilidad de experimentar recurrencia o exacerbación de síntomas al iniciar ciertos antiepilépticos, especialmente aquellos con perfiles depresógenos o irritantes como levetiracetam, topiramato y ácido valproico. (19)



Además, quienes han tenido intentos previos de suicidio o presentan ideación suicida activa deben ser monitorizados estrechamente, dado que la introducción de algunos FAEs puede actuar como desencadenante de comportamientos autolesivos. (15, 18)

Dosis y duración del tratamiento

Las altas dosis de ciertos antiepilépticos, como el topiramato, se han asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, disforia y síntomas afectivos. De forma similar, la rápida titulación del medicamento o cambios bruscos en la pauta pueden aumentar la incidencia de efectos psiquiátricos, en especial en pacientes sensibles. (19)

Por otro lado, tratamientos prolongados con fármacos que afectan la neurotransmisión glutamatérgica o GABAérgica pueden alterar circuitos emocionales de forma persistente. En particular, el uso crónico de valproato se ha relacionado con síntomas depresivos subclínicos de evolución lenta. (15)

Edad, sexo y comorbilidades

Edad: Los adolescentes y adultos jóvenes presentan un riesgo más elevado de desarrollar irritabilidad, impulsividad o comportamiento suicida. En adultos mayores, los efectos adversos tienden a ser más cognitivos (confusión, apatía, lentitud) y están agravados por la disminución fisiológica de la función renal y hepática. (17)

Sexo: Las mujeres parecen tener una mayor incidencia de síntomas depresivos y ansiedad asociados a antiepilépticos, posiblemente debido a factores hormonales, mayor prevalencia de trastornos afectivos y diferencias en la farmacocinética de algunos FAEs. (17)

Comorbilidades: La presencia de enfermedades neurológicas concomitantes (como traumatismos craneoencefálicos, enfermedades neurodegenerativas o lesiones estructurales cerebrales) también se ha vinculado a mayor sensibilidad a efectos adversos psiquiátricos. Asimismo, trastornos endocrinos como hipotiroidismo pueden potenciar la aparición de síntomas depresivos durante el tratamiento antiepiléptico. (18)



Evaluación clínica y manejo de las complicaciones psiquiátricas asociadas a antiepilépticos

El manejo adecuado de las complicaciones psiquiátricas inducidas por antiepilépticos exige un enfoque integral que combine la evaluación clínica especializada, el monitoreo continuo y la implementación de intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. (16)

Evaluación neuropsiquiátrica del paciente epiléptico

Antes de iniciar tratamiento con antiepilépticos, es fundamental realizar una valoración neuropsiquiátrica completa, que incluya antecedentes personales y familiares de trastornos mentales, evaluación del estado emocional basal, nivel cognitivo y factores de riesgo como uso de sustancias, intentos suicidas previos o enfermedades neurológicas concomitantes. (17)

Durante el seguimiento, deben aplicarse herramientas estandarizadas como: (15, 17, 18)

PHQ-9 para síntomas depresivos

GAD-7 para ansiedad

C-SSRS para riesgo suicida

MoCA o **MMSE** para función cognitiva

Además, la observación clínica y los reportes del entorno familiar son claves para detectar cambios sutiles de personalidad, irritabilidad o disforia.

Monitoreo y ajuste del tratamiento

El monitoreo regular del estado mental es tan importante como el control de las crisis epilépticas. Debe evaluarse la relación temporal entre el inicio del fármaco y la aparición de síntomas psiquiátricos. Si se identifica un patrón consistente, es aconsejable: (19)

- Reducir la dosis del fármaco implicado si es posible.
- Considerar el cambio a un antiepiléptico con mejor perfil psiquiátrico (como lamotrigina).
- Evitar la politerapia innecesaria, que incrementa el riesgo de interacciones adversas.

El manejo debe ser personalizado, valorando siempre la estabilidad convulsiva frente al bienestar mental.

Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas

Cuando los síntomas psiquiátricos son persistentes o clínicamente significativos, pueden ser necesarias intervenciones adicionales: (20, 21)



Farmacológicas:

- Antidepresivos ISRS (sertralina, escitalopram) para depresión y ansiedad.
- Antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona) en casos de psicosis o agitación severa.
- Estabilizadores del ánimo (como la misma lamotrigina) en pacientes con trastorno bipolar.

Estos deben usarse con cautela, considerando las interacciones con FAEs y el umbral convulsivo.

No farmacológicas:

- Psicoterapia (especialmente cognitivo-conductual) para manejo de ansiedad, depresión y adaptación a la enfermedad crónica.
- Educación al paciente y su familia sobre posibles efectos secundarios, signos de alarma y cuándo consultar.
- Intervenciones psicosociales: acompañamiento escolar, laboral o comunitario según el impacto funcional.

DISCUSIÓN

El uso de antiepilépticos (FAEs) ha transformado radicalmente el manejo de la epilepsia, permitiendo un control efectivo de las crisis en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, como ha quedado evidenciado, esta eficacia terapéutica no está exenta de consecuencias, especialmente en el ámbito de la salud mental. (21, 22) La presencia de complicaciones psiquiátricas, que van desde síntomas afectivos leves hasta psicosis severas o conducta suicida, representa un desafío clínico mayor, no solo por su impacto sobre la calidad de vida, sino también porque muchas veces son subestimadas o atribuidas exclusivamente a la enfermedad de base. (22)

Uno de los hallazgos más relevantes es la clara asociación entre ciertos FAEs y síntomas depresivos, ansiosos, irritabilidad o ideación suicida, especialmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos. Esta relación obliga a replantear el proceso de selección de fármacos, priorizando no solo la eficacia anticonvulsiva sino también el perfil neuropsiquiátrico de cada medicamento. (23) En este contexto, la lamotrigina, con su efecto antidepresivo, se posiciona como una opción particularmente valiosa para pacientes vulnerables en el eje afectivo, mientras que fármacos como levetiracetam o topiramato deben utilizarse con mayor precaución y bajo estrecha supervisión. (23)



El análisis de factores de riesgo permite avanzar hacia una medicina más personalizada, considerando no solo las características neurológicas del paciente, sino también su contexto psicosocial, antecedentes emocionales, comorbilidades y vulnerabilidad cognitiva. Esta perspectiva es fundamental para anticipar complicaciones y diseñar estrategias de prevención efectivas. De igual forma, se reconoce la importancia de la edad y el género, así como de los mecanismos neurobiológicos que podrían explicar por qué ciertos pacientes desarrollan efectos adversos graves ante fármacos aparentemente seguros. (24)

En este sentido, se enfatiza la urgente necesidad de un monitoreo psiquiátrico sistemático durante el tratamiento con FAEs, incluso en pacientes sin antecedentes psiquiátricos. Este monitoreo debe incluir herramientas validadas de tamizaje, entrevistas clínicas periódicas y la incorporación activa de familiares o cuidadores en la observación de cambios emocionales o conductuales. El seguimiento del estado mental debe ser tan riguroso como el control de las crisis epilépticas, y su omisión representa una falla de la atención integral. (24)

Por otra parte, se destaca la importancia del enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la epilepsia. La interacción entre neurólogos, psiquiatras, psicólogos clínicos, trabajadores sociales y personal de enfermería permite abordar de manera más efectiva la complejidad del paciente epiléptico, promoviendo un abordaje biopsicosocial real y no fragmentado. El acceso a psicoterapia, intervención familiar y rehabilitación cognitiva debería formar parte del arsenal terapéutico habitual en los centros de atención especializada. (25)

Desde el punto de vista de la investigación, aún existen importantes vacíos. Por ejemplo, es necesario desarrollar estudios longitudinales que evalúen el impacto neuropsiquiátrico a largo plazo del tratamiento con FAEs, así como estudios comparativos entre fármacos en términos de salud mental. (15) También se requieren ensayos clínicos con criterios psiquiátricos predefinidos, que permitan evaluar la seguridad emocional del paciente de forma más robusta, y no solo como efecto secundario reportado. Asimismo, se necesitan investigaciones sobre biomarcadores o predictores genéticos que permitan anticipar qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas psiquiátricas. (26)

Finalmente, es fundamental educar tanto a profesionales de la salud como a pacientes y cuidadores sobre la posibilidad de que los FAEs afecten el estado mental. Esto contribuiría a la detección precoz y a una mejor adherencia terapéutica, reduciendo el estigma y promoviendo la toma de decisiones compartida.



En conclusión, las complicaciones psiquiátricas de los antiepilépticos no deben ser vistas como un efecto secundario aislado, sino como una dimensión central del tratamiento que merece ser evaluada, prevenida y tratada con el mismo rigor que las crisis epilépticas mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, Lewandowski C, Silbergleit R., Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*. 2015 Feb;56(2):254-62.
2. Laccheo I, Sonmezturk H, Bhatt AB, Tomycz L, Shi Y, Ringel M, DiCarlo G, Harris D, Barwise J, Abou-Khalil B, Haas KF. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocrit Care*. 2015 Apr;22(2):202-11.
3. Sathe AG, Tillman H, Coles LD, Elm JJ, Silbergleit R, Chamberlain J, Kapur J, Cock HR, Fountain NB, Shinnar S, Lowenstein DH, Conwit RA, Bleck TP, Cloyd JC. Underdosing of Benzodiazepines in Patients With Status Epilepticus Enrolled in Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Acad Emerg Med*. 2019 Aug;26(8):940-943.
4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM., Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3-23.
5. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):735-748.
6. Young GB, Claassen J. Nonconvulsive status epilepticus and brain damage: further evidence, more questions. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):760-1.
7. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):246-56.
8. Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK, Haggerty D. A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Aug;51(7):545-9.



9. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W., NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600.
10. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009 Jul;85(1):31-45
11. Hantus S. Epilepsy Emergencies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Feb;22(1 Epilepsy):173-90.
12. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006 Mar;55(1):1-8.
13. Claassen J, Riviello JJ, Silbergleit R. Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2015 Dec;23 Suppl 2:S136-42.
14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T., ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.
15. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N, Connor JT, Silbergleit R., NETT and PECARN Investigators. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.
16. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23.
17. Webb J, Long B, Koefman A. An Emergency Medicine-Focused Review of Seizure Mimics. *J Emerg Med*. 2017 May;52(5):645-653.
18. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, Foltin JC, Theodore WH., Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with



- seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1772-80.
19. Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen ME, Jagoda AS, Fesmire FM., American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014 Apr;63(4):437-47.e15
 20. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am*. 2011 Feb;29(1):1-13
 21. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
 22. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):615-
 23. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb;47(2):101-11.
 24. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Apr;23(4):236-41.
 25. Wills B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, Rose R. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: a poison center observational study. *J Med Toxicol*. 2014 Sep;10(3):254-60.
 26. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97.

