



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

**Curso 2021-2022**  
**Trabajo de Fin de Grado**

**BIOMARCADORES EN EL  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE  
LA EPILEPSIA Y LAS CRISIS NO  
EPILEPTICAS PSICÓGENAS.  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**ANDREA GÓMEZ ESTEBAN**

**Tutora: MARÍA SIMARRO GRANDE**

## RESUMEN

**Introducción:** La diferenciación entre crisis epilépticas y crisis no epilépticas psicógenas (CNEP) en muchas ocasiones es muy difícil de realizar, dando lugar a un infradiagnóstico de las CNEP y a errores en el tratamiento de estos pacientes.

**Objetivos:** El objetivo de esta revisión sistemática fue buscar la mayor evidencia posible sobre los biomarcadores más importantes a la hora de diferenciar entre CNEP y crisis epilépticas.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Cinahl, Dialnet, Scopus, Proquest, Psycodoc, Scielo, Medline, Cochrane Plus y Cuiden. Los estudios elegidos fueron aquellas revisiones sistemáticas y estudios prospectivos publicados a partir de 2017 en inglés o en español, que hablaran sobre el uso de los biomarcadores como herramienta para el diagnóstico diferencial entre CNEP y crisis epilépticas y que superaron la evaluación de calidad realizada con PRISMA (para las revisiones sistemáticas) y con STROBE (para los estudios prospectivos).

**Resultados:** Se han revisado un total de 13 artículos. Los biomarcadores más importantes son la prolactina y la creatín-fosfoquinasa, aunque hay otros biomarcadores que están bajo estudio. Prácticamente la totalidad de los biomarcadores no muestran variaciones en sus niveles séricos o salivares en pacientes con CNEP con respecto a pacientes sanos, hecho que no ocurre con los pacientes con epilepsia, que sí tienen variaciones en los niveles de los biomarcadores.

**Conclusiones:** Los biomarcadores son útiles para diferenciar CNEP de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas, pero no para distinguirlas de otro tipo de procesos clínicos.

**Palabras clave:** CNEP, Epilepsia, Biomarcadores, Diagnóstico.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS .....	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	4
1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS CNEP .....	4
1.4 COSTES .....	5
1.5 JUSTIFICACIÓN .....	6
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGÍA .....	7
3.1 DISEÑO .....	7
3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	7
3.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN .....	9
3.4 HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD.....	9
4. RESULTADOS .....	10
4.1 NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DE LAS CNEP: BIOMARCADORES .....	11
5. DISCUSIÓN.....	15
5.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
5.2 PAPEL DE LA ENFERMERÍA.....	16
5.3 FORTALEZAS.....	19
5.4 LIMITACIONES.....	19
5.5 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	19
6. CONCLUSIONES .....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22
8. ANEXO 1 – V-EEG EN EPILEPSIA Y CNEP.....	26
9. ANEXO 2 – NORMATIVA Y EVALUACIÓN PRISMA.....	31
10. ANEXO 3 – DECLARACIÓN Y EVALUACIÓN STROBE.....	33
11. ANEXO 4 – RESUMEN ARTÍCULOS ESCOGIDOS.....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre crisis psicógenas y crisis epilépticas .....	2
Tabla 2: Sistema PICO.....	7
Tabla 3: Estrategia de búsqueda.....	8
Tabla 4: Criterios de inclusión y de exclusión.....	9
Tabla 5: Localización de los artículos en las diferentes bases de datos .....	10
Tabla 6: Relación leyenda de la ondas y localización de su registro.....	26

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico de índice de comorbilidad en CNEP .....	4
Figura 2: Diagrama de flujo de la revisión sistemática .....	11
Figura 3: EEG normal.....	28
Figura 4: EEG de epilepsia.....	28
Figura 5: EEG de CNEP .....	29

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**CPK:** Creatín-fosfoquinasa.

**CNEP:** Crisis no epilépticas psicógenas.

**N-Y:** Neuropeptido Y.

**PRL:** Prolactina.

**GFAP:** Proteína ácida fibrilar glial.

**v-EEG:** Vídeo-electroencefalograma.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las crisis no epilépticas psicógenas (CNEP) son episodios paroxísticos en la actividad cognitiva, en la conducta o en la sensopercepción, limitados en el tiempo, que pueden estar también asociados con diferentes síntomas motores. Son muy semejantes a crisis epilépticas, pero no obedecen a una descarga neuronal anómala sino que se desencadenan por distintos mecanismos psicológicos. La mayoría de ellas se consideran fuera del control del paciente<sup>1,2</sup>.

Las CNEP se describieron inicialmente como “histeroepilepsia”, término acuñado por Charcot, neurólogo francés del siglo XIX, considerado el padre de la neurología<sup>3</sup>. A lo largo de la historia se han usado diferentes términos para referirse a las CNEP, como ataques histéricos o seudocrisis. En la actualidad no existe consenso sobre la terminología a utilizar<sup>4</sup>. En este trabajo hablaremos de ellas bajo el término de crisis no epilépticas psicógenas o CNEP.

### 1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

La clave para un buen diagnóstico de las CNEP se basa en la identificación de manifestaciones clínicas previas y durante la crisis, además de estudiar la historia clínica y psiquiátrica del paciente<sup>4</sup>. Algunos autores resumen los criterios diagnósticos en los siguientes<sup>5</sup>:

- Ausencia, después de exámenes clínicos complementarios, de otra condición médica que pudiera explicar los síntomas.
- Evidencia de origen psicógeno, en la forma de una clara relación temporal con eventos biográficos estresantes, psicológicos o relaciones personales alteradas, aunque estos sean negados por el enfermo.

Hay que tener en cuenta que no todas las crisis psicógenas se manifiestan de la misma forma, de esta manera, existe una clasificación, realizada por Groppe, que las diferencia en<sup>4</sup>:

- **Crisis psicógenas motoras:** son aquellas que se acompañan de movimientos clónicos e hipermotores de los miembros, postura cefálica-tónica, movimientos pélvicos y cefálicos. Son las más frecuentes.

- **Crisis psicógenas motoras menores o crisis de temblor:** se caracterizan por temblores que afectan tanto a los miembros superiores como a los inferiores.
- **Crisis psicógenas atónicas:** en ellas se tiene una pérdida del tono muscular, llegando a padecer una caída brusca al suelo.

Al igual que en las crisis epilépticas, en las CNEP también pueden darse auras, las cuales pueden definirse como sensaciones premonitorias de las crisis, cuyos síntomas solo son percibidos por la persona que los sufre<sup>6</sup>. En las crisis psicógenas, las manifestaciones más frecuentes son las auras de tipo sensorial, somáticas y de tipo psíquicas. En su mayoría, se han descrito la presencia de sensaciones extrañas, mareos, cefaleas, sensación de calor y diversas percepciones gustativas de difícil caracterización<sup>4</sup>.

El gran parecido entre estas crisis y la epilepsia hace que la diferenciación entre ambas sea muy difícil, llevando a un gran infradiagnóstico de las CNEP<sup>5,7</sup>. Sin embargo, a pesar de la similitud a primera vista entre una CNEP y una crisis epiléptica, muchas manifestaciones de las crisis psicógenas son completamente contrarias a las típicamente relacionadas con la epilepsia. También existen diferencias en la historia clínica y en la semiología. En la tabla 1 se resumen las diferencias entre ambas crisis.

Tabla 1 – Diferencias entre crisis psicógenas y crisis epilépticas<sup>4,5,8,9</sup>.

	Características	Psicógenas	Crisis epilépticas
<b>Historia clínica</b>	Inicio < 5 años	Raro	Frecuente
	Síntomas en presencia de un auditorio	Común	Raro
	Tratamiento psiquiátrico	Común	Raro
	Abuso sexual	Común	Raro
	Trastornos psiquiátricos asociados	Común	Raro
	Falta de respuesta a tratamiento antiepiléptico	Común	Raro

<b>Semiología</b>	Comienzo gradual	Común	Súbito
	Duración de las crisis	> 2 min	< 2 min
	Crisis precipitadas por estímulos	Común	Raro
	Actividad motora ondulante	Común	Raro
	Movimientos asincrónicos de las piernas	Común	Raro
	Desencadenante emocional	Común	Raro
	Actividad motora intencional	Común	No
	Relajación de esfínteres	Raro	Común
	Mordedura de la lengua	No	Común
	Conducta defensiva	Común	Raro
	Llanto	Frecuente	Raro
	Cierre ocular	Frecuente	Raro
	Atonía ictal prolongada	Ocasional	Raro
	Cianosis	Raro	Ocasional
	Reorientación postictal rápida	Común	Raro
	Progresión de los movimientos no fisiológica	Común	No
	Estatus epilépticos recurrentes	Común	Raro
	Múltiples síntomas físicos inexplicables	Común	Raro
<b>Examen físico</b>	R. cutáneo plantar extensión	No	Común
	R. pupilar	Conservado	Frecuente- ausente
	Resistencia apertura ocular	Común	Raro

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios han estimado una prevalencia de las CNEP entre 2 y 33 por cada 100.000 habitantes<sup>1,10</sup> y una incidencia anual de 1,4-3 por cada 100.000 habitantes<sup>1</sup>. Las CNEP suelen darse entre la adolescencia y la adultez temprana, entre los 25 y los 35 años<sup>1,4,5</sup>. Se estima que el 73% de los casos de CNEP se dan en mujeres<sup>1,4,5</sup>. Hay estudios que sugieren que esta marcada diferencia entre géneros puede ser debido a que las mujeres tienen un mayor índice de traumas, tanto físicos como psíquicos, los cuales son un factor de riesgo para padecer CNEP<sup>1,4,5</sup>.

Como ya se ha mencionado, existe una alta comorbilidad con múltiples trastornos psiquiátricos. De hecho, hasta el 70% de los pacientes presentan dos o más diagnósticos psiquiátricos<sup>11</sup>, como trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, depresión, psicosis, trastornos de personalidad y abusos sexuales y/o físicos<sup>5,12</sup>. Llama la atención que hasta el 10,7% de los pacientes con CNEP también padecen crisis epilépticas<sup>11</sup>. En la figura 1 se muestra el índice de comorbilidad en CNEP.

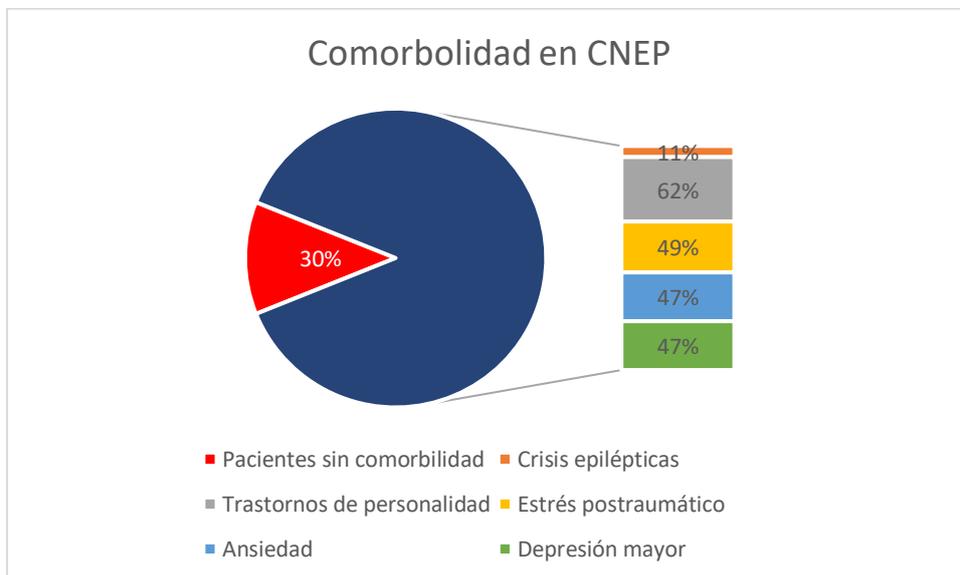


Figura 1 – Gráfico de índice de comorbilidad en CNEP (fuente: elaboración propia)

## 1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS CNEP

Ya se han mencionado las diferencias en los signos y síntomas entre la epilepsia y las CNEP. Sin embargo, la principal prueba diagnóstica diferencial entre estas

dos enfermedades es la monitorización por vídeo-electroencefalograma (v-EEG), puesto que trata de establecer una relación entre la clínica y la actividad eléctrica durante la crisis<sup>4</sup>. En el anexo 1 se pueden ver las diferencias a nivel electroencefalográfico entre la epilepsia y las CNEP.

Se ha demostrado que la monitorización durante 24-144 horas mejora la precisión diagnóstica en comparación con el EEG convencional<sup>1</sup>. Sin embargo, es una prueba costosa, con baja disponibilidad y no siempre fiable, puesto que en la mayoría de las ocasiones no se produce ningún episodio psicógeno durante la prueba<sup>8,13</sup>. Se ha llegado a demostrar que hasta la mitad de los pacientes que se someten a la prueba no padecen crisis durante la monitorización, a pesar de que estas se intenten inducir mediante fotoestimulación, hiperventilación o sugestión<sup>4,5</sup>. De esta forma, cobra especial importancia saber identificar las manifestaciones clínicas típicas que sugieren la existencia de CNEP.

Ante la falta de fiabilidad, en ocasiones, del v-EEG y del relato por parte de los testigos de las manifestaciones clínicas durante un episodio, se están empezando a implementar nuevas formas diagnósticas para estas crisis, que incluyen el estudio de la morfología del sistema nervioso central y, especialmente, la identificación y análisis de proteínas sanguíneas del paciente, y sus alteraciones<sup>13</sup>.

#### 1.4 COSTES

Se estima que se tarda una media de 7,2 años desde el momento en el que se inician los síntomas hasta el correcto diagnóstico de las crisis. Podemos destacar que se considera que el 20% de los pacientes que actualmente están diagnosticados de CNEP habían sido considerados como casos de epilepsia médicamente intratable antes del correcto diagnóstico<sup>1</sup>. Estos datos sugieren que no solo el retraso a la hora de hacer un diagnóstico diferencial, sino también el desconocimiento sobre las CNEP, hacen que el coste relacionado con esta patología se vea muy aumentado.

A niveles económicos, Panayiotopoulos habla de un coste anual de entre \$650.000.000-\$4.000.000.000 por los diagnósticos incorrectos<sup>14</sup>. En otro estudio llevado a cabo en Dinamarca<sup>15</sup>, el gasto económico total por paciente con CNEP dos años antes de un tratamiento adecuado era de 90.648€, aunque este coste

ascendía hasta los 226.480€ en algunos casos. Una vez instaurada una terapia correcta, los costes totales descendían el primer año hasta los 68.773€, y 2 años después eran de 49.304€.

## 1.5 JUSTIFICACIÓN

Se ha considerado oportuna la investigación sobre el uso de biomarcadores como una nueva posible vía para el diagnóstico diferencial entre las crisis psicógenas y la epilepsia, puesto que puede facilitar un diagnóstico rápido y acertado y poder iniciar el tratamiento adecuado (farmacológico y no farmacológico) lo antes posible. Esto supondría también un menor coste socio-sanitario, además de evitar los posibles efectos adversos de los medicamentos anticonvulsivos prescritos incorrectamente y las consecuencias sociales negativas que puede acarrear el diagnóstico erróneo a los pacientes.

El papel de la enfermera es muy importante en los cuidados de pacientes con CNEP. Debido a la relación estrecha que mantienen las enfermeras con los pacientes, su actuación es crucial para un buen pronóstico de la enfermedad, como se ha visto reflejado en otras condiciones<sup>16</sup>. De esta forma, no solo se debe formar a la enfermera sobre la actuación durante una crisis, sino también en la recuperación del paciente y en saber cómo ayudarle a entender el nuevo diagnóstico recibido. Si se consigue mejorar el diagnóstico y el posterior tratamiento y acompañamiento, además de poder impartir una correcta educación sanitaria, se tendrán mejores resultados en el paciente y su familia, ya que tendrán mejores conocimientos sobre la patología, optimizarán los recursos sanitarios, se provocará una reducción del estigma social y, sobre todo, aumentará la calidad de vida de los pacientes.

## 2. OBJETIVOS

Este trabajo se ha realizado con el fin de lograr los siguientes objetivos:

### Objetivo general:

- Buscar la mayor evidencia posible sobre los biomarcadores más importantes en la diferenciación entre CNEP y crisis epilépticas.

### Objetivos específicos:

- Describir la función fisiológica de cada biomarcador.
- Analizar las variaciones de cada biomarcador en la epilepsia y en las CNEP en comparación con pacientes sanos.
- Estudiar la utilidad de cada biomarcador en el diagnóstico diferencial entre las diferentes patologías.

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1 DISEÑO

Para el cumplimiento de los objetivos anteriormente descritos se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios prospectivos y revisiones sistemáticas en la que se ha seguido la normativa PRISMA (anexo 2)<sup>17</sup>.

### 3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Esta revisión sistemática se ha realizado en base a una pregunta de investigación PICO (tabla 2).

Tabla 2 – Sistema PICO (fuente: elaboración propia).

P	I	C	O
Pacientes con CNEP	Biomarcadores	Epilepsia	Identificar biomarcadores como nueva forma diagnóstica entre ambas patologías

Entre los meses de octubre de 2021 y enero de 2022 se realizó la búsqueda en distintas bases de datos: PubMed, Cinahl, Dialnet, Scopus, Proquest, Psicodoc, Scielo, Medline, Cochrane Plus y Cuiden.

Se emplearon las palabras clave “psychogenic non-epileptic seizures” y “epilepsy”, “biomarker” y “diagnostic” con sus homólogos en español “crisis

psicógenas no epilépticas”, “epilepsia”, “biomarcador” y “diagnóstico”. Además, los operadores booleanos que se usaron fueron “AND” y “OR”. Las combinaciones usadas se pueden ver en la tabla 3.

Tabla 3 – Estrategia de búsqueda (fuente: elaboración propia).

<b>BASES DE DATOS</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>ARTÍCULOS TOTALES ENCONTRADOS</b>
<b>PUBMED</b>	Pyschogenic non-epileptic seizures AND epilepsy AND biomarker AND diagnostic	23
<b>MEDLINE</b>	Crisis psicógenas no epilépticas OR epilepsia AND biomarcadores AND diagnóstico	1
<b>SCIELO</b>	Crisis psicógenas no epilépticas OR epilepsia AND diagnóstico	0
<b>CINHAL</b>	Pyschogenic non-epileptic seizures OR epilepsy AND biomarker AND diagnostic	884
<b>COCHRANE PLUS</b>	Pyschogenic non-epileptic seizures AND epilepsy AND biomarker AND diagnostic	0
<b>SCOPUS</b>	Pyschogenic non-epileptic seizures AND epilepsy AND diagnostic	1
<b>PROQUEST</b>	Psychogenic non-epileptic seizures AND epilepsy AND biomarker AND diagnostic	148
<b>PSICODOC</b>	Crisis psicógenas no epilépticas AND epilepsia AND biomarcadores AND diagnóstico	17
<b>DIALNET</b>	Crisis psicógenas no epilépticas OR epilepsia AND diagnóstico	12
<b>CUIDEN</b>	Crisis psicógenas no epilépticas OR epilepsia AND biomarcadores AND diagnóstico	0

### 3.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

En cuanto a la estrategia de selección, se establecieron una serie de criterios de inclusión y de exclusión, los cuales están recogidos en la tabla 4.

Tabla 4 – Criterios de inclusión y de exclusión (fuente: elaboración propia).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Español o inglés	Otro idioma diferente al español o al inglés
≤ 5 años de publicación	> 5 años de publicación
Posibilidad de acceder al texto completo	Imposibilidad de acceder al texto completo
Artículos que hablan de las CNEP y de la epilepsia	Artículos que hablan únicamente de las CNEP o de la epilepsia
Artículos que hablan de las diferencias de diagnóstico a través de biomarcadores	Artículos que no se ajustaran a la importancia de los biomarcadores
Documentos en forma de artículos	Páginas de dudosa fiabilidad

### 3.4 HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Para la evaluación de los artículos empleados se ha usado la declaración STROBE<sup>18</sup> para los artículos observacionales (anexo 3) y la guía PRISMA<sup>17</sup> para las revisiones sistemáticas (anexo 2). En los anexos 2 y 3 se encuentran ambas guías y la evaluación de los artículos.

La declaración STROBE<sup>18</sup> se compone de 22 ítems, pudiendo obtener, por tanto, un máximo de puntuación de 22 puntos. Se estableció que el mínimo de puntuación requerida fuera de 17 puntos para poder incluir los estudios en esta revisión sistemática.

La guía PRISMA<sup>17</sup> usada se compone, por su parte, de 12 ítems, por lo que la puntuación máxima que se puede obtener es de 12 puntos. Se estableció que el mínimo de puntuación requerida fuera de 8 puntos para poder incluir los estudios en esta revisión sistemática.

En el anexo 4 se recoge un resumen de todos los artículos usados para la realización de esta investigación.

## 4. RESULTADOS

Tras la búsqueda en las distintas bases de datos, obtuvimos de cada base los artículos mostrados en la tabla 5.

Tabla 5 – Localización de los artículos en las diferentes bases de datos (fuente: elaboración propia).

BASES DE DATOS	ENCONTRADOS	FILTRADOS	SELECCIONADOS POR TÍTULO	SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN
<b>Pubmed</b>	23	16	10	7
<b>Cinahl</b>	884	29	7	3
<b>Dialnet</b>	12	12	0	0
<b>Proquest</b>	148	63	6	3
<b>Scopus</b>	1	0	0	0
<b>Psicodoc</b>	17	17	0	0
<b>Scielo</b>	3	3	0	0
<b>Medline</b>	1	1	0	0
<b>Cochrane Plus</b>	0	0	0	0
<b>Cuiden</b>	0	0	0	0
<b>Total</b>	1089	141	23	13

En la figura 2, está representado el diagrama de flujo del proceso seguido para la revisión sistemática. En primer lugar, se identificaron los artículos buscando en las bases de datos ya mencionadas, encontrando un total de 1089 artículos. Después, se aplicaron los filtros, y la búsqueda se redujo a 141 al excluir 948 trabajos. A continuación, se seleccionaron 23 artículos según el título de los mismos, tras descartar 118 por no ajustarse a los parámetros de búsqueda. De estos 23, 8 estaban duplicados, por lo que quedaron únicamente 15 para la lectura exhaustiva. Tras dicha lectura, 13 artículos se seleccionaron para la realización de la revisión sistemática. La totalidad de estos artículos pasaron la

evaluación de calidad realizada con las herramientas STROBE y PRISMA. Por un lado, las revisiones sistemáticas obtuvieron una puntuación media de 9 puntos, lo que significa que se consiguieron el 75% de los ítems de la guía PRISMA. Por otro lado, los estudios prospectivos consiguieron una media de 19,4 puntos, es decir, el 88% de los ítems de la declaración STROBE.

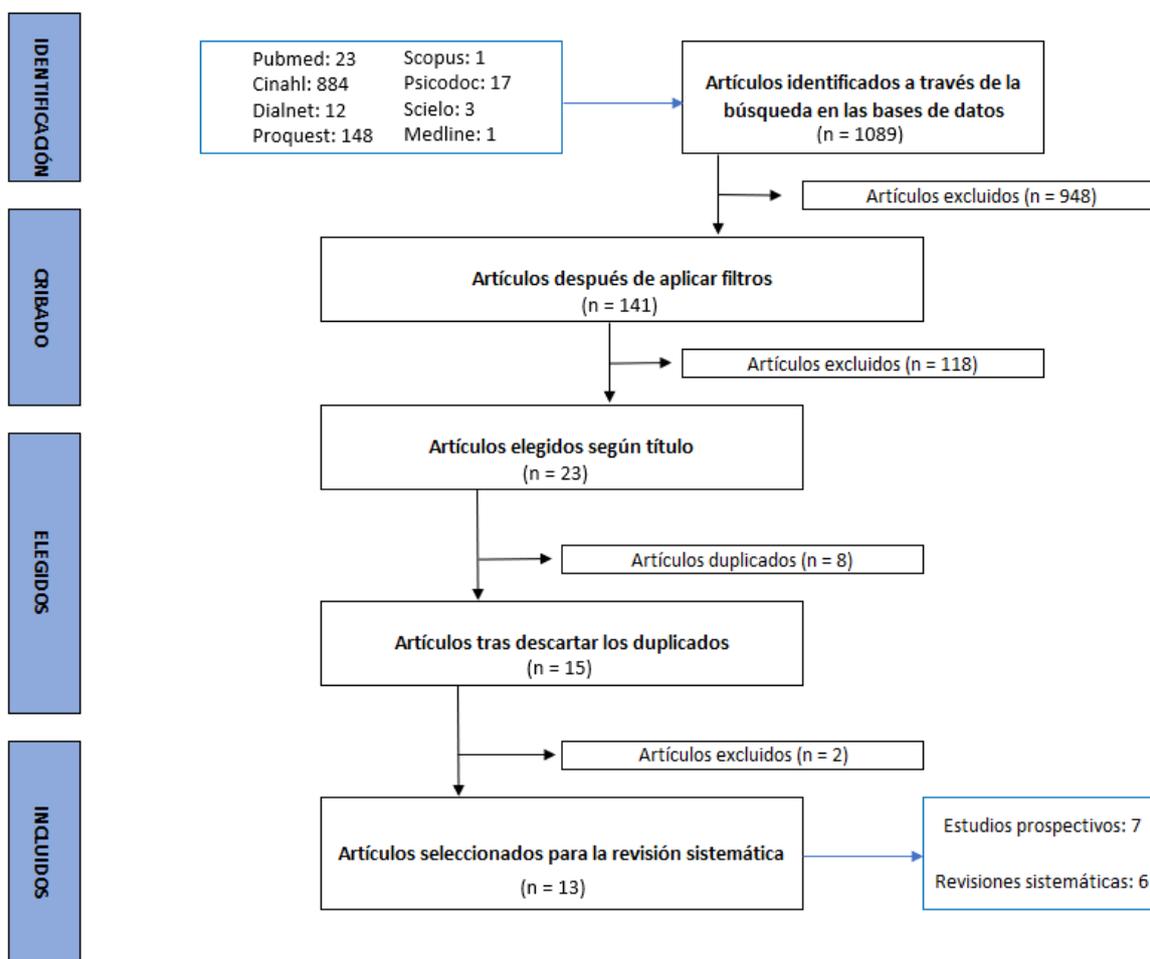


Figura 2 – Diagrama de flujo de la revisión sistemática (fuente: elaboración propia).

#### 4.1 NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DE LAS CNEP: BIOMARCADORES

Hasta ahora, los biomarcadores estrella estudiados para diferenciar las CNEP de la epilepsia han sido la prolactina (PRL) y la creatín-fosfoquinasa (CPK)<sup>7,12,19-21</sup>, aunque también varios estudios exploran el poder como biomarcador del cortisol y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal<sup>13,22-24</sup>. Hay también autores que han estudiado otros biomarcadores como el neuropéptido Y<sup>24</sup>, el receptor P2X7<sup>25</sup>, el amonio<sup>20</sup> y otros factores neurológicos específicos como la enolasa

específica de la neurona<sup>20</sup>, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP)<sup>21</sup> y la Grenila y la Nesfatina-1<sup>13,20</sup>. Se cree que los factores neurológicos son los biomarcadores más útiles para poder distinguir entre CNEP y epilepsia<sup>13</sup>. También se ha demostrado que, en ciertas enfermedades neurológicas, como puede ser la epilepsia, la barrera hematoencefálica se ve alterada, por lo que ciertas proteínas cerebrales se pueden encontrar en el torrente sanguíneo o al revés, proteínas sanguíneas encontrarlas en tejido cerebral. Esto no ocurre en las CNEP, por lo que representa una buena forma de poder diferenciar ambas enfermedades<sup>13</sup>. A continuación, se procede a resumir los datos más relevantes de los artículos encontrados sobre estos biomarcadores.

La **prolactina (PRL)** es una hormona cuya función principal es la estimulación de las glándulas mamarias para la producción de leche materna. Es segregada por la hipófisis, y está regulada por el hipotálamo<sup>7</sup>. La **creatin-fosfokinasa (CPK)** es una enzima que se encuentra principalmente en órganos como los músculos, el cerebro y el corazón. Su función es la generación de energía a partir de fosfocreatina y el ADP<sup>20</sup>. En 4 estudios se vio que los pacientes con epilepsia tenían niveles en sangre de la PRL y de la CPK elevados y los pacientes con CNEP tenían niveles normales<sup>7,19-21</sup>. En un artículo se recogió que los valores de PRL sanguíneos aumentaban por encima de 500 UI/mL en el 90% de los pacientes con crisis epilépticas tónico-clónicas, mientras que los pacientes con CNEP no mostraban cambios significativos en los valores de esta hormona<sup>19</sup>. Se ha llegado a afirmar que la PRL sérica tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73% para diferenciar las CNEP de crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas<sup>19</sup>. Sin embargo, también es cierto que en otros tipos de epilepsia pueden o no aumentar los niveles de PRL, por lo que no se recomienda usarla como biomarcador diferencial general, ya que pueden darse falsos negativos<sup>7,19,20</sup>. También hay que tener en cuenta que la PRL puede aumentar en otros cuadros, como pueden ser los síncope, además que los niveles solo podrán ser fiables si se hacen en los primeros 10-20 minutos después de la crisis, puesto que en 2-6 horas se recuperan los niveles basales de PRL del paciente<sup>7,19-21</sup>.

La **CPK** parece ser más eficaz que la prolactina para el diagnóstico; sin embargo, los falsos positivos también son elevados. En un estudio se vio que el aumento

de 15 UI/L sobre los niveles normales (entre 33 y 250 UI/L) en sangre es un indicativo de un episodio epiléptico, ya que ocurre en 2/3 de todas las crisis tónico-clónicas<sup>7,20</sup>. El aumento de CPK es debido a que esta enzima está relacionada con la intensidad muscular, por lo que se entiende que sobre todo en crisis generalizadas tónico-clónicas esté elevada, pero también podrá estar aumentada en traumatismos, afecciones del tejido muscular (por ejemplo en un infarto), después de hacer ejercicio físico intenso o, incluso, tras la inyección de sustancias por vía intramuscular<sup>7,20,21</sup>.

El **neuropéptido Y (N-Y)** es un transmisor del sistema nervioso autónomo simpático (SNS) que actúa a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y se cree actúa en la estimulación de la liberación de ACTH por parte de la pituitaria. Un estudio postula que los niveles bajos de este neurotransmisor pueden tener un valor predictivo para el diagnóstico de los CNEP. En concreto, el trabajo demuestra que la concentración media en sangre en los 33 participantes sanos tenía un valor de 98,91 pmol/L, mientras que la media en los 15 pacientes con CNEP era de 63,45 pmol/L. Sin embargo, se necesitan más estudios predictivos<sup>24</sup>.

El **receptor P2X7** está relacionado con la cascada de la inflamación, por lo que está muy presente en el sistema inmune y en la microglía del sistema nervioso central. En un estudio se vio que tanto en los grupos de control sanos como en pacientes con CNEP los niveles sanguíneos de este receptor son muy bajos. Sin embargo, se ha visto que la concentración en sangre de este receptor está aumentada en crisis epilépticas, especialmente cuando se dan status epilépticos y epilepsia del lóbulo temporal. Los estatus epilépticos son crisis epilépticas prolongadas o una serie de crisis muy seguidas en las que el paciente no consigue recobrar la conciencia. En concreto, en 34 individuos sanos los niveles séricos eran bajos pero detectables (media de 161,8 pg/mL), y 11 pacientes con CNEP tenían valores similares. Sin embargo, 6 pacientes con estatus epilépticos tenían valores séricos más elevados (287,5 pg/mL)<sup>25</sup>.

La **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)** es una de las proteínas que forman los filamentos intermedios de los astrocitos, y sus valores son prácticamente indetectables en individuos sanos. En un estudio, se describió que los niveles séricos eran elevados en 43 pacientes con epilepsia (3,69 ng/mL de media), en

comparación con 19 individuos sanos (2,62 ng/mL de media). También se describió que 20 pacientes con CNEP no mostraron ningún tipo de elevación en los niveles de esta proteína (de media 2,84 ng/mL). Además, pudieron comprobar que los niveles de la GFAP no estaban relacionados con la duración y/o frecuencia de las crisis, únicamente con su naturaleza y, además, sus niveles tampoco se veían alterados por otras condiciones médicas. Por esta razón, se cree que esta proteína, en futuros estudios, podría ser uno de los biomarcadores más importantes a la hora de hacer un diagnóstico diferencial entre epilepsia y las CNEP<sup>21</sup>.

La **enolasa específica de neuronas** es una enzima glicolítica de los tejidos neuronales, y se usa generalmente como marcador tumoral en tumores neuroendocrinos. Algunos autores han encontrado elevaciones en sangre de esta enzima tras crisis únicas, especialmente tónico-clónicas, manteniendo valores normales en CNEP y en síncope. Sin embargo, también se ha demostrado que no siempre hay elevación tras estas crisis epilépticas, sobre todo en caso de síndromes pediátricos graves, como el síndrome de West, además de no ser generalmente medida después de las crisis, por lo que no hay demasiada información sobre ella<sup>20</sup>.

En relación con la **grelina** y la **nesfatina-1** son dos hormonas relacionadas con la ingesta; la grelina aumenta el apetito y la nesfatina-1 lo disminuye. Se ha visto que después de crisis epilépticas la grelina sufre una disminución, pero la nesfatina un aumento, mientras que los pacientes tras padecer una CNEP no muestran ninguna alteración sérica en ninguna de las dos hormonas<sup>13,20</sup>.

El **cortisol** es una hormona secretada por las glándulas suprarrenales que se libera en situaciones de estrés o de hipoglucemia, ya que induce la producción de glucosa. Los resultados sobre su valor para diferenciar las CNEP de la epilepsia son controvertidos. Se ha visto que hay cambios en los niveles salivares de cortisol en las crisis epilépticas justo antes y después de los episodios, pero sus niveles basales son similares a los niveles de gente sin epilepsia<sup>26</sup>. Sin embargo, el cortisol en las CNEP no se ve alterado antes y/o después de padecer una crisis. Hay estudios que indican que los pacientes que sufren CNEP, por otro lado, tienen hipercortisolismo de base, es decir, niveles basales más altos de lo normal<sup>22,26,27</sup>. Algunos autores asocian la exposición

continúa a niveles más elevados de cortisol a una amortiguación general de la respuesta fisiológica al estrés, dando lugar a una falta de regulación de este sistema en general<sup>22</sup>. Otros autores defienden que ese aumento de cortisol diurno es propio de todos los trastornos funcionales neurológicos, por lo que no es específico de las CNEP<sup>23,28</sup>. Además, también hay documentada mucha discrepancia sobre este tema, y es que no hay consenso sobre si los pacientes con CNEP tienen niveles de cortisol basales más elevados, disminuidos o iguales a pacientes sanos<sup>24</sup>. En este sentido hay autores que defienden que en la CNEP se dan niveles más altos de **hormona adrenocorticotropa** en relación a los niveles de cortisol, además de tener las hormonas sexuales (estradiol y testosterona) reducidas<sup>24</sup>.

El **lactato** es un producto de desecho generado en los músculos cuando estos generan energía en condiciones de bajos niveles de oxígeno<sup>20</sup>. Se han visto cambios en los niveles séricos de esta sustancia tras crisis tónico-clónicas (este aumenta, generalmente por encima de los 2,45 mmol/L). Pero, en síncope y en CNEP, el lactato se mantiene en niveles normales. De esta forma, sería un biomarcador válido para diferenciar las crisis tónico-clónicas de las CNEP; pero no para distinguir la CNEP de otros tipos de epilepsia o de síncope<sup>20,21</sup>.

Otra sustancia que puede servir como biomarcador diferencial es el **amonio (NH<sub>4</sub>)**, producto final del catabolismo de las purinas, el cual se encuentra elevado en sangre en casos de epilepsia, especialmente si estas crisis son tónico-clónicas (valores  $\geq 80$   $\mu\text{mol/L}$ ). A las 24 horas, estos niveles aumentados se reducen hasta niveles basales, siempre y cuando no estén alterados por una encefalopatía (causa que también puede producir elevación de NH<sub>4</sub>). En pacientes con CNEP no hay ninguna fluctuación, tienen los mismos niveles que pacientes sanos<sup>20</sup>.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Una nueva estrategia diagnóstica diferencial entre las CNEP y la epilepsia es el uso de los biomarcadores. A pesar de que hay muchos marcadores alterados en estas patologías, el valor diagnóstico se ha explorado solo en algunos de ellos.

En la epilepsia prácticamente todas estas sustancias se encuentran elevadas, salvo la grelina que se encuentra disminuida y el neuropéptido Y que no sufre ninguna modificación. El caso contrario ocurre en las CNEP: prácticamente no existen alteraciones salvo en las hormonas sexuales y en el neuropéptido Y, ambos disminuidos, mientras que la mayoría de autores defienden que existe una elevación del cortisol basal. Esto se debe probablemente a que la epilepsia es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central, mientras que las CNEP son debidas a factores psicológicos. Esta teoría está apoyada en el hipercortisolismo basal de los pacientes con CNEP con lo que se ve disminuida, además, la capacidad de respuesta al estrés. Sin embargo, este último punto es muy controvertido.

Hay dos problemas principales a la hora de usar los biomarcadores como método diagnóstico. El primero de ellos, es la escasa bibliografía sobre este tema. El siguiente inconveniente con el que nos encontramos son las alteraciones en estas sustancias debido a otros procesos clínicos como puede ser, por ejemplo, el aumento de CPK por algún traumatismo físico dando, por tanto, falsos diagnósticos de epilepsia. Cabe destacar también que la mayoría de las alteraciones en los marcadores se dan en un tipo único de epilepsia, no siendo común en todos los procesos epilépticos. Por ejemplo, en el caso de la prolactina, defendida por muchos autores como biomarcador diferenciador principal, esta se encuentra aumentada en crisis tónico-clónicas generalizadas, pero en otros episodios de epilepsia puede no encontrarse alterada. De esta forma, usando este biomarcador se pueden tener falsos positivos de CNEP siendo en realidad epilepsia. Por este motivo, los biomarcadores parece que, por ahora, solo nos ayudarían a diferenciar CNEP de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas que, por otro lado, son el tipo de crisis que más llevan a confusión entre epilepsia y CNEP a la hora de realizar un diagnóstico debido a sus similitudes en las manifestaciones clínicas.

## 5.2 PAPEL DE LA ENFERMERÍA

Para poder seguir investigando acerca del papel de los biomarcadores es importante trasladar la necesidad de ello a la comunidad científica y a los profesionales sanitarios que la manejan. Muchos especialistas incluso niegan que las CNEP sean una enfermedad por sí misma. Según un estudio de la

universidad de Otterbein, Ohio, que involucraba a 115 enfermeras, 39 de ellas pertenecientes al campo de la neurología, el 48% de las 115 profesionales defendía que los síntomas de las CNEP eran voluntarios, por lo que los pacientes eran unos “impostores”<sup>16</sup>. Otro estudio realizado por la Universidad de Columbia menciona que el 38% de los profesionales de atención primaria también sienten que los pacientes tienen el control sobre sus síntomas<sup>29</sup>. Esta información sugiere que hay un desconocimiento general sobre esta patología. Este rechazo de la enfermedad se traduce en una incompreensión de los pacientes y un aumento del estigma que rodea a las CNEP<sup>16</sup>.

Por todo lo anterior, también se ve necesario realizar una intervención para aumentar el conocimiento de las enfermeras sobre esta patología, así como la actuación de estos profesionales y enseñarles a valorar las características diferenciales entre crisis psicógenas y crisis epilépticas, especialmente por la falta de bibliografía sobre el papel de Enfermería en las CNEP. Saber diferenciar rápidamente estas crisis es también importante para un correcto tratamiento inicial. Los antiepilépticos no son útiles en las CNEP, pudiendo generar únicamente efectos adversos. De igual forma, el tratamiento durante una crisis epiléptica se basa en la administración de benzodiazepinas y ante una crisis psicógena se tiende a seguir el mismo procedimiento, pero es importante saber que estas tienen más riesgos que beneficios en las CNEP ya que las benzodiazepinas tienen efecto en crisis que no van a resolverse por sí solas, pero una CNEP, a pesar de su larga duración, sí que cederá por sí sola al cabo del tiempo. Además, al ver que tras la administración inicial de las benzodiazepinas la CNEP no remite se procederá a aumentar la dosis sin tener ningún tipo de respuesta positiva. Un posible efecto secundario del uso de grandes cantidades de benzodiazepinas es la depresión respiratoria grave, por lo que la administración de las benzodiazepinas únicamente podrá ocasionar un empeoramiento de la crisis<sup>30</sup>. Sin embargo, esto no significa que los pacientes con CNEP no tomen benzodiazepinas como tratamiento diario, ya que muchos de ellos padecen también otra enfermedad que requiere de ellas como tratamiento, como puede ser un trastorno de ansiedad<sup>31</sup>.

En cuanto al tratamiento de las CNEP está extendido el uso de antidepresivos, aunque estos antidepresivos se centran generalmente en paliar las

comorbilidades existentes, no para tratar las crisis en sí. Hay un pequeño ensayo controlado aleatorizado que no demuestra resultados concluyentes sobre el beneficio del uso de sertralina en el tratamiento de las CNEP<sup>31</sup>.

La importancia del papel de la Enfermería en el manejo de la CNEP reside en muchos aspectos. Por un lado, las enfermeras pueden impulsar y liderar la investigación sobre biomarcadores para CNEP. Por otro lado, Enfermería es quien lleva a cabo algunas de las pruebas diagnósticas como, por ejemplo, la realización de los v-EEG, y su testimonio puede ser crucial si llegan a presenciar alguna crisis. Esto es debido a que, como se ha explicado anteriormente, la epilepsia y las CNEP tienen una serie de diferencias en las manifestaciones clínicas durante las crisis, y poder distinguir las favorecerá un diagnóstico precoz.

No podemos olvidar tampoco cómo actuar ante la presencia de una CNEP. Las quejas de algunos autores residen en la falta de protocolos para este trastorno, puesto que todos se centran en la epilepsia. Ante una crisis psicógena se debe reaccionar prácticamente igual que ante una crisis epiléptica, salvo por la no administración de fármacos: retirar los objetos cercanos al paciente, proteger su cabeza colocando algo blando debajo de ella, no tocarle (especialmente porque en las CNEP el paciente tiene una conducta defensiva ante cualquier estímulo), aflojar las prendas que le puedan oprimir (cinturón, bufanda,...), no poner nada en la boca del paciente y esperar a que termine la crisis<sup>16</sup>.

La enfermera generalmente es la figura que más seguimiento tiene sobre los pacientes. Ante un paciente con CNEP es muy importante la escucha activa, dejar que exprese todas sus emociones y temores y que se sienta apoyado al recibir el diagnóstico. Se ha visto que una buena comunicación y educación sanitaria sobre la nueva patología mejora el pronóstico de la misma, al igual que se ve reducido el número de nuevas crisis. Es importante remarcar que no hay que hacer creer al paciente que “está loco” o hacerle sentir culpable por tener crisis. Además, si tiene comorbilidades, habrá que seguir su evolución y asegurarse de que sigue el tratamiento pautado por los médicos responsables. Si fuera necesario, se le aconsejará que busque ayuda psicológica<sup>16</sup>.

A pesar de haber mencionado que muchas enfermeras incluso niegan la existencia de las CNEP respaldándose en que son invenciones de los pacientes,

en un estudio se vio que en muchas ocasiones las enfermeras conocen más sobre esta enfermedad que los propios médicos que examinan al paciente antes de remitirlos al especialista. Esto es debido al contacto estrecho que tienen las enfermeras con sus pacientes, y esta relación es muy importante a la hora del pronóstico de la enfermedad<sup>16,32,33</sup>. Sin embargo, volviendo al inicio, muchos profesionales muestran deficiencias a la hora de tratar con este tipo de pacientes debido a esa falta de conocimiento<sup>29</sup>. Por este motivo, se ve oportuno dar formación a los profesionales sanitarios sobre las CNEP.

### 5.3 FORTALEZAS

Los estudios usados para la realización de esta revisión cuentan con una calidad elevada. Además, únicamente se han usado artículos publicados en los últimos 5 años, por lo que son estudios actualizados.

Esta revisión está centrada en el uso de biomarcadores como diagnóstico diferencial y abarca la gran mayoría de los que han sido estudiados por el momento. También refleja los puntos a favor y en contra de usar cada uno de ellos en el diagnóstico, además de hacer una comparación continua entre la epilepsia y las CNEP.

### 5.4 LIMITACIONES

Las investigaciones usadas son bastante reducidas en cuanto al número de pacientes estudiados en cada uno de ellos debido en gran parte a la dificultad de reclutamiento de los mismos. Esto se traduce en que muchos aspectos no puedan, quizá, extrapolarse a la población general, ya que un mínimo sesgo puede hacer variar toda la investigación. Además, los pacientes con CNEP tienen mucha comorbilidad, por lo que esos resultados se pueden ver falseados por esas condiciones.

### 5.5 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La investigación acerca de los biomarcadores es escasa, y la existente no es concluyente. Por tanto, sería conveniente que esta investigación se promoviese, ya que los primeros resultados son prometedores, pudiendo ser, en un futuro, el uso de ciertos biomarcadores la manera más fiable y rápida de confirmar un diagnóstico de epilepsia o de CNEP.

Otra posible línea de investigación podría centrarse en las diferencias anatómicas en el sistema nervioso central entre los pacientes con CNEP y pacientes epilépticos, ya que existen estudios que defienden que existen disparidades en este sistema, por lo que puede ser otra prueba más que ayude en su diagnóstico diferencial.

Los aspectos más estudiados en búsqueda de poder diferenciar ambas enfermedades en cuanto a la actividad cerebral son los siguientes<sup>34</sup>:

- Actividad amigdalal ante estímulos afectivos.
- Conectividad límbica/paralímbica-sensitivo-motor.
- Actividad de la región temporo-parietal derecha y lóbulo parietal inferior y conectividad alterada con las cortezas sensoriomotoras.
- Trastornos de la atención.

Un exceso de cortisol puede causar daños en el hipocampo y romper la respuesta al estrés, dando como respuesta una secreción incontrolada de cortisol y aún más daño. La hipercortisolemia también tiene como efectos cambios en la plasticidad sináptica, haciendo que descienda la neurogénesis y aumentando la muerte celular<sup>23</sup>.

En un estudio se vio que los pacientes con CNEP en respuesta al estrés ante ciertas operaciones matemáticas difíciles mostraron, en comparación con el grupo control, hipoactividad en la amígdala izquierda y derecha, además de en el hipocampo izquierdo. De esta forma, los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con CNEP tienen una hiporespuesta del SNC y una hipoactivación de la amígdala derecha en respuesta al estrés, aspecto secundado por otro artículo que se centra en la comparación entre los desórdenes funcionales y emocionales<sup>22,23</sup>. Este último artículo también habla de que las personas con CNEP tienen una disfunción de la corteza prefrontal, del lóbulo frontal inferior y del córtex parietal<sup>23</sup>.

En un estudio se analizó la materia blanca del SNS en 17 pacientes con CNEP, mostrándose en todos ellos que la materia se organizaba “en forma de rejilla”, teniendo menos estabilidad en las redes sensoriomotoras, atencionales y subcorticales, y peor conectividad entre ellas en comparación con un grupo control<sup>34</sup>.

En cuanto a la morfología, en un estudio del 2018 se vio que 23 pacientes con CNEP mostraban un menor tamaño del lóbulo frontal inferior y caudal izquierdo, orbitofrontal y del lóbulo insular izquierdo. Sin embargo, tenían aumentada la corteza cingulada posterior, zona muy cercana a la amígdala<sup>34</sup>. Otros autores también estudiaron la actividad de esas zonas que presentaban un tamaño más reducido a través de resonancias magnéticas de difusión, obteniendo como resultado que, a pesar de ser más pequeñas, estas presentaban un aumento de la estimulación, aunque sus células tenían carencias en la conectividad entre ellas<sup>35</sup>. De esta forma, los autores de ambos estudios estimaron que sus análisis diagnósticos tendrían un 75% de acierto a la hora de diferenciar las CNEP de la epilepsia<sup>34,35</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

Hay numerosos biomarcadores estudiados en la actualidad que pueden servir como elemento principal para el diagnóstico principal entre CNEP y epilepsia. Los biomarcadores más importantes para el diagnóstico principal, por ahora, son la prolactina y la CPK.

Casi la totalidad de los biomarcadores involucrados en el diagnóstico diferencial entre la epilepsia y las CNEP están relacionados con el sistema nervioso, siendo estos los más útiles. Aún así, también hay marcadores del tejido muscular y sustancias de desecho que pueden ser efectivos.

Por el momento los biomarcadores solo son precisos para distinguir CNEP de crisis epilépticas de tipo tónico-clónico generalizadas, puesto que también se ha demostrado que los resultados de estas sustancias pueden verse alterados por numerosos procesos clínicos.

En pacientes epilépticos casi todos los biomarcadores estudiados se encuentran en concentraciones más elevadas que en pacientes sanos, mientras que en los pacientes con CNEP los niveles de dichos biomarcadores se mantienen inalterados.

A pesar de que la bibliografía por ahora es escasa, se ha visto demostrado que los biomarcadores, en un futuro y con más investigaciones, podrán ser un elemento clave para el diagnóstico diferencial.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jaramillo Jiménez E, Vargas García C, Rodríguez Márquez I, Sandoval Barrios J, Vélez MA, Álvarez JF, et al. Crisis psicógenas no epilépticas y crisis epilépticas: pistas para un diagnóstico diferencial. Hallazgos de un estudio colombiano. Rev Neurol. 16 de agosto de 2019;69(04):145-51.
2. Crisis no epilépticas de origen psicógeno en una unidad de cirugía de la epilepsia - Unidad de Neurocirugía RGS [Internet]. [citado 8 de enero de 2022]. Disponible en: <https://neurorgs.net/investigacion-index/cirugia-epilepsia-preoperatorios/crisis-no-epilepticas-de-origen-psicogeno-en-una-unidad-de-cirugia-de-la-epilepsia/?msckid=672aff27cefe11ec9aca213dc83eb7b5>
3. Palacios Sánchez L, Palacios Sánchez L. Jean Martin Charcot, padre de la neurología moderna. Acta Neurológica Colomb. septiembre de 2021;37(3):154-7.
4. Giagante B, D'Alessio L, Silva W, Kochen S. Crisis no epilépticas psicógenas. 2007;(1):21.
5. Crisis psicógena, una patología psiquiátrica de enlace. A propósito de un caso [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-pdf-S003474501460038X>
6. Diferentes tipos de crisis epilépticas, generalizada, focales, ausencias. [Internet]. Ápice, Asociación Andaluza de Epilepsia. [citado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.apiceepilepsia.org/que-es-la-epilepsia/diferentes-tipos-de-crisis-epilepticas/>
7. Javali M, Acharya P, Shah S, Mahale R, Shetty P, Rangasetty S. Role of Biomarkers in Differentiating New-onset Seizures from Psychogenic Nonepileptic Seizures. J Neurosci Rural Pract. diciembre de 2017;8(4):581-4.
8. Jafari A, Rezaei Tavirani M, Parvareshi Hamrah M, Ahmadi Karvigh S, Bashi Zadeh Fakhar H. Psychogenic Non-Epileptic Seizures; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e10.
9. Azcona Cidraque C, Bayo Izquierdo MC, Campillos Acín A, Fernández Melic A, Ayala Navarro ME. Crisis psicógenas vs epilepsia manejo en urgencias [Internet]. 2018 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/crisis-psicogenas-vs-epilepsia-manejo-en-urgencias/>
10. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav. 1 de mayo de 2015;46:60-5.
11. Crisis no epilépticas psicógenas. Conferencia presentado en: XVII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría; 2016.

12. Gasparini S, Beghi E, Ferlazzo E, Beghi M, Belcastro V, Biermann KP, et al. Management of psychogenic non-epileptic seizures: a multidisciplinary approach. *Eur J Neurol.* febrero de 2019;26(2):205-e15.
13. Parvareshi Hamrah M, Rezaei Tavirani M, Movahedi M, Ahmadi Karvigh S. Proteomic Analysis of patients with Epileptic Seizure and Psychogenic Non-epileptic Seizure; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e18.
14. Panayiotopoulos CP. Clinical Aspects of the Diagnosis of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes [Internet]. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management.* Bladon Medical Publishing; 2005 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2609/>
15. Deleuran M, Nørgaard K, Andersen NB, Sabers A. Psychogenic nonepileptic seizures treated with psychotherapy: Long-term outcome on seizures and healthcare utilization. *Epilepsy Behav EB.* septiembre de 2019;98(Pt A):195-200.
16. Cramer AJ. Nursing Perception of Psychogenic Nonepileptic Spells: Improving Patient Outcomes. Doctor of Nursing Practice Scholarly Projects. 30 de abril de 2016;18:63.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2021;74(9):790-9.
18. Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clínica.* diciembre de 2005;125:43-8.
19. Widyadharma IPE, Soejitno A, Samatra DPGP, Sinardja AMG. Clinical differentiation of psychogenic non-epileptic seizure: a practical diagnostic approach. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 5 de febrero de 2021;57(1):19.
20. Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 de abril de 2017;47:51-65.
21. Simani L, Elmi M, Asadollahi M. Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 de octubre de 2018;61:41-4.
22. Allendorfer JB, Nenert R, Hernando KA, DeWolfe JL, Pati S, Thomas AE, et al. fMRI response to acute psychological stress differentiates patients with psychogenic non-epileptic seizures from healthy controls – A biochemical and neuroimaging biomarker study. *NeuroImage Clin.* 6 de agosto de 2019;24:101967.
23. Liang F, Xu Q, Jiang M, Feng R, Jiang S, Yuan B, et al. Emotion Induced Monoamine Neuromodulator Release Affects Functional Neurological Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9.

24. Winterdahl M, Miani A, Vercoe MJH, Ciovica A, Uber-Zak L, Rask CU, et al. Vulnerability to psychogenic non-epileptic seizures is linked to low neuropeptide Y levels. *Stress Amst Neth.* noviembre de 2017;20(6):589-97.
25. Conte G, Menéndez-Méndez A, Bauer S, El-Naggar H, Alves M, Nicke A, et al. Circulating P2X7 Receptor Signaling Components as Diagnostic Biomarkers for Temporal Lobe Epilepsy. *Cells.* 16 de septiembre de 2021;10(9):2444.
26. Novakova B, Harris PR, Reuber M. Diurnal patterns and relationships between physiological and self-reported stress in patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Behav EB.* mayo de 2017;70(Pt A):204-11.
27. Fobian AD, Elliott L. A review of functional neurological symptom disorder etiology and the integrated etiological summary model. *J Psychiatry Neurosci JPN.* enero de 2019;44(1):8-18.
28. Keynejad RC, Frodl T, Kanaan R, Pariante C, Reuber M, Nicholson TR. Stress and functional neurological disorders: mechanistic insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* julio de 2019;90(7):813-21.
29. Taplinger K, Manning L, Henninger H. Psychiatric provider comfort and perception regarding psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav EB.* diciembre de 2020;113:107524.
30. Seneviratne U, Ma H, Phan TG. How do doctors in training react to seizures? *Epilepsy Behav EB.* enero de 2016;54:104-9.
31. Oto M, Reuber M. Psychogenic non-epileptic seizures: aetiology, diagnosis and management. *Adv Psychiatr Treat.* enero de 2014;20(1):13-22.
32. Wasserman D, Herskovitz M. Epileptic vs psychogenic nonepileptic seizures: a video-based survey. *Epilepsy Behav EB.* agosto de 2017;73:42-5.
33. Terry D, Enciso L, Trott K, Burch MM, Albert DVF. Outcomes in Children and Adolescents With Psychogenic Nonepileptic Events Using a Multidisciplinary Clinic Approach. *J Child Neurol.* noviembre de 2020;35(13):918-23.
34. Bègue I, Adams C, Stone J, Perez DL. Structural alterations in functional neurological disorder and related conditions: a software and hardware problem? *NeuroImage Clin.* 28 de marzo de 2019;22:101798.
35. Ospina JP, Jalilianhasanpour R, Perez DL. The role of the anterior and midcingulate cortex in the neurobiology of functional neurologic disorder. *Handb Clin Neurol.* 2019;166:267-79.
36. Talamillo García T. Manual básico para enfermeros en electroencefalografía. *Enfermería Docente.* 2011;94:29-33.
37. Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WC. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol.* abril de 2011;7(4):210-20.

38. Normal EEG – Neuroeducation, LLC [Internet]. [citado 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://neuroeducation.co/normal-eeeg/>
39. Themes UFO. EEG in Adult Epilepsy [Internet]. Thoracic Key. 2016 [citado 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://thoracickey.com/eeeg-in-adult-epilepsy/>
40. Gedzelman ER, LaRoche SM. Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 15 de octubre de 2014;10:1979-86.

## 8. ANEXO 1 – V-EEG EN EPILEPSIA Y CNEP

Contar con una historia clínica completa del paciente y poder describir las manifestaciones clínicas durante una crisis hace más fácil poder hacer un diagnóstico correcto y poder diferenciar las CNEP de las crisis epilépticas. Sin embargo, en la gran mayoría de las ocasiones es muy difícil tener una descripción detallada y fiable de lo ocurrido durante una crisis. De esta forma, el método más empleado para el diagnóstico es el video-electroencefalograma (v-EEG), especialmente para diferenciar entre crisis epiléptica de crisis psicógena no epiléptica<sup>7,8,13</sup>.

El EEG es una prueba que realiza enfermería y consiste en registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral a través de unos electrodos colocados superficialmente. Actualmente se usan gorros especiales que se colocan directamente en el paciente y llevan ya incorporados los electrodos (19 exactamente). Para amplificar la señal se inyecta gel conductor por cada uno de esos electrodos a través de una jeringa y una aguja de punta roma<sup>36</sup>.

En el registro del EEG podemos ver que cada onda registrada está nombrada con unas siglas. Estas corresponden a la localización de los electrodos que las están registrando. La numeración que los sigue hace referencia al hemisferio al que pertenecen: los números pares al lado derecho y los impares al izquierdo<sup>36</sup>. En la tabla 6 podemos ver esta relación.

Tabla 6 – Relación leyenda de las ondas y localización de su registro<sup>36</sup>.

Área cerebral	Hemisferio izquierdo	Línea media	Hemisferio derecho
Frontopolar	FP1		FP2
Frontal	F3	Fz	F2
Fronto-temporal	F7/C3	Cz	F8/C4
Temporal medio y parietal	T3/P3	Pz	T4/P4
Temporal posterior y occipital	T5/O1		T6/O2

El v-EEG no solo registra la actividad cerebral sino que también graba el comportamiento del paciente<sup>37</sup>, y es una técnica altamente específica y sensible, con una efectividad del 50-60% a la hora de realizar un diagnóstico<sup>8</sup>. Aunque se estima que la monitorización es más precisa si se alarga durante 24-144 horas<sup>1</sup> se ha visto que las grabaciones de vídeos de 6-8 horas pueden captar más de la mitad de las CNEP en ámbito ambulatorio<sup>37</sup>.

Los movimientos rítmicos de sacudida asociados a las CNEP pueden causar algún tipo de artefacto en las ondas delta, theta y alfa del EEG, por lo que pueden imitar las descargas epileptiformes, dando lugar a falsos diagnósticos. Sin embargo, la frecuencia de estos artefactos no progresa de rápido a lento, como se da en el caso de los movimientos epilépticos. Además, las CNEP suelen tener un patrón “tartamudo” de actividad motora rítmica, en el cual se alternan “periodos de descanso” entre periodos de actividad. Esos periodos de descanso se corresponden con actividad eléctrica de fondo, típica de las CNEP y que en muy raras ocasiones se observa en crisis epilépticas<sup>37</sup>.

De todas formas, en ocasiones, las ondas registradas en el EEG pueden llevar a dudas de diagnóstico, por ello se acompaña este registro de un vídeo, para poder apoyarse en pruebas gráficas. Por ejemplo, cuando las grabaciones del v-EEG identifican características clínicas asociadas a las CNEP, y el EEG es normal antes, durante y después de un evento, se debe considerar el diagnóstico de CNEP<sup>37</sup>.



Figura 3 – EEG normal<sup>38</sup>

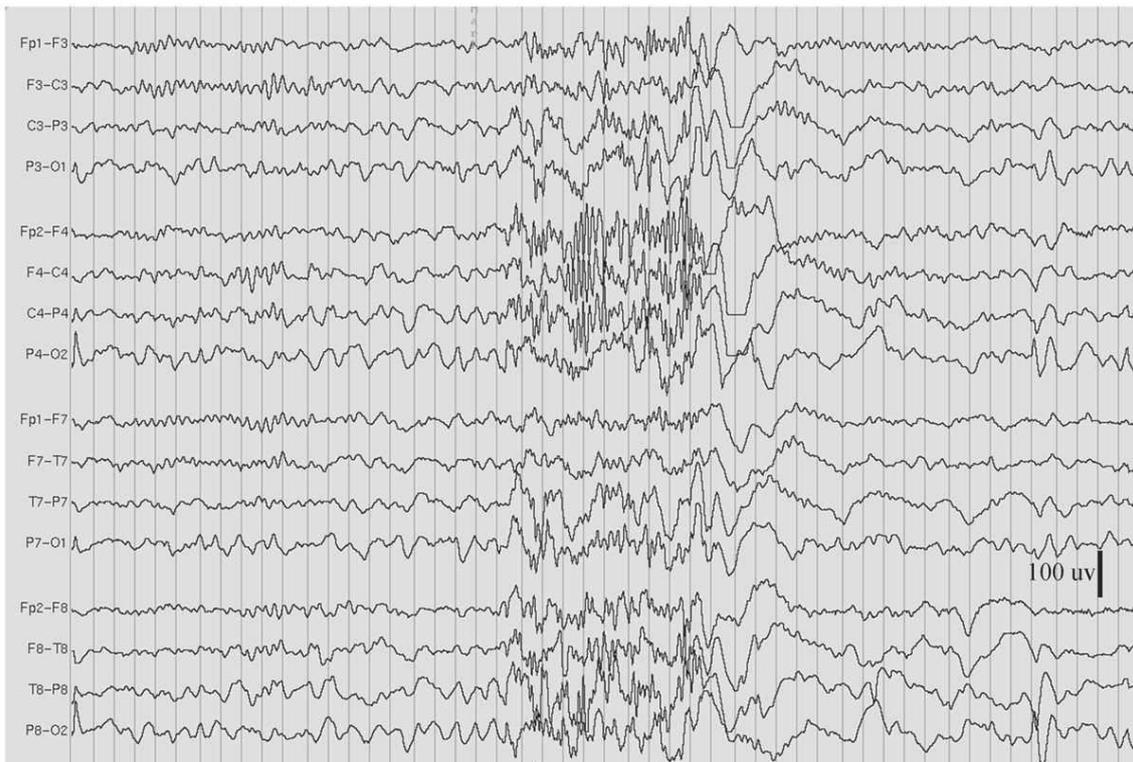


Figura 4 – EEG de epilepsia<sup>39</sup>

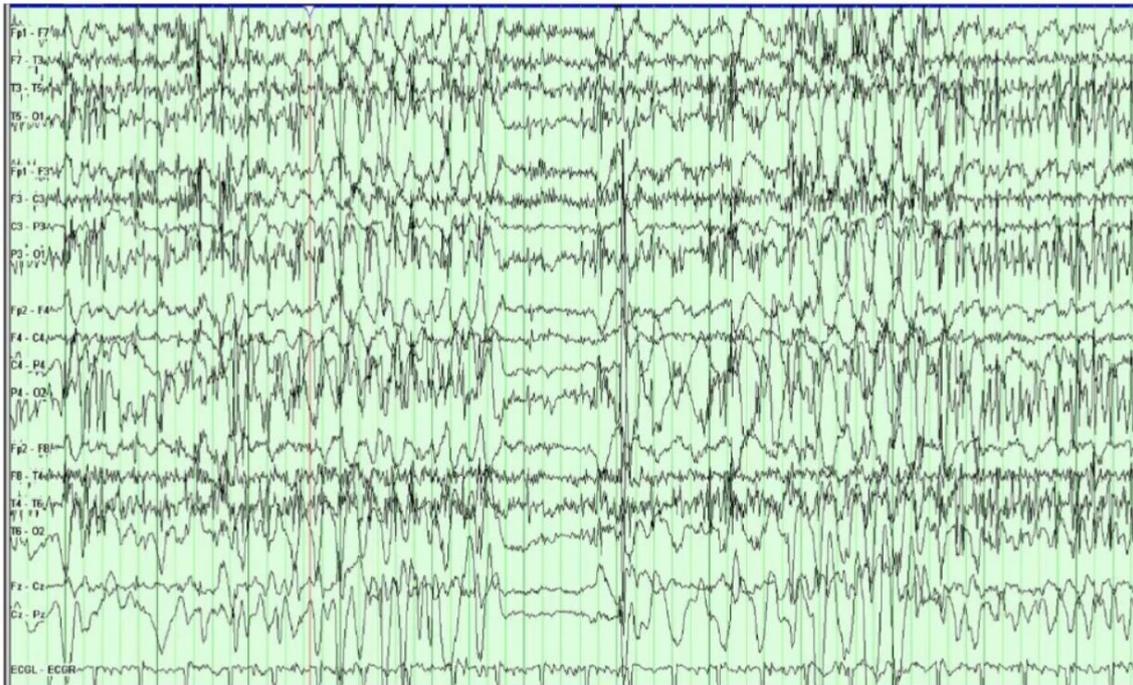


Figura 5 – EEG de CNEP<sup>40</sup>

También puede darse el caso que algunas CNEP pueden iniciarse como crisis epilépticas (alrededor del 10% de los pacientes), o al revés, por lo que hace posible un doble diagnóstico<sup>37</sup>.

A pesar de que el v-EEG es el método de elección puesto que es el más preciso para realizar un diagnóstico diferencial, tiene muchas limitaciones. Antes de hacer un diagnóstico final, se debería presenciar una convulsión completa, pero en muchas ocasiones esto no ocurre, ya que es una prueba autolimitada<sup>4,7,13,37</sup>. En estas ocasiones que no se consigue ver ningún episodio convulsivo, puede llegar a valorarse la inducción con algunos métodos como la privación del sueño, la estimulación fótica, la hiperventilación o la administración de solución salina como placebo<sup>4,37</sup>.

Además, si se interpretan primero las imágenes como CNEP, se puede producir un error ya que el EEG se verá desde el punto de vista creyente de que se trata de una CNEP (o viceversa), por lo que ahí hay existe la posibilidad de que haya un sesgo<sup>37</sup>.

También se ha observado que la unidad de v-EEG, en pacientes que han sufrido convulsiones anteriormente, puede causar estrés y un sentimiento de querer recrear los síntomas que tuvieron en ocasiones anteriores, por lo que este

entorno puede provocar síntomas psicológicos semejantes a los que se tienen en las CNEP<sup>37</sup>.

Cabe mencionar que las crisis hipermotoras del lóbulo frontal, al tener rasgos clínicos típicos de las CNEP (gritos, movimientos salvajes, ausencia de estado postictal, conciencia parcialmente preservada,...) generan un problema especial, ya que pueden ser falsamente confirmados como CNEP<sup>37</sup>. De igual forma, pueden producirse descargas epileptiformes generalizadas durante el síndrome de abstinencia aguda a fármacos como las benzodiazepinas y los barbitúricos<sup>37</sup>.

Todo esto hay que sumarle que es una prueba costosa, que no está disponible en todos los centros y, a pesar de requerir mucho tiempo, no es capaz de capturar la totalidad de las crisis como se ha explicado, por lo que se están empezando a estudiar otros métodos alternativos para la diferenciación diagnóstica entre epilepsia y CNEP como son los biomarcadores<sup>8</sup>.

## 9. ANEXO 2 – NORMATIVA Y EVALUACIÓN PRISMA

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de verificación
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identifique el informe o publicación como una revisión sistemática
<b>ANTECEDENTES</b>		
Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisión
<b>MÉTODOS</b>		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión
Fuentes de información	4	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados
<b>RESULTADOS</b>		
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metanálisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de confianza o de credibilidad. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto (por ejemplo, qué grupo se ha visto favorecido)
<b>DISCUSIÓN</b>		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia -heterogeneidad- e imprecisión)
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes
<b>OTROS</b>		
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro

TÍTULO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	TOTAL
<b>Gasparini et al.<sup>12</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	8/12
<b>Widyadharma et al.<sup>19</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	10/12
<b>Keynejad et al.<sup>28</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	9/12
<b>Fobian et al.<sup>27</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	8/12
<b>Nass et al.<sup>20</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	10/12
<b>Liang et al.<sup>23</sup></b>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	9/12

## 10. ANEXO 3 – DECLARACIÓN Y EVALUACIÓN STROBE

	Punto n°	Estudios de cohortes	Estudios de casos y controles	Estudios transversales
<b>Título y resumen</b>	1	(a) Identifique el artículo como un estudio de cohortes en el título o en el resumen (b) El resumen debería ser una síntesis estructurada y muy informativa del artículo, teniendo en cuenta los puntos desarrollados en la lista de comprobación que sigue	(a) Identifique el artículo como un estudio de casos y controles en el título o en el resumen	(a) Identifique el artículo como un estudio transversal en el título o en el resumen
<b>Introducción</b>				
Antecedentes/fundamentos	2	Explique los antecedentes científicos y los fundamentos del estudio		
Objetivos	3	Consigne los objetivos específicos y cualquier hipótesis pre-especificada		
<b>Métodos</b>				
Diseño del estudio	4	Presente los elementos clave del diseño del estudio. Declare el objetivo general del estudio original, si el artículo es uno de varios de un estudio en curso		
Marco	5	Describa el marco, lugares y fechas, definiendo los periodos de recogida de datos		
Participantes	6	(a) Explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección de los participantes. (b) Describa los periodos y los métodos de seguimiento	(a) Para los casos y los controles por separado, explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección. (b) Dé criterios diagnósticos precisos de los casos y motivos para escoger a los controles	Explique los criterios de inclusión y exclusión, la fuente y los métodos de selección de los participantes
Variables de interés	7	Proporcione una lista y defina claramente todas las variables de interés, indicando cuáles son tratadas como medidas de efecto o de exposición y cuáles son potenciales predictoras, variables de confusión o modificadoras		
Medidas	8*	(a) Proporcione detalles de los métodos de determinación para cada variable de interés (b) Si procede, describa la comparabilidad de los procedimientos en los diferentes grupos		
Sesgos	9	Describa cualquier tipo de medida utilizada para afrontar las potenciales fuentes de sesgo		
Tamaño de la muestra	10	Describa la justificación del tamaño del estudio, incluidas tanto las razones prácticas como las estadísticas		
Métodos estadísticos	11	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluyendo aquellos para el control de la confusión (b) Describa cómo se trataron las pérdidas en el seguimiento y los datos faltantes o perdidos (c) Si procede, describa los métodos para los análisis de subgrupos y los análisis de sensibilidad	(b) Describa cómo se trataron el emparejamiento y los datos faltantes o perdidos	(b) Describa cómo se trataron los efectos del diseño y los datos faltantes o perdidos
Exposiciones cuantitativas	12	(a) Explique cómo se analizaron las exposiciones cuantitativas; por ejemplo, qué categorizaciones o agrupaciones se escogieron y por qué (b) Si está indicado, presente los resultados de los análisis conjuntos o continuos y de los análisis agrupados		
Financiación	13	Explique la fuente de financiación y el papel de los financiadores en el presente estudio y, si fuera necesario, del estudio original en el que se basa		
<b>Resultados</b>				
Participantes	14*	(a) Para cada fase del estudio, informe del número de individuos: potencialmente elegibles, examinados para ser elegidos (si se conoce), incluidos en el estudio, que han acabado el seguimiento y analizados (b) Explique las razones de no participación en cada etapa del proceso. (c) Se recomienda la inclusión de un diagrama de flujo (d) Proporcione las fechas que definen el periodo de reclutamiento (e) En estudios apareados proporcione el número de controles por caso		
Datos descriptivos	15*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., datos demográficos, clínicos o sociales) e información sobre las exposiciones y los potenciales confusores (b) Indique, para cada variable de interés del estudio, la exhaustividad de los datos (c) Proporcione la media, la duración total y las fechas del seguimiento		
Datos de resultados	16*	Proporcione el número de sucesos del evento o tasas temporales	Informe del número de casos y controles en cada categoría de exposición	Informe el número de sucesos del evento o de medidas resumen para cada grupo en comparación
Principales resultados	17	(a) Proporcione medidas de asociación directas («crudas») o sin ajustar, así como ajustadas por las variables de confusión y su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Deje claro por qué variables de confusión se ajustó y la justificación para incluir esas variables de ajuste y otras no (b) Para comparaciones que usen categorías derivadas de variables cuantitativas, indique el rango de valores o el valor mediano para cada grupo (c) Transforme las medidas relativas en diferencias absolutas de riesgo para periodos de tiempo significativos que no se extiendan más allá del rango de los datos (d) Proporcione los resultados ajustados por las variables de confusión para poblaciones objetivo realistas		
Otros análisis	18	Informe de otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad		
<b>Discusión</b>				
Hallazgos clave	19	Resuma los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis del estudio		
Limitaciones	20	(a) Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes potenciales de sesgo o de falta de precisión, y los problemas que pudieran derivarse por la multiplicidad de análisis, exposiciones y resultados estudiados. Discuta tanto la dirección como la magnitud de los potenciales sesgos (b) La discusión de las limitaciones no puede ser un sustituto de análisis cuantitativos de sensibilidad		
Generalización	21	Discuta la generalización (validez externa) de los resultados del estudio		
Interpretación	22	Aporte una interpretación global cauta de los resultados en el contexto de la evidencia disponible y las limitaciones del estudio, con especial atención a las interpretaciones alternativas		

\*Proporcione esta información por separado para casos y controles en estos estudios y, si es aplicable, para los grupos de expuestos y no expuestos en los estudios de cohortes y transversales

TÍTULO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	TOTAL
<b>Novakova et al.<sup>26</sup></b>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19/22
<b>Wintherdahl et al.<sup>24</sup></b>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	20/22
<b>Conte et al.<sup>25</sup></b>	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19/22
<b>Allendorfer et al.<sup>22</sup></b>	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/22
<b>Simani et al.<sup>21</sup></b>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	19/22
<b>Parvareshi et al.<sup>13</sup></b>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	21/22
<b>Javali et al.<sup>7</sup></b>	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	18/22

## 11. ANEXO 4 – RESUMEN ARTÍCULOS ESCOGIDOS

Título	Autor, año y país	Tipo de diseño	Objetivos	Muestra	Conclusiones
<b>Diurnal patterns and relationships between physiological and self-reported stress in patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures<sup>26</sup></b>	Novakova et al. 2017 Sheffield, Inglaterra	Estudio prospectivo.	Describir los patrones diurnos de las medidas psicológicas y fisiológicas del estrés en pacientes con epilepsia y pacientes con CNEP.	22 adultos con epilepsia y 23 con CNEP del Royal Hallamshire Hospital, en Sheffield.	Existe una discrepancia entre las respuestas fisiológicas de los pacientes y sus percepciones subjetivas de estrés.
<b>Vulnerability to psychogenic non-epileptic seizures is linked to low neuropeptide Y levels<sup>24</sup></b>	Wintherdahl et al. 2017 California, EEUU	Estudio prospectivo.	Analizar si niveles bajos de neuropéptido Y incrementan la severidad de los síntomas de las CNEP.	15 mujeres (de media 38 años) diagnosticadas con CNEP y 60 mujeres sanas (de media 22 años) como grupo control.	Niveles bajos de neuropéptido Y en las CNEP pueden conferir una mayor vulnerabilidad a presentar síntomas similares a las convulsiones y una menor calidad de vida.
<b>Management of psychogenic nonepileptic seizures (PNES)<sup>12</sup></b>	Gasparini et al. 2019 Italia	Revisión sistemática de la literatura.	Alcanzar un consenso de expertos y partes interesadas sobre la gestión de las CNEP.	103 artículos.	La prueba diagnóstica por excelencia para el diagnóstico de las CNEP es el v-EEG, aunque hay nuevas líneas de investigación, pero aún hay muy poca bibliografía sobre ellas.

<b>Circulating P2X7 receptor signaling components and diagnostic biomarkers for temporal lobe epilepsy<sup>25</sup></b>	Conte et al. 2021 Alemania e Irlanda	Estudio prospectivo.	Determinar los niveles del receptor P2X7 en pacientes epilépticos y comprobar si puede ser un método diagnóstico.	34 pacientes de grupo control, 11 pacientes con CNEP, 6 con estatus epilépticos y 30 con epilepsia de lóbulo temporal.	Los niveles del receptor se encuentran aumentados en pacientes con epilepsia en comparación a grupos control y a pacientes con CNEP.
<b>Clinical differentiation of psychogenic non-epileptic seizure<sup>19</sup></b>	Widyadharma et al. 2021 Indonesia	Revisión sistemática de la literatura.	Encontrar diferencias entre las CNEP y las crisis epilépticas.	59 artículos de los cuales 53 eran estudios observacionales y 6 revisiones sistemáticas.	Ambas patologías pueden diferenciarse claramente mediante un estudio cuidadoso de las claves clínicas, además de haber nuevas líneas de investigación para el diagnóstico diferencial.
<b>Stress and functional neurological disorders<sup>28</sup></b>	Keynejad et al. 2018 Inglaterra	Revisión sistemática de la literatura.	Explicar cómo la predisposición orgánica a padecer trastornos funcionales interactúa con los factores de estrés para causar psicopatología.	34 artículos.	Los trastornos funcionales asociados a una gran susceptibilidad biológica están relacionados con estrés menos severo que aquellos trastornos ligados a una menor susceptibilidad biológica.
<b>A review of functional neurological symptom disorder etiology and the integrated etiological summary model<sup>27</sup></b>	Fobian et al. 2019 Inglaterra	Revisión sistemática de la literatura.	Integrar información sobre la etiología de desórdenes neurológicos funcionales.	38 artículos.	La etiología de los desórdenes neurológicos es muy variada, y la falta de conocimiento sobre ella hace que el diagnóstico de estas enfermedades sea un reto en algunas ocasiones.

<b>FMRI response to acute psychological stress differentiates patients with psychogenic non-epileptic seizures from healthy controls<sup>22</sup></b>	Allendorfer et al. 2019 Estados Unidos	Estudio prospectivo.	Estudiar la respuesta psicológica al estrés en CNEP.	12 pacientes con CNEP y 12 pacientes sanos como grupo control.	Hay evidencia de una hiporreactividad al estrés psicológico en los pacientes con CNEP en comparación con el grupo control, lo que sugiere una desregulación de los circuitos de respuesta al estrés.
<b>Serum GFAP level<sup>21</sup></b>	Simani et al. 2018 Irán	Estudio prospectivo.	Analizar si la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es un biomarcador diferencial entre la epilepsia y las CNEP.	63 pacientes (43 con epilepsia y 20 con CNEP) y 19 sujetos sanos	Niveles de GFAP son más elevados en pacientes con epilepsia que en pacientes con CNEP o en pacientes sanos.
<b>The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures<sup>20</sup></b>	Nass et al. 2017 Alemania	Estudio sistemático de la literatura.	Revisar el valor diagnóstico y pronóstico de diversos valores de laboratorio en la epilepsia y en las CNEP.	38 artículos.	Actualmente muchos valores analíticos pueden ayudar al diagnóstico diferencial, pero ninguno lo puede probar definitivamente.

<b>Proteomic analysis of patients of patients with epileptic seizure and psychogenic non-epileptic seizure<sup>13</sup></b>	Parvareshi et al. 2020 Irán	Estudio prospectivo.	Evaluar los patrones de proteínas séricas expresadas en la epilepsia y en las CNEP.	4 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial y 4 pacientes con CNEP.	Se observaron varios biomarcadores con diferentes expresiones entre ambas enfermedades, por lo que podrían utilizarse para diferenciar el diagnóstico de ambas patologías en un futuro.
<b>Role of biomarkers in differentiatin new-onset seizures from psychogenic nonepileptic seizures<sup>7</sup></b>	Javali et al. 2017 India	Estudio prospectivo.	Analizar el rol de la prolactina sérica y de la creatinquinasa como marcadores para diferenciar la epilepsia de las CNEP.	Pacientes con más de 15 años en los que se sospechaba la existencia de convulsiones de nueva aparición.	Ninguno de los pacientes con CNEP tenían aumentada la prolactina o la creatinquinasa, a diferencia de los epilépticos.
<b>Emotion induced monoamine neuromodulator release affects functional neurological disorders<sup>23</sup></b>	Liang et al. 2021 China	Revisión sistemática de la literatura.	Discutir el significado de los cambios psicobiológicos de los trastornos neuronales para clarificar su patogénesis.	43 artículos.	La neuromodulación y la hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal son posibles cambios patológicos de los trastornos neuronales.

