

Depresión y epilepsia

B. Martínez-Pérez^a, E. González-Goizueta^a, J.A. Mauri-Llerda^b

DEPRESSION AND EPILEPSY

Summary. Aims. To review the literature on the frequency, aetiology, risk factors, diagnosis and treatment of depression in epileptic illness with a view to clarifying certain controversial issues in a clinically relevant subject. Method. Work published on this subject over the last three years was analysed and the data combined in order to achieve a scientific approach to the clinical handling of these patients. We analyse papers, especially reviews of literature on the subject, we compare postures and attempt to highlight the most popular. We point out the aspects that are still in need of study and the gaps to be filled in handling protocols, and we propose characteristics required for future research. Conclusions. Interictal depression is frequent, and appears in some moment in the evolution in one out of every three epileptics, especially in cases of severe epilepsy with frequent seizures. There are aetiological factors and risk indicators, both of a biological and a psychosocial nature, that point to a more likely appearance of depression. Treatment includes the control of epileptic seizures with a reappraisal of the established pharmacological antiepileptic treatment; the use of antidepressants is, however, nearly always necessary. Choice of the antidepressant must be based on knowledge of pharmacological interactions, the side effects, possible effects on the convulsion threshold and efficiency. Among all the antidepressants, the new ones, especially citalopram and some other SSRIs, seem to offer less convulsant risk and maprotiline, amoxapine and bupropion are clearly inadvisable. Electroconvulsive therapy can be a good therapeutic option. [REV NEUROL 2002; 35: 580-6]

Key words. Aetiology. Depression. Diagnosis. Epilepsy. Temporal-lobe epilepsy. Treatment.

INTRODUCCIÓN

La relación entre depresión y epilepsia se ha descrito desde la antigüedad, ya en el *Hippocratic corpus* se hace referencia a la mutua influencia entre ambos cuadros [1]. La eficacia de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de los trastornos afectivos resistentes, a pesar de que el mecanismo de acción siga siendo un misterio, refuerza este lazo de unión [2]. Lo mismo podemos decir de otras técnicas neurofisiológicas más recientes, todavía en experimentación, como la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la depresión resistente [3].

En varios estudios se ha demostrado que la incidencia de la enfermedad psiquiátrica aumenta en los epilépticos, aunque diversos estudios discrepan en las cifras. Siempre se observa que la prevalencia de trastornos psiquiátricos es mayor en la población con epilepsia que en la población general [4,5] y muchos de los estudios presentan datos que sugieren que también es mayor en la población con epilepsia que en otras poblaciones médicas, como se refleja en estudios comparativos con poblaciones en atención primaria [6]. Independientemente de las cifras, los datos existentes indican que el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos está incrementado en los pacientes con epilepsia. De todos los trastornos, el más común es la depresión, seguida de los trastornos de ansiedad [7,8]. La cifra de prevalencia de depresión, en concreto de depresión mayor (criterios diagnósticos según el DSM-IV), varía según los estudios. Como dato representativo (intermedio y reciente) podemos referirnos al estudio de revisión de Hermann et al [8], donde se habla de un 23%; si especificamos según el tipo de epilepsia, los datos pueden ser de un 20% en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y aumentar hasta el 62% en pacientes con crisis parciales complejas resistentes al

tratamiento [9]. Estos datos hay que leerlos con precaución porque, por ejemplo, los métodos para detectar y medir la depresión y clasificar el tipo de poblaciones son distintos en cada estudio. La importancia de detectar y tratar la depresión en estos pacientes es clara, no sólo por el sufrimiento que estos cuadros conllevan sino también por el riesgo de suicidio asociado, así como por la influencia que un trastorno depresivo puede tener sobre la calidad de vida del paciente, por la discapacidad sociolaboral que acarrea e incluso, como postulan algunos estudios, por la influencia que sobre la evolución de la propia epilepsia [10] puede tener (aunque esto último es un dato poco sólido). La capacidad de disminuir el umbral convulsivo que clásicamente se atribuye a los fármacos antidepressivos es otro aspecto importante que hay que estudiar.

La depresión puede clasificarse semiológicamente en función del momento en que aparece. Así, podemos hablar de depresión ictal (los síntomas depresivos son una manifestación clínica de la crisis), perictal (los síntomas preceden o siguen a la crisis) e interictal (los síntomas aparecen independientemente de la crisis). En esta revisión analizaremos los aspectos propios de la depresión interictal por ser ésta la más frecuente y la que crea mayores problemas de manejo.

Este trabajo de revisión bibliográfica recoge la información relevante que sobre este tema se ha publicado en los últimos años. Nos planteamos clarificar algunos aspectos, todavía controvertidos, en relación con la depresión cuando ésta aparece en un paciente epiléptico. Intentaremos relacionar los aspectos biológicos y de investigación con los aspectos clínicos de diagnóstico y de manejo terapéutico. Gran parte de la información se basa en revisiones bibliográficas previas a las que haremos referencia oportunamente, publicadas en revistas de difusión nacional e internacional; nuestro objetivo ha sido integrar y actualizar todo lo publicado acerca de la relación entre estas dos entidades. Por otra parte, tras revisar sistemáticamente la bibliografía de los últimos tres años, hemos seleccionado y transcrito la información que nos ha parecido relevante. De años anteriores únicamente hemos recogido algunos trabajos, fundamentalmente de índole epidemiológica, sobre comorbilidad psiquiátrica en la epilepsia, que han servido como base para posteriores estudios.

Recibido: 11.01.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 11.06.02.

^a Servicio de Psiquiatría. ^b Servicio de Neurología. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dra. Belén Martínez. Coso, 102, 4.º dcha. E-50001 Zaragoza. E-mail: martbelen@eresmas.com

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Todos los trabajos coinciden en la relevancia clínica de este tema, así como en la necesidad de estudiar los sustratos etiopatogénicos de la depresión en la epilepsia. En la revisión de Hermann se profundiza en la etiología y posibles factores de riesgo, así como en el deterioro de la calidad de vida que significa la asociación de un cuadro depresivo en la enfermedad epiléptica. En la completa revisión de Lambert (que abarca todos los aspectos implicados), se destaca el gran peso de los factores psicosociales: en la etiología de la depresión, en su manejo y en referencia a las consecuencias que este trastorno supone en el paciente epiléptico. Kanner habla de la relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia, así como de los aspectos diagnósticos del tema; mientras que Wiegartz ofrece una revisión sobre la prevalencia y factores de riesgo de este trastorno en la epilepsia.

Respecto a la farmacología, a partir de estos artículos de revisión y de otros más específicos, existen varios aspectos relevantes. Se detectan los fármacos epilépticos con mayores efectos psicotrónicos, aunque no hay acuerdo respecto a la patogenia de los mismos. En cuanto al tratamiento antidepressivo a elegir en estos pacientes, se llega a protocolos más o menos definidos; coinciden los diversos artículos en el relativo bajo riesgo de crisis convulsivas que en realidad existe al utilizar muchos de estos fármacos, se desaconseja claramente el uso de algunos en concreto y se concluye con pautas de dosificación y manejo.

DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE EPILEPTICO

A partir de numerosos estudios, sabemos que la enfermedad psiquiátrica está todavía infradiagnosticada en la población general [11,12]. Aunque existen pocos trabajos sobre este tema en la población con epilepsia, los datos disponibles concuerdan con lo anterior, y demuestran que la comorbilidad psiquiátrica está infradetectada y por lo tanto infratratada en los pacientes epilépticos. En el trabajo de Wiegartz et al [13], una revisión bibliográfica centrada en depresiones interictales, se presentan cifras tan alarmantes como que el 68% de los pacientes con un episodio depresivo menor no fueron tratados, tampoco un 43% de los pacientes con un episodio depresivo mayor, o que el 38% de los pacientes con historia de episodio depresivo mayor comórbido en algún momento de la evolución no habían recibido el tratamiento indicado, con repercusiones altamente perjudiciales [8]: disminución de la calidad de vida, incremento de la discapacidad y pérdida de trabajo, aumento de los costes sanitarios y de la utilización de los recursos, discapacidad psicosocial, y otros impactos negativos de la depresión, bien estudiados en el campo de la psiquiatría y de la atención primaria, y que actualmente se están empezando a analizar en el caso concreto de la epilepsia [14]. En referencia al diagnóstico diferencial de la depresión en la epilepsia es importante saber que en estos pacientes pueden existir alteraciones neuropsicológicas [15,16] (sensación subjetiva y casi siempre transitoria de pérdida de memoria, cambios de carácter...) que pueden llevarnos a un diagnóstico erróneo de depresión. Estos trastornos pueden tener un sustrato cerebral o tratarse de efectos secundarios de los propios fármacos antiepilépticos. Para su valoración son necesarias baterías de pruebas específicas (test de Dodrill, entre otros).

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN LA EPILEPSIA

En la revisión de Hermann et al [8] de 36 estudios sobre depresión

en epilepsia, se recogen 60 variables como posibles predictoras de depresión interictal que se organizan en cuatro categorías:

- Neuroepilepsia (edad de inicio, lateralización del foco epileptógeno, tiempo de evolución de la epilepsia, etiología de la epilepsia y tipo de crisis).
- Factores sociales y psicosociales (afrentamiento y ajuste a la epilepsia, percepción de estigma o de discriminación y acontecimientos vitales estresantes).
- Medicación (monoterapia frente a politerapia, uso de barbitúricos y niveles del fármaco en la sangre).
- Factores sociodemográficos (edad, género, educación).

De todas estas categorías, las variables neuroepilépticas son las más estudiadas, pero curiosamente son las que presentan menos asociaciones positivas con la comorbilidad depresiva. Los factores psicosociales y la medicación fueron los menos estudiados, pero son los que demostraron una mayor asociación con la depresión. Los acontecimientos vitales estresantes se confirmaron como un predictor particularmente importante tanto de depresión como de frecuencia de crisis, aunque la relación no se cumple a la inversa (es decir, la depresión no influye sobre las crisis y la frecuencia de las crisis no influye sobre la depresión según estos autores, aunque algunos estudios no coinciden con este dato). Respecto a las características neurológicas como factores moduladores de la depresión, se han publicado varios estudios, aunque son pocos los datos confirmados en este controvertido tema.

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS

Si bien la relación entre epilepsia y depresión está claramente establecida, los factores biológicos responsables son todavía poco claros. Destacan los siguientes:

- *Tipo de epilepsia.* Parece que la depresión es más frecuente en la epilepsia de tipo crisis parcial compleja, en la que haya además una afectación del circuito límbico [17,18]; la incidencia de depresión en este tipo de epilepsia es claramente más alta que en el tipo de crisis generalizadas. Algunos estudios encuentran asociación entre la depresión y el número de distintos tipos de crisis que presenta el paciente, en relación directamente proporcional.
- *Lateralización del foco epiléptico.* Éste es un parámetro todavía controvertido, pero parece que la mayoría de los autores opinan que la depresión es más frecuente en epilepsias con focos temporales izquierdos. Ésta se demuestra con técnicas funcionales, tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía estandarizada por emisión de fotón único (SPECT), hipometabolismo y disminución del flujo sanguíneo (respectivamente con cada técnica), en el hemisferio izquierdo en relación con el derecho y en pacientes con crisis parciales simples. Según varios estudios, se asocia una evidencia neuropsicológica de disregulación del lóbulo frontal [17] (datos que son consecuentes con las búsquedas de modelos de estados depresivos en controles de salud, en pacientes con otros trastornos neurológicos), y se recogen datos de hipometabolismo en la zona inferior del lóbulo frontal de forma bilateral en pacientes con el foco temporal izquierdo bien localizado. En el estudio de Bear et al [19] se teoriza sobre esta controversia de la lateralización, y se postula que el hecho de que se encuentren más datos de depresión en los focos izquierdos puede deberse a que los pacientes con esta localización del foco presentan una visión más crítica de su estado emocional, mientras que los pacientes con

focos derechos tienden a minimizar los síntomas negativos. Sí parece existir acuerdo en que es en la epilepsia del lóbulo temporal donde es más frecuente la comorbilidad con depresión, y hay que recordar que, desde el punto de vista del impacto, ésta es la epilepsia más común en el adulto.

- *Frecuencia e intensidad de las crisis.* La influencia de estos parámetros en la aparición de la depresión es un tema todavía discutido. Algunos autores describen una disminución de la frecuencia de crisis previa al inicio de la depresión [20], mientras que otros opinan lo contrario, ya que no encuentran una asociación en este sentido. En algunos estudios se ha descrito la disminución de la frecuencia de crisis generalizadas en los pacientes en los que aparece un cuadro depresivo sobre la epilepsia. En los estudios de calidad de vida en epilepsia, se ha descrito una relación directa entre la frecuencia de las crisis y la existencia de síntomas de ansiedad o depresión; sin embargo, esto parece encajar más en estados reactivos/adaptativos y no en cuadros de depresión mayor.
- *Factores yatrogénicos.* Evaluaciones clínicas han documentado los efectos psicotrópicos generales y específicos de los fármacos antiepilépticos. Estos efectos depresógenos se relacionan principalmente con los fármacos clásicos (fenobarbital, primidona), mientras que los nuevos antiepilépticos producen menos efectos neuropsicológicos, además de menos efecto depresógeno [21], aunque sí se ha descrito en algún estudio aislado esta posibilidad como un efecto adverso con la tiagabina [22], con la vigabatrina con fuerte asociación [23], con topiramato con débil asociación y con felbamato; son abundantes los estudios sobre estos nuevos fármacos. El resumen de la hipótesis presentada en el artículo de revisión bibliográfica de Ketter et al [24] se basa en el paralelismo entre la acción sobre los neurotransmisores cerebrales y el efecto neuropsicológico que provocan: los fármacos antiepilépticos con efecto gabérgico (benzodiazepinas, valproato, tiagabina, vigabatrina) tienen acción sedante y los fármacos con acción sobre el glutamato (felbamato, lamotrigina) tienen un efecto activador. Existen fármacos con acción sobre ambos neurotransmisores (topiramato, carbamacepina) con resultado mixto. En el caso de la gabapentina no se ha podido determinar exactamente su mecanismo de acción, aunque parece que tiene efectos gabérgicos pero de manera indirecta, lo que apoya la hipótesis de los autores dado el efecto colateral ansiolítico de este fármaco [25]. Como fármaco antiepiléptico con efecto colateral antidepresivo hay que destacar la lamotrigina [24], compuesto que inhibe la liberación de glutamato y bloquea los canales de sodio; sin embargo, este efecto no es más potente que el presentado por la carbamacepina, a la que también se le han adjudicado discretos efectos antidepresivos y ansiolíticos pero menores, por lo que la potencia antidepresiva de la lamotrigina deberá explicarse por otros mecanismos adicionales. Hemos de decir, sin embargo, que cualquier fármaco antiepiléptico, incluidos aquellos para los que se ha descrito un efecto antidepresivo, puede presentar el efecto contrario. Por otra parte, la polifarmacia en el tratamiento de la epilepsia ha demostrado asociarse con la aparición de depresión, y algunos estudios han observado la mejoría en la concentración, conducción, depresión y sociabilidad después del cambio de politerapia a monoterapia [20].
- *Lesión cerebral.* Además de relacionarse con la epilepsia, la depresión se asocia a muchas enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, los accidentes cerebrovasculares, las demencias, los traumatismos craneoencefálicos, etc.,

por lo que este trastorno afectivo parece más común en pacientes con una lesión cerebral estructural. Sin embargo, en la epilepsia no se ha encontrado una lesión cerebral específica asociada con la depresión [20].

- *Factores endocrinometabólicos.* Se ha observado que existen determinados neuroesteroides (progesterona, pregnenolona, dehidroepiandrosterona...) que se alteran tanto en la epilepsia como en la depresión; parece ser que tras las crisis generalizadas aumenta la liberación de adrenalina y noradrenalina, de la hormona adrenocorticotropa, de la hormona del crecimiento, del cortisol, de la prolactina, de la vasopresina... [18]; es decir, está documentado el efecto sobre el ánimo del mundo hormonal, pero son necesarios estudios que confirmen la relación entre la enfermedad epiléptica, los neuroesteroides y los trastornos afectivos [20].
- *Cociente intelectual.* Existe algún estudio donde se establece una relación inversamente proporcional entre el cociente intelectual y el riesgo de padecer depresión en el paciente epiléptico [20].

FACTORES ETIOLÓGICOS PSICOSOCIALES

En la revisión de Lambert et al [20] se determina la importancia de estos factores tanto en la aparición como en la evolución del trastorno depresivo. La estabilidad emocional y familiar, la existencia de relaciones sociales, las estrategias de afrontamiento adecuadas, la percepción no estigmática de la enfermedad e incluso el ejercicio físico han demostrado ser variables que se relacionan de forma inversa con la aparición de depresión en los pacientes epilépticos.

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA Y DEPRESIÓN

Se ha publicado mucho sobre este aspecto desde hace ya varias décadas. Según algunas hipótesis neurobiológicas, la pérdida de actividad excitatoria tras la cirugía, y por lo tanto la relativa dominancia de la inhibitoria, puede predisponer a trastornos afectivos y psicóticos. Si revisamos los estudios publicados en los últimos años [20], vemos que éste sigue siendo un tema controvertido. Algunos autores postulan que se consigue una reducción de la depresión tras la cirugía sólo cuando se consigue la total supresión de las crisis, y si no es así, no existe un cambio en el estado psiquiátrico. Desde la postura contraria, se habla de la epilepsia como predisponente para la aparición o intensificación de los trastornos afectivos; entre éstos se plantea el tema de la lateralización, en el que existen discrepancias entre los que confieren mayor riesgo a la lobulectomía derecha o, al revés, a la izquierda [26]. Para reforzar su hipótesis, estos últimos argumentan la 'teoría del modelo del balance emocional negativo', que teoriza la disminución de los afectos cuando existe una dominancia del hemisferio derecho. También se informa de depresiones que aparecen nuevamente tras la cirugía, sobre todo tras la lobulectomía temporal y la amigdalohipocampectomía, aunque otros investigadores contradicen estos resultados al afirmar que la frecuente depresión asociada a la epilepsia temporal se resuelve en un 50% tras la cirugía [27]. Algunos autores niegan una auténtica influencia de la cirugía en la depresión [28], y concluyen después de un estudio prospectivo que la prevalencia es similar antes y después de la misma, si bien a partir de los seis meses de la intervención disminuye la intensidad de los síntomas. En esta línea evolutiva trabajan otros autores, que explican que aunque la depresión persiste, a partir de los tres meses disminuyen los síntomas de labilidad afectiva y ansiedad

[29]. Muchos estudios han descrito un deterioro psiquiátrico y social de los pacientes tras la cirugía, sobre todo si sólo se consigue la supresión parcial de las crisis. Más curioso resulta el que esto parece ocurrir también tras una cirugía exitosa; se trata de desajustes psicosociales que probablemente se deban a la pérdida del papel de enfermo que 'sufre' el paciente, quien hasta entonces podía refugiarse en el padecimiento de una enfermedad crónica para eludir responsabilidades [30]. Estos autores proponen una valoración previa a la cirugía del paciente, para trabajar con él la anticipación positiva de los cambios que pueden llegar, y ayudarles tras la intervención a asumir nuevos papeles. En esta línea de preparación psicológica a la cirugía, varios trabajos investigan el impacto de informar correctamente al candidato a cirugía [31] y detectar sus niveles de ansiedad o depresión, concluyendo que ello repercute en una menor frecuencia de depresión posquirúrgica [32]. Taylor [33] ha determinado los factores que pueden considerarse predictivos de un mejor ajuste psicosocial posquirúrgico:

- Excelente control de las crisis.
- Psicopatología ausente o leve preoperatoriamente.
- Buen soporte familiar.
- Buenas relaciones de amistad y laborales preoperatoriamente.
- Edad menor de 30 años en el momento de la cirugía.
- Buena escolaridad y buen cociente intelectual preoperatorio.

Se han recogido datos de disminución de la memoria tras la cirugía, pero algunos autores afirman que esto es poco frecuente y que en realidad se corresponde más con un síntoma de depresión posquirúrgica que con un deterioro orgánico por la intervención [34]. Un estudio que analiza las causas más frecuentes de consulta médica tras la lobectomía temporal revela como primera causa el trastorno psiquiátrico (53%), como segunda la clínica epiléptica (28%) y en tercer lugar los problemas de reinserción laboral.

SUICIDIO Y EPILEPSIA

Al analizar la revisión de Kanner et al [9] entendemos la relevancia de este aspecto en el paciente epiléptico, pues según estos autores la tasa de suicidio en estos enfermos es de cuatro a cinco veces superior a las de la población general. El suicidio consumado parece ser más habitual en los pacientes con depresión interictal, si bien se han descrito también gestos suicidas repentinos en cuadros depresivos perictales. Los factores de riesgo de suicidio que proponen estos autores son: epilepsia del lóbulo temporal, antecedentes de hospitalización psiquiátrica (como indicador de enfermedad psiquiátrica aguda) y tratamiento en un centro de epilepsia de referencia (como indicador de una enfermedad epiléptica grave).

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES EPILÉPTICOS

El tratamiento de los pacientes que sufren epilepsia y depresión es con frecuencia problemático debido a la extendida creencia de que muchos antidepresivos pueden causar crisis epilépticas. Los antidepresivos tricíclicos se introdujeron en el mercado en los años cincuenta, y en seguida se recogieron informes que sugerían su riesgo convulsivógeno. Esta arraigada creencia todavía no ha sido científicamente bien definida debido a dos cuestiones fundamentales:

- La bibliografía se basa sobre todo en estudios de casos aislados o con muestras de escasos pacientes.

– El mecanismo por el que los antidepresivos alteran la excitabilidad neuronal y provocan las crisis es todavía poco claro. Hemos recogido los aspectos analizados en distintas revisiones bibliográficas publicadas sobre este tema.

Epidemiología [35]

Los datos son muy distintos según el estudio que consultamos. La incidencia descrita de crisis concomitantes al uso de antidepresivos es tan variable como decir que se sitúa entre el 0 y el 4%. Este amplio margen depende de varios factores que debemos considerar:

- Tamaño muestral. Se observa que la cifra de incidencia es mayor cuanto menor es la muestra de pacientes. En estudios de metanálisis con miles de pacientes se encuentran cifras del orden de 0-0,7%, mientras que en estudios con muestras de cientos de pacientes las cifras de incidencia se sitúan en un 1,5-5,8%, siempre en función del fármaco observado.
- Fármaco estudiado y dosis empleada (límite terapéutico o sobredosis).
- Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en la muestra. La presencia de factores predisponentes de crisis convulsivas puede alterar enormemente los resultados. Estos factores son: antecedentes de epilepsia personales o familiares, arteriosclerosis, polifarmacia, EEG anormal previo al tratamiento, terapia electroconvulsiva, trauma cerebral, anormalidad neurológica, enfermedad cerebrovascular, aclaramiento del fármaco disminuido, enfermedad médica asociada.
- Cotratamiento con otros fármacos que influyen sobre el umbral convulsivo en uno u otro sentido (benzodiazepinas o neurolepticos).
- Criterios diagnósticos de crisis epiléptica empleados.
- Presencia de otros fármacos que interaccionen farmacocinéticamente con los antidepresivos que pueden alterar los niveles sanguíneos de éstos.
- Diseño estadístico del estudio: prospectivo o retrospectivo, presencia o ausencia de grupo de referencia, etc.

Aspectos farmacológicos [20]

Resumimos cómo plantean estos autores el tratamiento farmacológico de estos pacientes.

- *Ajuste de los fármacos antiépilépticos.* Sin olvidar que el objetivo fundamental es el máximo control de las crisis, siempre que se pueda se debe tratar en monoterapia, elegir entre los fármacos de primera línea (valproato sódico, carbamacepina, lamotrigina) y evitar los de la última (barbitúricos, fenitoína, vigabatrina).
- *Eficacia.* Tras numerosos estudios se ha establecido en población no epiléptica que la eficacia de los nuevos antidepresivos es similar a la de los tricíclicos; sin embargo, sólo existe un único estudio doblemente ciego comparativo con placebo sobre este tema en pacientes con epilepsia (comparación poco útil de amitriptilina con nonifensina, que reveló diferencias no significativas entre los fármacos y el placebo a las 6 y a las 12 semanas; sin control con placebo la nonifensina demostró ser superior).
- *Elección del fármaco antidepresivo.* Aunque los datos obtenidos en investigación animal parecen contradecirse con los datos obtenidos en humanos, es posible afirmar que actualmente la amoxapina, la maprotilina y el bupropión presentan un mayor riesgo convulsivógeno y que, por el contrario, la trazodona, el citalopram, la fluoxetina y la fluvoxamina son los de menor riesgo, así como la moclobemida (de muy escaso uso).

- *Dosis de antidepressivo.* En la población general la mayoría de estos fármacos aumentan el riesgo de crisis, pero en dosis terapéuticas este riesgo es en realidad muy bajo; sin embargo, en un paciente con antecedentes de epilepsia o cualquiera de los factores predisponentes comentados el riesgo aumenta muchísimo, de manera que la dosis utilizada influye notablemente. En este sentido, es primordial optimizar la dosis usada y escalar tanto la instauración como la retirada del fármaco. Respecto a la duración del tratamiento, no hay resultados fiables, pero la lógica nos lleva a recomendar el mínimo tiempo posible, aunque por supuesto cumpliendo los protocolos de las guías psiquiátricas que preconizan el mantenimiento de la mínima dosis eficaz durante cuatro meses tras la mejoría clínica.
- *Efecto antiepiléptico de los antidepressivos.* Ésta es una idea sugerida por algunos investigadores. Estudios con clomipramina, doxepina y fluoxetina, en dosis determinadas, apuntan este aspecto, pero no existe evidencia experimental, ni siquiera se ha llegado a conocer el mecanismo por el cual esto sería posible.
- *Uso del litio.* Este fármaco, muy frecuentemente prescrito para la profilaxis y el tratamiento del trastorno bipolar y de algunos cuadros depresivos, presenta, según la bibliografía revisada, cierto riesgo convulsivógeno, incluso en dosis terapéuticas. La carbamacepina y otros fármacos antiepilépticos son eficaces en el tratamiento de los cuadros psiquiátricos comentados, mientras que el uso del litio debe evitarse en los pacientes epilépticos siempre que sea posible.

Abordaje psicoterapéutico

Aunque los aspectos psicológicos del tratamiento en el paciente epiléptico no son los más estudiados, la bibliografía nos indica que es un aspecto muy importante en el tratamiento de la depresión en estos pacientes. Un tema importante es el correcto diagnóstico de las verdaderas depresiones, y distinguirlas de las frecuentes reacciones vivenciales, las dificultades de afrontamiento [36] ante el diagnóstico y los problemas que puede suponer esta enfermedad. Todos estos cuadros pueden beneficiarse de técnicas psicoterapéuticas, aunque con la indicación de los fármacos antidepressivos hay que ser más selectivo en función de los riesgos comentados anteriormente. Además, hay que saber que una reacción psicológica que se trata únicamente con fármacos sin psicoterapia puede cronificarse y encapsularse con peor pronóstico cuanto más tiempo pase hasta el correcto enfoque. Varios son los recursos que han resultado útiles:

- Terapia de apoyo dirigida por terapeutas entrenados (psicólogos y psiquiatras).
- Valoración y seguimiento por servicios de trabajo social.
- Enfermeras especialistas en epilepsia como informadoras y educadoras tras el diagnóstico reciente [37,38].
- Terapia de grupo que permite la expresión emocional de pacientes con sentimientos de desesperanza y conductas de aislamiento social.

Para un resultado más eficaz todos estos aspectos deberían englobarse en un modelo de abordaje de tratamiento del paciente epiléptico multidisciplinar, coordinado entre los diferentes servicios y recursos descritos.

CONCLUSIONES

Aunque la depresión en la epilepsia es una frecuente complicación,

en estos momentos son pocos los aspectos sobre este problema en los que existe algún acuerdo. Todavía se desconocen los mecanismos patogénicos, y por lo tanto no está claro el tratamiento. Se ha publicado mucho y desde hace tiempo sobre esta asociación; sin embargo, al examinar el tipo de trabajos publicados se echan de menos estudios de mayor calidad científica (prospectivos, doblemente ciegos y comparativos, muestras más amplias, mejores criterios de inclusión y exclusión, etc.). Quizá sería necesario crear nuevas escalas para valorar la depresión en estos pacientes debido a sus características peculiares (enfermedad crónica, percepción estigmática asociada en algunos pacientes, alta comorbilidad psiquiátrica, alteraciones neuropsicológicas atribuibles a la enfermedad o a la medicación). En el tratamiento de estos pacientes parecen existir lagunas en el protocolo, posiblemente debidas a los problemas éticos para la realización de ensayos clínicos y por la falta de un abordaje multidisciplinar bien estructurado. Ello evitaría el grave problema de la infradetección de la comorbilidad psiquiátrica y promovería la consecución de la máxima mejoría de estos pacientes, no sólo desde el punto de vista puramente sintomático, sino también respecto a parámetros tan importantes, y afortunadamente cada vez más estudiados, como son la calidad de vida y las correctas estrategias de afrontamiento. Si entendemos la salud desde un punto de vista integral, creo que éste es un tema que merece un esfuerzo tanto clínico como investigador, en espera de reducir el sufrimiento del enfermo.

A pesar de las diferencias observadas según los autores, resumimos a continuación algunos aspectos clínicos en los que existe un acuerdo mayoritario.

La depresión interictal es frecuente, ocurre en algún momento de la evolución en aproximadamente uno de cada tres epilépticos (incluyendo trastornos reactivos), especialmente en epilepsias agudas y con crisis frecuentes. Los factores etiológicos incluyen, entre otros, las crisis parciales simples, los fármacos antiepilépticos (especialmente el fenobarbital y la vigabatrina) y factores psicosociales. La depresión tiende a ser endógena, acompañada a veces de agitación y comportamientos suicidas impulsivos.

El tratamiento incluye la supresión de las crisis y la reevaluación del tratamiento antiepiléptico establecido. La terapia de grupo o la psicoterapia pueden ser suficientes para los trastornos depresivos reactivos. Sin embargo, los antidepressivos son casi siempre necesarios para el tratamiento de la enfermedad depresiva en los pacientes con epilepsia. La elección del fármaco antidepressivo debe basarse en el conocimiento de las interacciones farmacológicas, los efectos colaterales, el posible efecto sobre el umbral convulsivo y la eficacia.

Los antiguos antidepressivos, especialmente los tricíclicos, parecen tener una mayor influencia sobre el umbral convulsivo, sobre todo en sujetos susceptibles. Hay menos evidencia con los nuevos antidepressivos, especialmente con el citalopram y la moclobemida, que parecen ser los más seguros en este aspecto. En cualquier caso, los antidepressivos siempre deben introducirse con una escalada lenta de dosis y retirarse gradualmente. Los niveles de fármacos antiepilépticos, sobre todo los clásicos, deberían monitorizarse. Si a pesar de estas precauciones las crisis reaparecen, debería pasarse cuidadosamente a un fármaco antidepressivo menos arriesgado. Los pacientes con crisis agudas y resistentes, con comorbilidad depresiva grave, quizá se beneficiarían del tratamiento hospitalario. El TEC no está contraindicado en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas en el paciente epiléptico, incluso puede resultar muy útil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis AJ. Melancholia: a historical review. *J Ment Sci* 1934; 80: 1-42.
2. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001; 63: 1-15.
3. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Maranguell LB, Dormer JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62.
4. Standage K, Fenton G. Psychiatric symptoms profiles of patients with epilepsy: a controlled investigation. *Psychol Med* 1975; 5: 152-60.
5. Kogeorgos J, Fonagy P, Scott D. Psychiatric symptoms patterns of chronic epileptics attending a neurological clinic: a controlled investigation. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 236-44.
6. Hoepfer B, Nycz G, Cleary P, Regier D, Goldberg I. Estimated prevalence of RDC mental disorder in primary medical care. *Int J Ment Health* 1979; 8: 6-15.
7. Silberman E, Sussman N, Skillings G, Callanan M. Aura phenomena and psychopathology: a pilot investigation. *Epilepsia* 1994; 35: 778-4.
8. Hermann BP, Sidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S31-41.
9. Kanner AM, Rivas-Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S26-32.
10. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
11. McQuaid J, Stein M, Laffaye C, McCahill M. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognised disorder. *J Affect Disord* 1999; 55: 1-10.
12. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff F, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997; 277: 333-40.
13. Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S3-8.
14. Lehner J, Kalchmayer R, Serles W, Olbrich A, Pataria E, Aull S, et al. Health-related quality of life (HRQL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8: 88-92.
15. Mauri-Llerda JA, Pascual-Millán LF, Tejero-Juste C, Íñiguez C, Escalza-Cortina I, Morales-Asín F. Alteraciones neuropsicológicas en la epilepsia. *Rev Neurol* 2001; 32: 77-82.
16. Perrine K, Kiobalsa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S39-48.
17. Indaco A, Carrieri PB, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 12: 45-50.
18. Herzog AG. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. Part I. Brain, reproductive steroids, and emotions. *Psychosomatics* 1999; 40: 95-101.
19. Bear D, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977; 34: 454-67.
20. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S21-47.
21. Archila R. Epilepsia y trastornos del aprendizaje. *Rev Neurol* 2000; 31: 382-8.
22. Kozik A. Long-term safety of using tiagabine in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34 (Suppl 7): S17-22.
23. Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology* 1999; 22; 53: 1503-11.
24. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S53-67.
25. Harden CL, Lazar LM, Pick LH, Nikolov B, Goldstein MA, Carson D, et al. A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1129-34.
26. Burton LA, Labar D. Emotional status after right vs. left temporal lobectomy. *Seizure* 1999; 8: 116-9.
27. Altshuler L, Rausch R, Delrahim S, Kay J, Crandall P. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 436-43.
28. Glosser G, Zwiil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 53-8.
29. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 601-4.
30. Wilson SJ, Saling MM, Lawrence J, Bladin PF. Outcome of temporal lobectomy: expectations and the prediction of perceived success. *Epilepsy Res* 1999; 36: 1-14.
31. Andrewes D, Camp K, Kilpatrick C, Cook M. The assessment and treatment of concerns and anxiety in patients undergoing presurgical monitoring for epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1535-42.
32. Derry PA, Rose KJ, McLachlan RS. Moderators of the effect of preoperative emotional adjustment on postoperative depression after surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 177-85.
33. Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy, a correlative account of 100 patients treated surgically. *Epilepsia* 1972; 13: 727-65.
34. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R, Jamil F, et al. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1999; 53: 1511-7.
35. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S48-56.
36. Krakow K, Buhler K, Haltenhof H. Coping with refractory epilepsy. *Seizure* 1999; 8: 111-5.
37. Ridsdale L, Kwan I, Cryer C. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialist help? A randomized controlled trial. *Epilepsy Care Evaluation Group*. *Epilepsia* 2000; 41: 1014-9.
38. Ridsdale L, Kawan I, Cryer C. The effect of a special nurse on patients' knowledge of epilepsy and their emotional state. *Epilepsy Evaluation Care Group*. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 285-9.

DEPRESIÓN Y EPILEPSIA

Resumen. Objetivo. Revisar lo publicado sobre la frecuencia, etiología y factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la depresión en la enfermedad epiléptica, con el fin de clarificar aspectos controvertidos en un tema de relevancia clínica. Desarrollo. A partir de lo publicado en los tres últimos años sobre el tema, se realiza un análisis y una integración de los datos para llegar a un planteamiento científico en el manejo clínico de estos pacientes. Se analizan artículos, especialmente revisiones bibliográficas sobre el tema, se confrontan posturas y se intenta destacar las mayoritarias. Se plantean los aspectos pendientes de estudio, las lagunas existentes en los protocolos de manejo y se proponen las características necesarias de futuras investigaciones. Conclusiones. La depresión interictal es frecuente, aparece en algún momento de la evolución en uno de cada tres epilépticos, especialmente en epilepsias severas y con crisis frecuentes. Existen factores etiológicos e indicadores de riesgo, tanto de índole biológica como psicosocial, que suponen una mayor probabilidad de que aparezca depresión. El tratamiento incluye el control de las crisis epilépticas reevaluando el tratamiento farmacológico antiepiléptico establecido; sin embargo, los fármacos antidepressivos son casi siempre necesarios. La elección del antidepressivo debe basarse en el

DEPRESSÃO E EPILEPSIA

Resumo. Objetivo. Rever os trabalhos publicados sobre a frequência, etiologia e fatores de risco, diagnóstico e tratamento da depressão na doença epiléptica, a fim de esclarecer aspectos controversos num tema de relevância clínica. Desenvolvimento. A partir do que foi publicado nos últimos três anos sobre o tema, realiza-se uma análise e uma integração dos dados para chegar a uma consideração científica na abordagem clínica destes doentes. Analisam-se artigos, especialmente revisões bibliográficas sobre o tema, confrontam-se posturas e tenta-se destacar as prioritárias. Consideram-se os aspectos pendentes de estudo, as lacunas existentes nos protocolos de abordagem e propõem-se as características necessárias de futuras investigações. Conclusões. A depressão interictal é frequente, aparece em algum momento da evolução em um de cada três epilépticos, especialmente em epilepsias graves e com crises frequentes. Existem fatores etiológicos e indicadores de risco, tanto de índole biológica como psicossocial, que supõem uma maior probabilidade de que apareça depressão. O tratamento inclui o controlo das crises epilépticas, reavaliando o tratamento farmacológico antiepiléptico estabelecido; contudo, os fármacos antidepressivos são quase sempre necessários. A escolha do antidepressivo deve basear-se no conhecimento

conocimiento de las interacciones farmacológicas, los efectos colaterales, el posible efecto sobre el umbral convulsivo y la eficacia. Entre todos los antidepresivos, los nuevos parecen tener menos riesgo convulsivógeno, especialmente el citalopram y algunos otros ISRS, y se desaconsejan claramente la maprotilina, la amoxapina y el bupropión. La terapia electroconvulsiva puede constituir una buena opción terapéutica. [REV NEUROL 2002; 35: 580-6]

Palabras clave. Depresión. Diagnóstico. Epilepsia. Epilepsia del lóbulo temporal. Etiología. Tratamiento.

das interações farmacológicas, os efeitos colaterais, o possível efeito sobre o limiar convulsivo e a eficácia. Entre todos os antidepressivos, os novos parecem ter menor risco convulsivógeno, especialmente o citalopram e alguns outros ISRS, e desaconselham-se claramente a maprotilina, a amoxapina e a bupropiona. A terapia electroconvulsiva pode constituir uma boa opção terapêutica. [REV NEUROL 2002; 35: 580-6]

Palavras chave. Depressão. Diagnóstico. Epilepsia. Epilepsia do lobo temporal. Etiologia. Tratamento.