

J. Adán<sup>1</sup>  
M. Escosa<sup>2</sup>  
J. L. Ayuso-Mateos<sup>3</sup>

# Estimulación del nervio vago y psicosis. A propósito de un caso

Servicios de <sup>1</sup>Psiquiatría y <sup>2</sup>Neurocirugía.  
<sup>3</sup>Departamento de Psiquiatría  
Hospital Universitario de La Princesa  
Universidad Autónoma de Madrid

La aparición de alteraciones del comportamiento en el contexto de una disminución en el número de crisis en pacientes epilépticos es un hecho que ya fue descrito por Landolt a mediados del siglo XX en su teoría de la normalización forzada. Aquí proponemos, a través de un caso clínico, una serie de mecanismos que pretenden explicar a grandes rasgos la fisiopatología de este fenómeno. Entre ellos destaca la teoría del aumento en el estado de alerta provocado por los mecanismos inhibitorios secundarios a una epilepsia de varios años de evolución. Por otra parte, se plantea la posibilidad de que la estimulación intermitente del nervio vago izquierdo (ENV), procedimiento empleado como terapia coadyuvante en el manejo de pacientes epilépticos refractarios a politerapia farmacológica, pueda provocar una respuesta inhibitoria de características similares, que pudiese por sí misma originar una serie de cuadros psiquiátricos. Finalmente se barajan diversas alternativas en relación con el proceso fisiopatológico que conlleva la cronificación de dicha patología, entre las cuales destaca un deterioro cognitivo asociado al desarrollo de síntomas negativos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

**Palabras clave:**  
Epilepsia. Psicosis. Estimulación intermitente del nervio vago izquierdo.

*Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(2):130-134

## Vagus nerve stimulation and psychosis. A single case report

The appearance of behavioral disorders in the context of a decrease in the number of seizures in epileptic patients is a fact that was already described in Landolt's theory of forced normalization in the middle of the

XX century. Through this clinical case, we propose several mechanisms that aim to give a general explanation to the physiopathology of this condition. Among them, the theory which suggests increased alertness as a result of inhibitory mechanisms secondary to a long lasting epileptic condition stands out. In addition, we consider the possibility that left vagus nerve stimulation (VNS), a procedure used as a second line treatment in epileptic patients refractory to multiple drug therapy, may cause an inhibitory reaction of similar characteristics as the previously described, and could therefore lead to different psychiatric disorders. Lastly, we bring up several alternatives that will try to throw some light on the physiopathological condition that leads to the chronification of this disease, the theory regarding a cognitive deterioration associated to the appearance of negative symptoms in patients with temporal lobe epilepsy standing out.

**Key words:**  
Epilepsy. Psychosis. Left vagus nerve stimulation.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas ha quedado patente la relación entre las alteraciones del comportamiento asociadas a la terapéutica anticomercial. Con la aparición de nuevas terapias antiepilépticas ha resurgido el interés por el hecho que ya describió Landolt a mediados del siglo XX, caracterizado por el aumento en la incidencia de patología psiquiátrica secundaria a la disminución en el número de crisis en pacientes con epilepsia crónica. Como ejemplo de estas nuevas terapias destaca la estimulación intermitente del nervio vago izquierdo (ENV), que, además de haber probado su eficacia en este terreno, ha mostrado un potencial efecto antidepresivo<sup>1</sup>, así como en la potenciación de la memoria<sup>2</sup>.

Presentamos el caso clínico de un paciente que fue atendido en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, cuyo cuadro evolutivo pone de manifiesto la relación existente entre epilepsia y patología psiquiátrica.

Correspondencia:  
Jaime Adán  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario de La Princesa  
Diego de León, 62  
28006 Madrid  
Correo electrónico: jaimeson@hotmail.com

## CASO CLÍNICO

V. M. J., varón de 29 años, soltero sin hijos, vive con sus padres. Hasta hace pocos meses ha trabajado con su madre en un comedor infantil. Acude al servicio de urgencias por alteraciones de comportamiento (sale desnudo a la calle tras una discusión con su padre).

Diagnosticado de epilepsia a los 5 años de edad. Presenta varios tipos de crisis a lo largo del tiempo, pasando desde las simples parciales, más frecuentes en la infancia, hasta las generalizadas, que se presentan por primera vez en torno a los 25 años. En tratamiento con politerapia anticonvulsiva desde los 13 años. A los 16 años queda asintomático desde el punto de vista de su epilepsia, reapareciendo las crisis 2 años después en probable relación con el aumento en el consumo de alcohol. Por aquella época el paciente llegó a presentar hasta 40 crisis diarias. En 1993, a los 19 años de edad, se aplica la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), en la que se obtiene como resultado un cociente intelectual (CI) de 98, sin diferencias entre lo verbal/manipulativo y sin alteraciones neuropsicológicas significativas. En otras pruebas destacan una apraxia visuoespacial y un test de Rorschach con una serie de respuestas (entre ellas algunas relacionadas con alienígenas) que fueron interpretadas como una posible predisposición psicótica. En junio de 1994, debido al fracaso de la politerapia para controlar las crisis, se procede a la resección del área motora suplementaria izquierda. Tras la cirugía persisten las crisis, aunque en menor número. En enero de 2001 se implanta un ENV, lo cual conduce a una disminución considerable en el número de crisis. Al cabo de pocas semanas aparecen ideas de carácter obsesivo relacionadas con el número 33, así como ideas de influencia que el paciente relaciona con el estimulador. El paciente refiere haberse sentido más nervioso y agresivo a medida que aumentaba la intensidad de la descarga, situación que llegó a generar un gran impacto emocional. Por este motivo acude a la consulta de neurocirugía solicitando la retirada del estimulador, hecho que tiene lugar en julio de 2001. Desde entonces sus familiares refieren que ha descuidado su aspecto físico, ha perdido a la mayoría de sus amistades y se encuentra más aislado, pasando ocasionalmente el día entero sin salir de su habitación. Se ha invertido el ritmo sueño-vigilia. El discurso se ha vuelto monótono, disprosódico, con bajo volumen. Frecuentes risas inmotivadas y conductas bizarras. Las respuestas son tangenciales y ocasionalmente incoherentes.

En el momento del ingreso, 3 años después de la implantación del ENV, sigue tratamiento con topiramato, 200 mg/día, carbamazepina, 1.200 mg/día (niveles de 7,46 µg/ml) y ácido valproico, 2.000 mg/día (niveles de 31,17 µg/ml). En este contexto lleva varios meses sin sufrir crisis.

En urgencias el paciente está consciente y orientado en persona y espacio. Desorientado en tiempo. Desconoce hechos tales como la guerra de Irak o el nombre del presidente del gobierno. Discurso vago, escaso, entrecortado e

impreciso, centrado en la idea de buscar un trabajo. Actitud perpleja. Escasa espontaneidad. Tendencia al aislamiento. Sonrisas inmotivadas. Dificultad para describir su estado mental. Conductas desorganizadas.

En el electroencefalograma (EEG) se objetiva un área de carácter irritativo-lesivo en el hemisferio izquierdo, con focalización frontorrolandicotemporal, potencialmente comicialógena (sin diferencias significativas respecto a los EEG previos). Se realiza un nuevo WAIS, con un CI de 89, sin diferencias entre lo verbal/manipulativo y un índice de deterioro del 23 %.

Durante el ingreso se aumentó la dosis de ácido valproico hasta 3.000 mg/día para obtener unos niveles de 61,73 µg/ml y se inició una pauta de risperidona, 9 mg/día. Al cabo de pocos días la actitud del paciente había mejorado de forma discreta, mostrándose ligeramente más sociable y comunicativo. Al alta fue diagnosticado de psicosis orgánica.

## MECANISMOS PATOGENÉTICOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS

### Normalización forzada

En 1953 Landolt acuñó el concepto de normalización forzada para describir un fenómeno caracterizado por la aparición de episodios psicóticos asociados a la normalización total o parcial de los registros electroencefalográficos previamente patológicos en pacientes diagnosticados de epilepsia<sup>3</sup>. Krishna-moorthy et al. proponen los siguientes criterios diagnósticos<sup>4</sup>:

#### Criterios mayores

1. Diagnóstico de epilepsia basado en la historia clínica, EEG y neuroimagen.
2. La presencia de alteraciones del comportamiento de aparición aguda/subaguda caracterizadas por una o más de las siguientes:
  - a) Cuadro psicótico con alteraciones del pensamiento, delirios, alucinaciones, etc.
  - b) Alteraciones del estado de ánimo de tipo manía/hipomanía o depresión.
  - c) Cuadros de ansiedad con despersonalización, desrealización, etc.
  - d) Histeria motora o sensitiva, astasia-abasia, etc.
3. La presencia de una de las siguientes modificaciones en relación con la epilepsia:
  - a) Una reducción del número total de picos en el EEG mayor o igual al 50 % en comparación con otro realizado previamente en un estado basal,

sin alteraciones del comportamiento, despierto, durante un período de 1 hora.

- b) Un informe realizado por un familiar o cuidador alegando la completa desaparición de las crisis.

#### *Criterios menores*

- A. Un cambio reciente (en los últimos 30 días) en la pauta farmacológica.
- B. Un informe que relate cuadros similares de alteraciones comportamentales asociadas a una disminución en el número de crisis, aportado por un familiar cercano, un cuidador, un médico de atención primaria o por informes hospitalarios con o sin registros electroencefalográficos.

Para poder realizar el diagnóstico de normalización forzada es necesario que se den los criterios mayores 1, 2 y 3a o los criterios mayores 1, 2 y 3b y un criterio menor.

### **Psicosis alternativa**

La psicosis alternativa, concepto introducido por Tellenbach en 1965<sup>5</sup>, hace referencia al fenómeno caracterizado por la aparición de trastornos del comportamiento (no exclusivamente psicóticos) en pacientes epilépticos al disminuir la frecuencia de las crisis. A diferencia de la normalización forzada, este concepto no tiene en cuenta criterios electroencefalográficos, sino exclusivamente clínicos.

### **Mecanismo de acción**

Para explicar estos fenómenos llama especialmente la atención el mecanismo propuesto por Wolf, basado en la desaparición de la actividad eléctrica anormal a nivel cortical secundaria al tratamiento antiepiléptico, asociada a la persistencia de la actividad epiléptica subcortical que, por sí misma, podría explicar las alteraciones del comportamiento. Este fenómeno carece de validez a la hora de explicar la teoría de la psicosis alternativa, puesto que ésta no tiene en cuenta el registro electroencefalográfico.

Por otra parte, permanecerían activos los mecanismos inhibitorios secundarios a una epilepsia de varios años de evolución que podrían ser responsables de un estado de insomnio, hipervigilancia y disforia<sup>6,7</sup>. Esta situación actuaría como desencadenante para el desarrollo de cuadros psicóticos en personas con una predisposición previa. Entre estos mecanismos inhibitorios destacan aquellos relacionados con la neurotransmisión gabaérgica. De hecho, los fármacos anticomiciales que aumentan los niveles de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) se asocian con fenómenos psicopatológicos hasta en un 10% de los casos, destacando las alteraciones del estado de ánimo, agitación e incluso síntomas psicóticos de índole paranoide<sup>4</sup>.

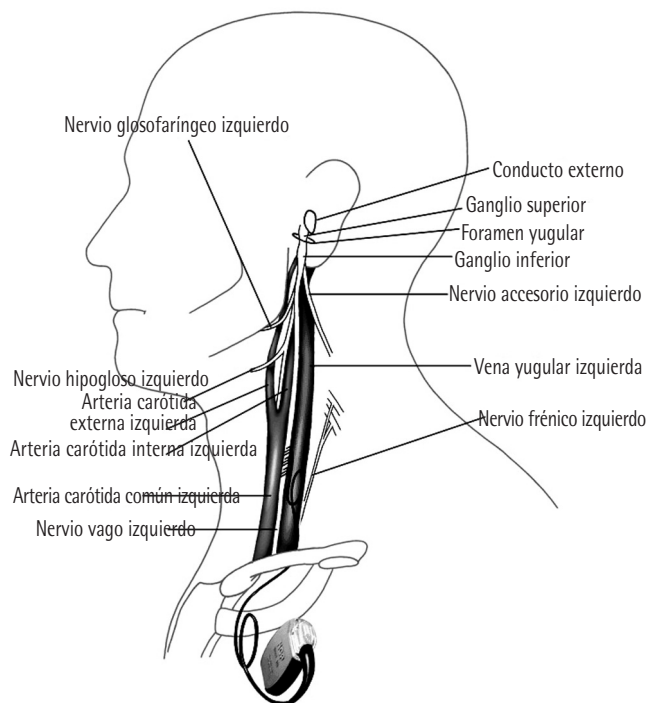
Blumer et al. sugieren que los cuadros disfóricos y psicóticos interictales, que relaciona con la normalización forzada y la psicosis alternativa, se desarrollan de forma progresiva a medida que se cronifica la condición epiléptica. Estos síntomas se hacen más evidentes durante los períodos preictales y postictales, debido a la potenciación de los mecanismos inhibitorios tras un exceso de actividad excitatoria. Describen asimismo cómo estos síntomas desaparecen en un período de 6 a 18 meses tras la extirpación quirúrgica del foco epiléptico, como consecuencia de la paulatina desaparición de dicha actividad inhibitoria<sup>8</sup>. Permanece la duda acerca de si es condición suficiente la erradicación de las crisis para generar la desaparición de esta actividad inhibitoria o si, por el contrario, es necesaria la extirpación del foco comicialógeno, cuyo funcionamiento anómalo, a pesar de no provocar nuevas crisis, podría mantener el exceso de esta actividad, responsable de las alteraciones comportamentales. En principio, podríamos argumentar que sería condición suficiente la desaparición de las crisis para atenuar e incluso eliminar la actividad inhibitoria. Esto se justifica mediante el hecho de que los cuadros desencadenados a raíz de la mejoría en la epilepsia en las series de pacientes descritas por Krishnamoorthy y De Herdt cedieron tras la administración de neurolépticos, sin presentar recidivas al suspender dicho tratamiento a pesar de mantener la ausencia de crisis mediante terapia anticomicial, ya fuera farmacológica<sup>4</sup> o a través de ENV<sup>1</sup>.

Por otra parte, Blumer et al. sugieren la utilización de dosis bajas de fármacos antidepresivos, asociados en ocasiones al uso de antipsicóticos atípicos, para controlar los síntomas derivados de la psicosis alternativa y la normalización forzada<sup>8</sup>.

En una minoría de casos con cuadros ictales leves que generen un escaso impacto en la vida del paciente se ha llegado a plantear la disminución de la potencia de la terapia anticomicial<sup>8</sup>, e incluso su supresión total<sup>9</sup>, con el riesgo de la reaparición de las crisis, para evitar los síntomas psiquiátricos en el caso de que éstos generen mayores limitaciones que la propia epilepsia en su funcionamiento basal.

### **ESTIMULACIÓN INTERMITENTE DEL NERVIOS VAGO IZQUIERDO Y PSICOSIS**

La ENV se realiza de forma estándar implantando un neuroestimulador (fig. 1). Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997 como tratamiento adicional para disminuir las crisis epilépticas parciales refractarias a medicación antiepiléptica en adultos y adolescentes. El neuroestimulador consta de dos partes: un generador de corriente bipolar, parecido a un marcapasos, con una vida media entre 5-10 años dependiendo de los parámetros de estimulación escogidos, y dos electrodos helicoidales que se colocan en el nervio vago izquierdo a nivel cervical y se conectan al generador. Disminuye la frecuencia de aparición de las crisis en un 27,9%<sup>10</sup>.



**Figura 1** Esquema del implante de un neuroestimulador estándar. Modificada de Henry TR<sup>11</sup>.

De Herdt et al. describen un grupo de cuatro pacientes con epilepsia refractaria que desarrollaron episodios psicóticos mientras recibían tratamiento mediante ENV. Esta técnica ha demostrado aumentar el nivel de alerta y reducir la sedación<sup>1</sup>, posiblemente mediante un sistema análogo al de los mecanismos inhibitorios previamente mencionados. De hecho, Ben-Me-nachem et al.<sup>12</sup> describen un aumento en la concentración de neurotransmisores inhibitorios y una disminución en la de los excitadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes epilépticos sometidos a terapia mediante ENV. Por otra parte, Krahl et al.<sup>13</sup>, así como otros autores<sup>14</sup>, han demostrado recientemente que las fibras mielinizadas tipos A y B procedentes del nervio vago tienen un efecto hiperpolarizante sobre las células piramidales corticales, disminuyendo de esta forma su excitabilidad.

Como factores predisponentes, uno de los pacientes de De Herdt tenía antecedentes de episodios psicóticos y cuadros depresivos. Los otros tres tenían antecedentes de retraso mental. En la época en la que aparecieron los trastornos psicóticos todos los pacientes padecían crisis frecuentes, por lo que no fue posible justificar la aparición de estos cuadros mediante las teorías de normalización forzada o psicosis alternativa.

En una serie de 81 pacientes epilépticos tratados mediante ENV descrita por Blumer et al.<sup>8</sup>, siete desarrollaron complicaciones psiquiátricas, incluyendo síntomas psicóticos en cinco de ellos (dos de los cuales tenían antecedentes de episodios psicóticos). Estos cuadros aparecieron tras una

reducción en el número de crisis de al menos el 75%. Por este motivo alega que estos síntomas no deben ser considerados como efectos directos de la ENV, sino que los achaca a los fenómenos de normalización forzada y psicosis alternativa. En nuestra opinión no hay datos que permitan negar una acción directa de la ENV, por lo que proponemos la posible existencia de un mecanismo de acción mixto, capaz de generar patología psiquiátrica a través del predominio de la actividad inhibitoria una vez reducido el número de crisis, asociado a una potenciación de dicha actividad mediante la ENV.

## CONCLUSIÓN

En el caso de V. M. J., como factores predisponentes destacamos el test de Rorschach previo a la implantación del ENV en el que ofreció una gama de respuestas que fueron interpretadas en su día como una posible predisposición psicótica, así como una serie de dibujos en los que destacó una apraxia visuoespacial, fenómeno altamente sospechoso de patología orgánica. A pesar de la reducción en el número de crisis, los registros electroencefalográficos obtenidos antes y después de la implantación del ENV no muestran diferencias significativas, por lo que descartamos el fenómeno de normalización forzada. La posibilidad de encontrarnos ante una psicosis alternativa, por el contrario, permanece aún factible.

La relación temporal entre la aparición de los primeros síntomas y la implantación del ENV es manifiesta. Podríamos, por tanto, decantarnos en este caso, como hicieron De Herdt et al. en su momento, por la hipótesis de que el aumento en el nivel de alerta en un paciente con una predisposición psicótica pueda haber desencadenado el cuadro psicótico inicial.

Al plantear la situación actual del paciente no podemos pasar por alto el cuadro clínico que generó el ingreso psiquiátrico 3 años después de la implantación del ENV, caracterizado en esencia por lo residual: manifiesta apatía, abulia, dificultad para iniciar tareas, desinterés hacia el entorno, aplanamiento afectivo, perplejidad, dificultad para concentrarse y conductas desorganizadas, en ausencia de actividad psicótica productiva.

## ¿Cómo explicamos el deterioro sufrido a raíz de la implantación del estimulador intermitente del nervio vago izquierdo?

En primer lugar, debemos plantear la posibilidad de deterioro cognitivo secundario a la propia condición epiléptica. Según informan Getz et al., los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tienen mayor tendencia a desarrollar síntomas negativos que aquellos no epilépticos (no así en lo referente a los síntomas positivos). Refieren, además, mayor deterioro cognitivo que en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal carentes de síntomas negativos, hecho que relacionan con mayor grado de atrofia cortical<sup>15</sup>.

Symonds relaciona la epilepsia del lóbulo temporal con cuadros psicóticos, en concreto del tipo de la esquizofrenia, de forma que la pérdida neuronal secundaria a la primera podría generar la aparición de circuitos aberrantes en la región temporolímbica<sup>16</sup>. Estos circuitos y no la pérdida neuronal *per se* serían responsables de la cronificación del cuadro en cuestión.

No se puede descartar como otra posibilidad diagnóstica que el paciente se encuentre bajo la influencia del defecto residual secundario a un posible brote esquizofrénico padecido hace varios años, nunca diagnosticado como tal, que pudiera haber sido desencadenado por el estímulo estresante que le supuso el mayor estado de alerta ocasionado por la ENV.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Landolt H. Some clinical EEG correlations in epileptic psychoses (twilight states). *EEG Clin Neurophysiol* 1953; 5:121.
- Wolf P. Acute behavioural symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality: paradoxical or forced normalization. En: Smith D, Treiman D, Trimble MR, editores. *Neurobehavioural problems in epilepsy*. New York: Raven Press, 1991; p. 127-42.
- Wolf P. The clinical syndromes of forced normalization. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1984;38:187-92.
- Getz K, Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Dow C, Jones J, et al. Negative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 2002;159:644-51.
- De Herdt V, Boon P, Vonck K, Goossens L. Are psychotic symptoms related to vagus nerve stimulation in epilepsy patients? *Acta Neurol Belg* 2003;103:170-5.
- Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999;2(1):94-8.
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002;3:303-8.
- Tellenbach H. Epilepsie als anfallsleiden und als psychose. Über alternative psychosen paranoider prägung bei forciert normalisierung (Landolt) des elektroenzephalogramms epileptischer. *Nervenarzt* 1965;36:190-202.
- Blumer D, Davier K, Alexander A, Morgan S. Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:466-72.
- Yamamoto T, Pipo JR, Akaboshi S, Narai S. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain Develop* 2001;23:63-4.
- Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990;31 (Suppl. 2):7-19.
- Handforth A, de Giorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- Ben-Menachem E, Hamberger A, Hender T. Effects of vagus nerve stimulation in aminoacids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20: 221-7.
- Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001;42: 586-9.
- Zagon A, Kemeny AA. Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 2000;41:1382-9.
- Lishman WA. *Organic psychiatry. The physiological consequences of cerebral disorder. Second edition*. London: Blackwell Science Ltd 1978; p. 207-65.