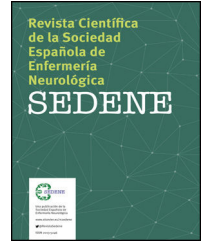




Enfermería Neurológica

www.elsevier.es/rcsedene



ORIGINAL

¿Influyen los trastornos del ánimo en el control de crisis de pacientes con epilepsia?



Alejandra Fumanal Doménech, Laia Grau López*, Joaquín Broto, Marta Jiménez, Eva Chies Pérez, Olga Fagundez Garzón, Rosa M. López Castilla y Juan Luis Becerra Cuñat

Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 5 de noviembre de 2019; aceptado el 10 de marzo de 2020
Disponible en Internet el 4 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Alteración del estado de ánimo;
Epilepsia;
Calidad de vida

Resumen

Objetivos: Estudiar la prevalencia de trastornos del ánimo en pacientes con epilepsia y su relación con el control de crisis.

Métodos: Se realizó un estudio observacional y transversal de pacientes epilépticos atendidos en nuestro centro desde enero del 2017 hasta junio del 2019. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos según el control de crisis: buen control (≤ 1 crisis/mes) y mal control (> 1 crisis/mes) y se compararon entre ambos grupos las variables demográficas (edad, sexo, estado laboral y civil), clínicas (tipo epilepsia, tipo crisis, años evolución de epilepsia), terapéuticas (fármacos antiepilépticos, antidepresivos y ansiolíticos), presencia de depresión (escala NDDI-E), ansiedad (escala GAD7) y calidad de vida (QOLIE-10). Los datos fueron recogidos por médicos y enfermeras tras la firma del consentimiento informado.

Resultados: Participaron 152 pacientes, el 53% de ellos fueron varones con edad media de 44 ± 11 años. El 68% ($n = 103$) tenía buen control de crisis y el 32% ($n = 49$) mal control. El 37,6% tuvo depresión (NDDI-E > 15) y el 42% ansiedad (GAD > 10). El 60% de los pacientes con depresión y el 54% con ansiedad no recibían tratamiento antidepresivo o ansiolítico. Los factores asociados a un mal control de crisis fueron la presencia de depresión (OR 2,3, $p = 0,02$) y una peor calidad de vida (OR 1,8, $p = 0,01$).

Conclusiones: La presencia de alteración del estado del ánimo en pacientes con epilepsia es frecuente. En nuestra serie, la depresión y una peor calidad de vida se relacionaron con peor control de crisis.

© 2020 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laiaagro@yahoo.es (L. Grau López).

KEYWORDS

Mood disorders;
Epilepsy;
Quality of life

Have mood disorders any influence over seizure control in patients with epilepsy?**Abstract**

Objectives: To study the prevalence of mood disorders in patients with epilepsy and their relationship with seizure control.

Methods: We conducted an observational and cross-sectional study of epileptic patients treated in our centre from January-2017 to June-2019. We classify patients into 2 groups according to crisis control: good control (≤ 1 crisis / month) and poor control (> 1 crisis / month) and we compare the demographic variables (age, sex, employment status and civil status), clinics (epilepsy type, crisis type, years of evolution of epilepsy), therapeutic (antiepileptic, antidepressant and anxiolytic drugs), presence of depression (NDDI-E scale), anxiety (GAD7 scale) and quality of life (QOLIE10). The data was collected by doctors and nurses after informed consent was signed.

Results: 152 patients participated, 53% were men with a mean age of 44 ± 11 years. Sixty-eight percent ($n = 103$) had good crisis control and 32% ($n = 49$) poor control. Thirty-six point 6 percent had depression (NDDI-E > 15) and 42% anxiety (GAD > 10). Sixty percent of patients with depression and 54% with anxiety did not receive antidepressant and / or anxiolytic treatment. The factors associated with poor crisis control were the presence of depression (OR 2.3, $P=.02$) and a worse quality of life (OR 1.8, $P=.01$).

Conclusions: The presence of altered mood in patients with epilepsy is frequent. In our series, depression and a worse quality of life were related to worse crisis control.

© 2020 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La comorbilidad psiquiátrica más frecuente en los pacientes con epilepsia son los trastornos afectivos. Entre un 20-50% de los pacientes con epilepsia mal controlada y entre un 3-9% en pacientes con una epilepsia bien controlada pueden presentar una depresión a lo largo de su vida¹. Diferentes estudios muestran que, en comparación con la población general, las personas con epilepsia tienen 5-10 veces más probabilidad de tener trastornos afectivos^{2,3}. Además, la comorbilidad psiquiátrica en estos pacientes tiene un grave impacto en su calidad de vida incluso mayor al impacto que tiene el control de las crisis⁴.

Se ha descrito que la relación entre depresión y epilepsia es bidireccional, ya que la incidencia y la prevalencia de depresión es mayor antes y después del diagnóstico de epilepsia. Además, se ha propuesto que la epilepsia y los trastornos del ánimo tienen un mecanismo patofisiológico común, ya que existe una superposición de regiones neuroanatómicas afectadas en ambas enfermedades, como la región temporal, orbitofrontal y prefrontal, y una alteración de neurotransmisores específicos tanto en la depresión como en la epilepsia⁵.

Algunos autores han objetivado que los trastornos del ánimo pueden influir en la evolución de la epilepsia. Se ha descrito que los pacientes con epilepsia y depresión tienen un peor control de crisis epilépticas⁶, son más resistentes a los fármacos antiepilépticos (FAE), los toleran peor y responden de forma inferior a la cirugía de epilepsia⁷⁻⁹. Sin embargo, otros estudios no han objetivado la asociación entre control de crisis y depresión o ansiedad¹⁰, por lo que el impacto de los trastornos del ánimo en el control de crisis permanece sin esclarecer.

A pesar de que se ha demostrado que la depresión es una comorbilidad frecuente en los pacientes con epilepsia, a menudo no reciben tratamiento antidepressivo ya que alguno de estos fármacos disminuye el umbral convulsivo. Hoy día se puede afirmar que la maprotilina, el bupropión y los antidepressivos tricíclicos presentan mayor riesgo convulsivógeno; por el contrario, el citalopram, la fluoxetina y la fluvoxamina parecen ser los antidepressivos de menor riesgo. Este efecto parece ser dependiente de la dosis. La frecuencia de aparición de crisis comiciales oscila entre el 0,1 y el 1,5% a dosis terapéuticas y puede llegar al 30% en situaciones de sobredosis¹¹.

La hipótesis de nuestro estudio es que los trastornos del ánimo son prevalentes en pacientes con epilepsia y se asocian al control de crisis. Para analizar esta hipótesis se ha determinado la presencia de ansiedad y depresión en pacientes con epilepsia y se ha analizado su asociación con el control de crisis tras clasificar a los pacientes en 2 grupos según el buen o mal control de crisis.

Métodos**Pacientes**

Se realizó un estudio transversal de pacientes con epilepsia que realizaron control en la Unidad de Epilepsia del Hospital Germans Trias i Pujol (hospital terciario de Barcelona) entre enero del 2017 y junio del 2019. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de epilepsia focal o generalizada, y se excluyó a pacientes con discapacidad cognitiva que imposibilitara la cumplimentación de las encuestas.

Tabla 1 Inventario de depresión en trastornos neurológicos en pacientes con epilepsia (NDDI). Versión adaptada al castellano

	Siempre o casi siempre	A veces	Rara vez	Nunca
Todo me supone un esfuerzo	4	3	2	1
Nada de lo que hago me sale bien	4	3	2	1
Me siento culpable	4	3	2	1
Siento que estaría mejor muerto	4	3	2	1
Me siento frustrado	4	3	2	1
Tengo dificultad para sentir placer	4	3	2	1

Se reclutaron consecutivamente por orden cronológico para evitar sesgos de selección.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro y todos los participantes participaron de forma voluntaria tras firmar el consentimiento informado. Los datos de los pacientes se trataron de forma confidencial.

Evaluación clínica

Durante las visitas rutinarias se entrevistó a los pacientes y se recogió la información sobre las variables demográficas (edad, sexo, estado civil, estado laboral), frecuencia mensual de crisis (media de número de crisis al mes en los 6 meses previos a la inclusión), el tipo de crisis (crisis focal sin desconexión del medio, crisis focal con desconexión del medio, crisis generalizada primaria, crisis focal con generalización secundaria), la duración de la epilepsia (definida como el tiempo desde el inicio de las crisis habituales), el número y el tipo de FAE, fármacos antidepresivos y ansiolíticos.

Para analizar la calidad de vida, se utilizó la escala Quality of Life in Epilepsy Inventory-10 (QOLIE-10), que es una escala que determina la calidad de vida de pacientes con epilepsia¹². Se utilizaron los resultados estandarizados entre 0-100. Los valores más altos indicaban una mejor calidad de vida que los valores más bajos. Se utilizó la escala validada al castellano¹³.

Para evaluar la presencia de depresión, el personal de enfermería de la Unidad de Epilepsia aplicó el inventario

de depresión en pacientes con trastornos neurológicos para epilepsia (NDDI-E) (tabla 1). Esta escala fue diseñada en 2006 como un método de diagnóstico rápido y efectivo de síntomas depresivos para ser usado como instrumento de rutina en la evaluación de pacientes con epilepsia¹⁴. Es una escala tipo Likert que está constituida por 6 ítems con 4 posibles alternativas de respuesta de acuerdo con la frecuencia del síntoma. La depresión se considera presente con una puntuación de corte superior a 15; las puntuaciones mínima y máxima se encuentran entre 6 y 24 puntos. Esta escala fue traducida y validada por di Capua en una población española en el 2014¹⁵.

Para evaluar la presencia de ansiedad, el personal de enfermería de la Unidad de Epilepsia aplicó la escala del trastorno de ansiedad generalizada (GAD7) (tabla 2)¹⁶. El cuestionario ha sido traducido directamente de su fuente original. Consta de 7 preguntas puntuables entre 0 y 3, siendo, por tanto, las puntuaciones mínima y máxima posibles de 0 y 21, respectivamente. Como puntos de corte se toman los siguientes valores: entre 0 y 4 no hay ansiedad, entre 5 y 9 la ansiedad es leve, entre 10 y 14 moderada, y entre 15 y 21, grave. Los autores de la escala recomiendan la consulta con un profesional de la salud al obtener una puntuación de 10 o superior.

Siguiendo la clasificación especificada en trabajos previos¹⁷, se clasificó a los pacientes en 2 grupos según el control de crisis: buen control (≤ 1 crisis/mes) y peor control (> 1 crisis/mes).

Tabla 2 Escala para el trastorno de ansiedad generalizada (Generalized Anxiety Disorder [GAD-7]). Versión adaptada al castellano

Señale con qué frecuencia ha sufrido los siguientes problemas en los últimos 15 días	Nunca	Menos de la mitad de los días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
Se ha sentido nervioso, ansioso o muy alterado	0	1	2	3
No ha podido dejar de preocuparse	0	1	2	3
Se ha preocupado excesivamente por diferentes cosas	0	1	2	3
Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
Se ha sentido tan intranquilo que no podía estar quieto	0	1	2	3
Se ha irritado o enfadado con facilidad	0	1	2	3
Ha sentido miedo, como si fuera a suceder algo terrible	0	1	2	3

Tabla 3 Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos incluidos en el estudio (n = 152)

Edad (años) (media $\pm$ DE)		44,3 $\pm$ 13,7
Género masculino, n (%)		80 (53)
Convivencia (acompañado)	Solo, n (%)	15 (10)
	Acompañado, n (%)	137 (90)
Estado laboral activo, n (%)	Activo	73 (48)
	Paro	29 (19)
	Invalidez	22 (14,7)
	Jubilado	26 (17)
Tiempo de evolución epilepsia (años)	(media $\pm$ DE)	16,4 $\pm$ 14,8
Tipo de crisis, n (%)	Focal sin desconexión del medio	18 (11,6)
	Focal con desconexión del medio	60 (39,8)
	Generalizada primaria	25 (16,3)
	Generalizadas secundarias	49 (32,3)
Tipo de epilepsia, n (%)	Generalizada	26 (17)
	Temporal	39 (26,1)
	Extratemporal	66 (43,2)
	Multirregional	10 (6,8)
Epilepsia refractaria, n (%)		21 (14)
Número de FAE (media $\pm$ DE)		2,1 $\pm$ 0,8
Depresión		57 (37,6)
Ansiedad		64 (42)
Calidad de vida (QOLIE-10)		51,9 $\pm$ 8,6

Análisis estadístico

Las variables se compararon entre pacientes con buen y peor control de crisis. Se realizó el análisis descriptivo de las principales variables (media $\pm$ desviación estándar [DE] y tablas de frecuencia). El test de la chi al cuadrado se utilizó para comparar las variables categóricas y la t de Student o U de Mann-Whitney para comparar variables continuas. El análisis de regresión logística con el método Enter se utilizó para determinar el efecto independiente de cada variable en el control de crisis. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18.0 y se aceptó como significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados

Pacientes

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en la [tabla 3](#). De los 152 pacientes incluidos, el 53% (n = 80) de ellos fueron varones. La media de edad fue 44,3 $\pm$ 13,7 años. El 90% (n = 137) de los pacientes vivía acompañado y menos de la mitad de los pacientes (48%) estaba activo laboralmente. La media de duración de la epilepsia fue de 16,4 $\pm$ 14,8 años. El tipo de epilepsia más frecuente fue la extratemporal (43,2%) y la mayoría de los pacientes presentaban como crisis más prevalentes las crisis focales con desconexión del medio (39,8%). El 14% de los pacientes tenían epilepsia refractaria y la frecuencia media de crisis mensual fue de 2,1 $\pm$ 5,4.

El 68% (n = 103) tuvo un buen control de crisis con una frecuencia media de ≤ 1 crisis/mes y el 32% (n = 49) tuvo

un peor control de crisis con una frecuencia media de > 1 crisis/mes.

Los pacientes recibieron una media de 2,1 $\pm$ 0,8 FAE.

El 37,6% de los pacientes tuvo resultados de la escala NDDI-E ≥ 15 , indicando la presencia de depresión; el 42% tuvo resultados de la escala GAD7 > 10 , indicando la presencia de ansiedad, y la media estandarizada de la calidad de vida (QOLIE-10) fue de 51,9 $\pm$ 8,6.

El porcentaje de pacientes con trastornos del ánimo que recibían tratamiento específico para ellos fue bajo, ya que el 60% de los pacientes con depresión y el 54% con ansiedad no recibían tratamiento antidepresivo o ansiolítico.

Factores asociados al control de crisis

La [tabla 4](#) muestra los resultados del análisis univariante que se realizó para analizar las variables asociadas al control de crisis. Se objetivó que en el grupo de peor control de crisis hubo mayor porcentaje de pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas ($p = 0,001$), los pacientes tenían una mayor duración de la epilepsia ($p = 0,02$) y tomaban un mayor número de FAE ($p = 0,001$).

La depresión y la ansiedad fueron más frecuentes en los pacientes con un peor control de crisis (40,3% vs. 18%, $p = 0,001$ y 77% vs. 43%, $p = 0,001$, respectivamente) y tuvieron una peor calidad de vida ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre los grupos comparados en la edad, el sexo, el estado civil, el estado laboral y el tipo de epilepsia.

En el análisis multivariante, la presencia de depresión (OR 2,3, $p = 0,02$) y una peor calidad de vida (OR 1,8, $p = 0,01$) se asociaron de forma independiente a un peor control de crisis ([tabla 5](#)).

Tabla 4 Análisis univariante. Factores asociados al control de crisis

	Buen control (n = 103)	Peor control (n = 49)	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	41,89 $\pm$ 15,7	42,83 $\pm$ 13,18	0,5 ^a
Género masculino, n (%)	37 (63,7)	19 (63,3)	0,5 ^b
Convivencia (acompañado), n (%)	25 (43,1)	14 (46,6)	0,2 ^b
Estado laboral activo, n (%)	33 (52,4)	14 (46,6)	0,2 ^b
Tiempo de evolución epilepsia (años) (media $\pm$ DE)	13,8 $\pm$ 13,6	22,03 $\pm$ 15,94	0,019 ^a
Tipo de crisis, n (%)	Focal sin desconexión medio	12 (11,6)	0,04 ^a
	Focal con desconexión medio	36 (35)	
	Generalizada primaria	31 (30)	
	Generalizada secundaria	23 (22,3)	
Tipo de epilepsia, n (%)	Generalizada	21 (20,3)	0,1 ^a
	Temporal	35 (34)	
	Extratemporal	33 (32)	
	Multirregional	11 (10,6)	
Número de FAE (media $\pm$ DE)	1,02 $\pm$ 0,71	2,7 $\pm$ 0,62	0,001 ^a
Depresión, n (%)	18 (18)	21 (40,3)	0,002 ^b
Ansiedad, n (%)	43 (43)	40 (77)	0,002 ^b
Calidad de vida (QOLIE-10)	67,4 $\pm$ 6,5	28,3 $\pm$ 9,1	0,001 ^a

^a Estadístico: U de Mann-Whitney.^b Estadístico: chi al cuadrado.**Tabla 5** Análisis multivariante. Factores asociados de forma independiente con un peor control de crisis

	OR (IC del 95%)	p
Años epilepsia	1,03 (0,48-2,25)	0,23
Tipo de crisis (secundariamente generalizadas)	1,66 (0,9-1,9)	0,6
Número FAE	1,54 (0,67-6,78)	0,08
Depresión	2,3 (1,5-7,1)	0,02
Ansiedad	1,26 (0,85-3,31)	0,4
Peor calidad de vida (QOLIE-10)	1,8 (1,1-2,5)	0,01

Discusión

Este estudio evalúa la prevalencia de los trastornos del ánimo en pacientes con epilepsia y su asociación con el control de crisis. Los resultados de este estudio indican que las alteraciones del ánimo son una comorbilidad frecuente en epilepsia, ya que de los 152 pacientes analizados el 37,6% tuvo depresión y el 42% tuvo ansiedad. Estos datos concuerdan con resultados previos en los que se objetiva que las alteraciones del ánimo son frecuentes en pacientes con epilepsia con prevalencias que oscilan entre el 27 y el 50%. En cambio, según estudios poblacionales, la prevalencia de trastornos del ánimo es menor, siendo del 20% en mujeres y del 12% en los hombres¹⁸.

A pesar de que la depresión es un trastorno prevalente en los pacientes con epilepsia, una gran proporción de estos pacientes no están diagnosticados o no reciben tratamiento. Este infradiagnóstico puede ser debido a que la depresión en estos pacientes suele presentar características atípicas que no cumplen los criterios del DSM-5; a que es infrecuente que en consultas se realice una anamnesis o un cribado adecuado de estos trastornos y a que, en muchas ocasiones, estos síntomas se interpretan como reactivos al diagnóstico de epilepsia¹⁹. En nuestro estudio, únicamente el 40% de los

pacientes con depresión y el 46% de los pacientes con ansiedad recibían tratamiento antidepresivo o ansiolítico, por lo que nuestros datos concuerdan con otros trabajos publicados en donde menos de una cuarta parte de los pacientes con epilepsia y depresión estaban siendo tratados^{20,21}.

El hecho de que los pacientes con epilepsia estén infratratados se basa principalmente en el infradiagnóstico de este trastorno por la ausencia de escalas adecuadas o la alta demanda asistencial. Al no ser identificados, no se puede iniciar un tratamiento adecuado. Esto remarca la necesidad de que el personal sanitario especializado (ya sean médicos o personal de enfermería con especial formación en epilepsia) realice escalas a los pacientes que consultan en las Unidades de Epilepsia para detectar los trastornos del ánimo. Por otra parte, existen algunos trabajos donde se han descrito casos de pacientes con epilepsia tratados con antidepresivos tricíclicos que han visto reducido su umbral convulsivo; sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos han demostrado que los fármacos antidepresivos son seguros²²⁻²⁴ e incluso hay algunos estudios que demuestran que pueden tener efecto positivo sobre la propia epilepsia reduciendo el número de crisis²⁵.

En este trabajo, en el grupo de pacientes con peor control de crisis hubo un porcentaje mayor de pacientes con

crisis focales secundariamente generalizadas, los pacientes tenían una mayor duración de la epilepsia y tomaban un mayor número de FAE. Además, tuvieron una mayor probabilidad de tener depresión y ansiedad, y una peor calidad de vida. Tras ajustar por estas variables, la presencia de depresión y una peor calidad de vida mantuvieron una asociación independiente con el peor control de crisis. En una revisión llevada a cabo por la Food and Drug Administration se comprobó que los pacientes epilépticos con ánimo deprimido tenían una media más alta de crisis epilépticas al año que los pacientes epilépticos sin ánimo deprimido²⁶ y apoyaron la hipótesis de que los antidepresivos podrían tener un efecto protector para el desarrollo de nuevas crisis.

En los últimos años, se han realizado estudios que apoyan la relación bidireccional entre la epilepsia y la depresión²⁷. La epilepsia aumenta el riesgo de depresión por factores clínicos (alta frecuencia de crisis, epilepsia refractaria, politerapia) y por factores psicosociales, como la limitación laboral, el estrés o el estigma social producido por el propio diagnóstico de epilepsia. Además, los pacientes con diagnóstico previo de depresión tienen un riesgo aumentado de presentar²⁸, por lo que se cree que es probable que existan mecanismos patogénicos en común que faciliten la ocurrencia de una enfermedad en presencia de la otra²⁹.

La trascendencia de identificar la depresión es que esta tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia y esta relación persiste incluso tras controlar otras variables como la frecuencia de crisis³⁰.

La epilepsia requiere estrategias de tratamiento multidisciplinarias que aborden todas las necesidades del paciente incluyendo un manejo adecuado de la comorbilidad psiquiátrica y en especial de la depresión y de la ansiedad. Es habitual que cuando se evalúa a un paciente con epilepsia, la atención se centre en la frecuencia y la gravedad de las crisis, motivo por el cual los síntomas psiquiátricos con frecuencia están subestimados. Las aproximaciones que solo se centran en el control de crisis han demostrado ser ineficaces, por lo que una de las estrategias que se recomiendan es la identificación temprana de la comorbilidad psiquiátrica con instrumentos de cribado adecuados, como los utilizados en nuestro estudio por el personal médico y de enfermería (escala GAD7 y escala NDDI-E). Una vez identificados estos pacientes, es recomendable que sean manejados por equipos interdisciplinarios que incluyan a un psiquiatra que confirme el diagnóstico de trastorno del ánimo. Un mejor tratamiento de los pacientes con epilepsia y trastorno del ánimo puede tener un impacto positivo en el control de las crisis y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

En conclusión, la presencia de alteración del estado del ánimo en pacientes con epilepsia es frecuente. En nuestra serie, la depresión y una peor calidad de vida se relacionaron con peor control de crisis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: Findings from a U.K. Community Study. *Epilepsia*. 1996;37:148–61.
2. Ettinger A, Reed M, Cramer J, for the Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004;63:1008–14.
3. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53:1282–93.
4. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:106–16.
5. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynealli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012;72:184–91.
6. Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, et al. Association of depression and related depression with epilepsy and seizure outcomes: A multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017;74:533–9.
7. Kanner AM. Depression and epilepsy: A new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr*. 2006;6:141–6.
8. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012;53:1104–8.
9. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75:192–6.
10. Tedrus G, Limongi JM, Zuntini J. Resilience, quality of life, and clinical aspects of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;24:106398, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.041>.
11. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD010682.
12. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: The QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996;37:577–82.
13. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Barrera S, et al., grupo de investigadores del estudio de validación del cuestionario QOLIE-10. [Validation of the Spanish version of the QOLIE-10 quality of life in epilepsy questionnaire]. *Neurología*. 2008;23:157–67.
14. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: A multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006;5:399–405.
15. di Capua Sacoto DR. Validación al castellano del «Inventario de depresión en trastornos neurológicos en paciente con epilepsia», un instrumento para la detección de depresión mayor en pacientes con epilepsia [tesis]; 2014. Directores de la Tesis: García Morales I, Matías-Guiú Guía J. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
16. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092–7.
17. Park CH, Choi YS, Jung AR, Chung HK, Kim HJ, Yoo JH, et al. Seizure control and memory impairment are related to disrupted brain functional integration in temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29:343–50.
18. Gelenberg AJ. The prevalence and impact of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:e06.

19. Kanner AM. Depression in epilepsy: A frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav.* 2003a;4 Suppl 4: 11-19.
20. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology.* 2004;62: 258-61.
21. De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2010;19:328-31.
22. Hovorka J, Herman E, Nemcová II. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2000;1:444-7.
23. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav.* 2000;1:100-5.
24. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: Safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav.* 2007;10:417-25.
25. Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure.* 2003;12:316-8.
26. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry.* 2007;62:345-54.
27. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: How closely related are they? *Neurology.* 2002;58:S27-39.
28. 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.
29. Kanner AM. Depression in epilepsy: PREVALENCE, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003b;54:388-398.
30. Kwon OY, Park SP. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behav.* 2011;20:528-32.