



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

La depresión que no miramos en epilepsia



Alejandro Thomson*, Analia Calle, Ricardo Bernater, Veronica Campanille,
Maria E. Fontela y Alfredo E. Thomson

Centro integral de Epilepsia, Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2022

Aceptado el 24 de agosto de 2022

On-line el 1 de octubre de 2022

Palabras clave:

Comorbilidades en epilepsia

Depresión

Ansiedad

Calidad de vida

R E S U M E N

Introducción: Una de cada 3 personas con epilepsia (PCE) presentará un trastorno psiquiátrico en el curso de su vida, siendo los trastornos de ánimo y ansiedad los más frecuentes. A pesar de su alta prevalencia e impacto significativo en las vidas de las PCE permanecen subdiagnosticados y, por ende, subtratados.

Objetivos: Identificar síntomas de ansiedad y depresión en la consulta neurológica de PCE y realizar una intervención terapéutica con un posterior control de los síntomas.

Pacientes y métodos: Diseño observacional retrospectivo en el que se evaluaron en al menos 2 oportunidades a 127 PCE durante un período de 2 años. Se administraron escalas (NDDI-E, GAD-7 y el ítem C del MINI) en búsqueda de síntomas de depresión, ansiedad y suicidalidad. **Resultados:** De las 127 personas evaluadas en al menos 2 ocasiones, 77 tenían escalas positivas para depresión y/o ansiedad (61%) en la primera evaluación. Veintinueve recibieron antidepresivos (38%), 16 fueron tratados con psicoterapia (21%), 25 fueron derivados a psiquiatría (32%), en 10 se rotó fármaco anticrisis (13%) y 15 no tuvieron intervención alguna (19%). De los 77, 28 (36%) mejoraron en el control posterior. De las 50 personas que inicialmente habían tenido escalas negativas, en el segundo control 13 resultaron positivas.

Conclusiones: Este estudio intenta demostrar la importancia de identificar síntomas de ansiedad y depresión y realizar una intervención. Es fundamental incluir la historia y síntomas psiquiátricos como parte del manejo integral de las PCE dada la prevalencia de los mismos y, a su vez, su manifiesto carácter fluctuante.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The overlooked depression in epilepsy

A B S T R A C T

Introduction: One out of 3 people with epilepsy (PWE) will present with psychiatric disorders throughout their lives; mood and anxiety disorders are the most common among them. Despite the high frequency and the significant impact of psychiatric comorbidities in the lives of PWE, they remain underdiagnosed and undertreated.

Keywords:

Comorbidities in epilepsy

Depression

Anxiety

Quality of life

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: althomso@favaloro.org (A. Thomson).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2022.08.003>

1853-0028/© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Objectives: We identified symptoms of anxiety and depression during routine neurological visits in PWE and made a therapeutic intervention (psychotherapy or use of psychotropic drugs) with subsequent symptom control.

Patients and methods: A retrospective study of 127 PWE who were examined at least twice in a two-year period. Several scales (NDDI-E, GAD-7 and MINI's item C) were administered in order to detect symptoms of depression, anxiety, and suicidality.

Results: Of the 127 PWE who were examined at least in two occasions, 77 (61%) had positive results for depression and/or anxiety in the first examination, 29 (38%) received antidepressant agents, 16 (21%) were treated with psychotherapy, 25 (32%) were referred to psychiatric consultation, 10 (13%) were changed the antiseizure medication, and 15 (19%) received no intervention. Of the 77, 28 (36%) improved in the subsequent examination. Out of the 50 PWE who had initially had negative results in the scales, 13 (26%) were positive in the second assessment.

Conclusions: This study attempts to prove the importance of identifying symptoms of anxiety and depression and make an intervention. It is essential to include history of psychiatric diseases and psychiatric symptoms within the overall management of PWE, given the prevalence of these symptoms and their apparent fluctuating nature.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Numerosas publicaciones sobre depresión en epilepsia se basan en una revisión sobre la melancolía publicada en 1934 por el profesor de Psiquiatría del Instituto de Psiquiatría de la Universidad de Londres, Sir Aubrey Julian Lewis (1900-1975). En su artículo seminal, Lewis citó una declaración de Hipócrates de Kos (460-370 a. C), lo que indica que los médicos antiguos ya conocían una relación bidireccional entre depresión y epilepsia¹. Se trata del *Corpus Hippocraticum* durante la época ptolemaica del siglo v a.C.:

“los melancólicos generalmente se convierten en epilépticos, y los epilépticos, en melancólicos: de estos dos estados, lo que determina la preferencia es la dirección que toma la enfermedad; si afecta al cuerpo, epilepsia, si lo hace sobre la inteligencia, melancolía“

Las epilepsias constituyen un grupo de trastornos que reflejan una disfunción cerebral, teniendo en común una predisposición para generar crisis que pueden ser el resultado de diferentes causas. Las crisis son una manifestación de un proceso subyacente, implicando una alteración de redes neuronales de una región del cerebro, que está presente antes y después de su expresión clínica. Dicho proceso continúa en el tiempo presentando otros efectos, más sutiles, que las crisis: disfunción cognitiva, depresión, psicosis². La nueva definición de epilepsia propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) así lo refleja: «Epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales»³. Esta definición implica la necesidad de tener en cuenta la existencia de las así llamadas «comorbilidades psiquiátricas» en el manejo integral de las personas con epilepsia (PCE), siendo los trastornos anímicos y de ansiedad los más frecuentes⁴. El grupo de trabajo sobre educación en epilepsia de la ILAE publicó a principios de 2019 una hoja de

ruta para un currículum en epileptología con todos los conocimientos fundamentales para una adecuada práctica clínica. El punto 6.1 aborda la necesidad del profesional de conocer, reconocer y tratar las comorbilidades psiquiátricas⁵. Además, la ILAE, a través de un grupo de trabajo formado por la Comisión en Psiquiatría y representantes de Bureau Internacional de Epilepsia (IBE), publicó en el año 2021 una guía de recomendaciones para el tratamiento de la depresión en adultos con epilepsia⁶.

La mitad de las PCE presentan algún grado de disfunción cognitiva o psiquiátrica^{2,7-9}. Un estudio poblacional longitudinal publicado hace ya algunos años¹⁰ que compara 3773 casos de epilepsia entre 10 y 60 años de edad pareados con 14.025 controles, muestra el incremento de presencia de cuadros psiquiátricos (depresión, ansiedad, suicidalidad, psicosis) en las epilepsias, hasta 3 años antes del diagnóstico y hasta 3 años después del mismo. En un artículo¹¹ acerca de la bidireccionalidad entre epilepsia y depresión (la manifestación psiquiátrica más frecuente), las consecuencias clínicas resultan evidentes: no solamente los pacientes con epilepsia presentan un riesgo incrementado de desarrollar depresión, sino que los pacientes con depresión presentan un riesgo aumentado (en 3 o 7 veces según los estudios) de presentar epilepsia. Más aun, antecedentes de trastornos anímicos previo al inicio de las crisis epilépticas han sido asociados a un riesgo aumentado de desarrollar una epilepsia fármacorresistente^{12,13}. En este sentido, también está demostrado que antecedentes psiquiátricos predicen un peor resultado luego de una cirugía de epilepsia¹⁴. Por otro lado, el concepto erróneo de que los antidepressivos tienen un efecto proconvulsivante ha sido uno de los obstáculos más frecuentes a la hora de tratar estos trastornos. De hecho, la mayoría de las crisis epilépticas asociadas a fármacos antidepressivos fueron por dosis altas y únicamente 4 antidepressivos (maprotilina, amoxapina, clorimipramina y bupropión) generan crisis epilépticas en dosis terapéuticas¹⁵.

Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas? (Marque con un * * para indicar su respuesta)	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Se ha sentido nervioso(a), ansioso(a) o con los nervios de punta	0	1	2	3
2. No ha sido capaz de parar o controlar su preocupación	0	1	2	3
3. Se ha preocupado demasiado por motivos diferentes	0	1	2	3
4. Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
5. Se ha sentido tan inquieto(a) que no ha podido quedarse quieto(a)	0	1	2	3
6. Se ha molestado o irritado fácilmente	0	1	2	3
7. Ha tenido miedo de que algo terrible fuera a pasar	0	1	2	3

NDDI-E				
	Siempre o frecuentemente	Alguna vez	Rara vez	Nunca
Todo es una lucha	4	3	2	1
Nada de lo que hago sale bien	4	3	2	1
Me siento culpable	4	3	2	1
Estaría mejor muerto	4	3	2	1
Frustrado	4	3	2	1
Dificultad para encontrar placer	4	3	2	1

C. Riesgo de suicidio				
Durante este último mes:				
C1	¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?	NO	SI	PUNTO
				1
C2	¿Ha querido hacerse daño?	NO	SI	2
C3	¿Ha pensado en el suicidio?	NO	SI	6
C4	¿Ha planeado cómo suicidarse?	NO	SI	10
C5	¿Ha intentado suicidarse?	NO	SI	10
A lo largo de su vida:				
C6	¿Alguna vez ha intentado suicidarse?	NO	SI	4
¿CODIFICÓ SI EN POR LO MENOS UNA RESPUESTA?				
		NO	SI	
RIESGO DE SUICIDIO				
SIEMPRE EL NÚMERO TOTAL DE PUNTOS DE LAS RESPUESTAS C1-C6 Y C7 ESPECIFICAR EL NIVEL DE RIESGO DESCRIBIDO				
1-5 puntos: Leve. 6-9 puntos: Moderado. ≥10: Alto				

Figura 1 – Escalas que hay que responder para ser incluidos en el estudio. General anxiety disorder-7 (GAD-7), Neurologic Depression Disorders Inventory in Epilepsy (NDDI-E) (versión validada en nuestro país) y el ítem C de International Neuropsychiatric Interview (MINI), que evalúa suicidalidad.

A pesar de la alta frecuencia e impacto significativo de las comorbilidades psiquiátricas en las vidas de las PCE, tanto la depresión como los trastornos de ansiedad permanecen subdiagnosticados y subtratados. Su reconocimiento es fundamental, aunque a menudo es pasado por alto, y su tratamiento debe ser incorporado al plan terapéutico. El objetivo de este trabajo fue detectar síntomas de ansiedad y depresión en la consulta neurológica de rutina de PCE que no reportan dichos síntomas y realizar una intervención terapéutica (psicoterapéutica o psicofarmacológica) y evaluar el control de los síntomas.

Pacientes y métodos

Este fue un estudio retrospectivo en el que se evaluaron a PCE que consultaron al Centro de Epilepsia del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro (INFF) durante un período de 2 años. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que ser mayores de edad, tener diagnóstico de epilepsia de acuerdo a los criterios propuestos por la ILAE y responder las siguientes escalas en búsqueda de síntomas de depresión y ansiedad: Neurologic Depression Disorders Inventory in Epilepsy (NDDI-E) (versión validada en nuestro país¹⁶), General anxiety disorder-7 (GAD-7) y el ítem C de International Neuropsychiatric Interview (MINI), que evalúa suicidalidad¹⁷ (fig. 1). El test de Student se utilizó para comparar variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cualitativas. Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatorizada y las escalas fueron autoadministradas. La intervención que se aplicaría a cada paciente, es decir, si recibirían la indicación de iniciar un fármaco anti-depresivo o psicoterapia, la recomendación de una consulta con psiquiatría o modificar el tratamiento anticrisis por un potencial efecto iatrogénico, se decidió en base al criterio del médico tratante y/o disponibilidad del tratamiento. Al menos 127 pacientes contestaron las escalas en 2 oportunidades y aproximadamente la mitad, en 3. Entre la primera y segunda escala transcurrió un período de 3 meses. Fármacos anticrisis recibidos: lamotrigina 49%, levetiracetam 46%, topiramato 31%, benzodiazepinas 29%, valproato 25%.

Se consideró escala positiva: NDDI-E ≥ 15, GAD-7 ≥ 10 o MINI > 0.

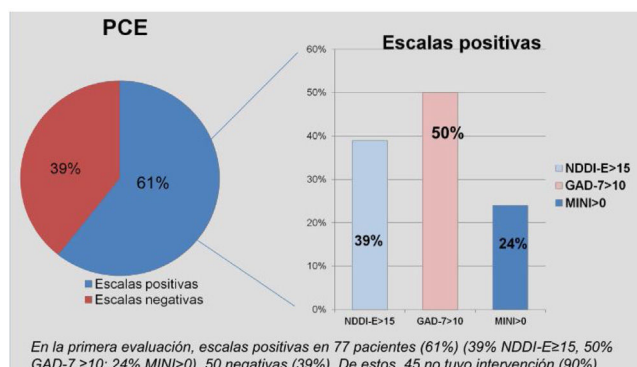


Figura 2 – Resultados de la primera evaluación. De un total de 127 pacientes evaluados en al menos 2 ocasiones, 77 PCE tenían escalas positivas (61%) y en 50 eran negativas (39%).

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de eventos psicogénicos no epilépticos. Además, se tuvo en cuenta aquellas PCE que ya realizaban psicoterapia y aquellos que recibían antidepresivos previamente.

Resultados

Se evaluó un total de 127 PCE en al menos 2 oportunidades. Los datos demográficos y relacionados con la epilepsia se muestran en la tabla 1.

En la primera evaluación, 77 PCE tenían escalas positivas (61%) y en 50 eran negativas (39%) (fig. 2). De aquellas PCE con escalas positivas (77): 29 recibieron antidepresivos, 16 fueron tratados con psicoterapia, 25 fueron derivados a psiquiatría, en 10 se rotó fármaco anticrisis (80%, levetiracetam) y 15 no tuvieron intervención alguna. De los 77, 28 (36%) mejoraron en el control posterior y 49 no lo hicieron (64%) (fig. 3), es decir, que un 64% continuó con escalas positivas pese a haber recibido una intervención.

Resulta de interés destacar que de las 50 PCE que inicialmente habían tenido escalas negativas, en el segundo control 13 resultaron positivas (y 4/13 resultaron negativas en un tercer control) (fig. 4), lo cual revela un manifiesto carácter

Tabla 1 – Datos demográficos y relacionados con la epilepsia de los pacientes evaluados

	Población total (n = 127)	Escalas positivas (n = 77)	Escalas negativas (n = 50)
Edad media (años)	42	39	43
Sexo	84 mujeres/43 varones	46 mujeres/31 varones	38 mujeres/12 varones
Tipo de epilepsia	Focal 94/ Generalizada 33	Focal 61/ generalizada 16	Focal 33/ Generalizada 17
Epilepsia resistente	26 (20%) resistente	14	12

Se describen datos relacionados con edad media, sexo, tipo de epilepsia, tipo y frecuencia de crisis, tipo y número de fármacos anticrisis. Hay que aclarar que un 28% (n = 36) de la población evaluada recibía antidepresivos y un 27% (n = 34) realizaba psicoterapia.

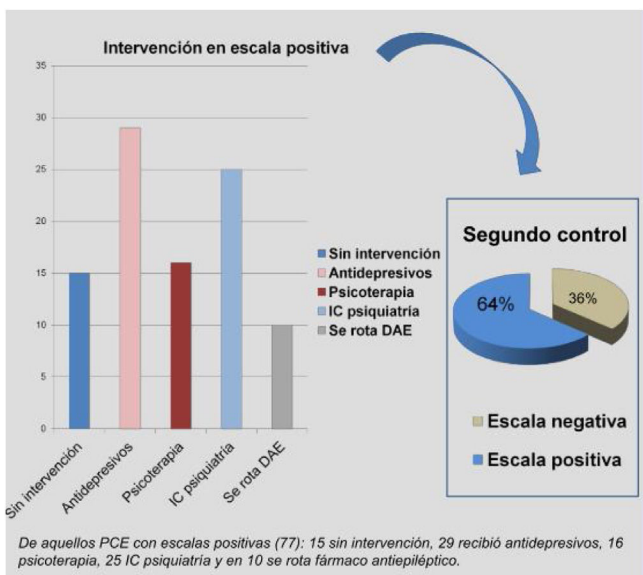


Figura 3 – Intervenciones llevadas a cabo en PCE con escalas positivas. De aquellas PCE con escalas positivas (77): 29 recibieron antidepresivos, 16 fueron tratados con psicoterapia, 25 fueron derivados a psiquiatría, en 10 se rotó fármaco anticrisis (80%, levetiracetam) y 15 no tuvieron intervención alguna. De los 77, 28 (36%) mejoraron en el control posterior y 49 no lo hicieron (64%).

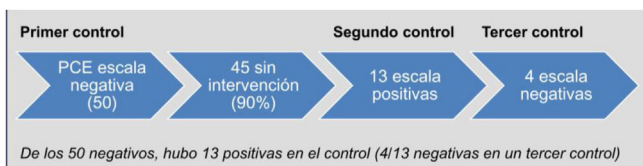


Figura 4 – Evolución de las escalas de 50 PCE que en el primer control habían tenido escalas negativas. De las 50 PCE que inicialmente habían tenido escalas negativas, en el segundo control 13 resultaron positivas (y 4/13 fueron negativas en un tercer control).

fluctuante de los síntomas de ansiedad y depresión, que además pueden no ser referidos espontáneamente.

Con respecto al tratamiento antidepresivo recibido, escitalopram fue el más frecuentemente utilizado, seguido por sertralina y citalopram, debido a su nula (o muy limitada en el caso de la sertralina) interacción con los fármacos anticrisis. Ninguna de las PCE discontinuó el tratamiento antidepresivo antes del control.

Discusión

Los datos expuestos resaltan la importancia de incluir la historia y síntomas psiquiátricos como parte del manejo integral de las PCE dada la prevalencia de los mismos y, a su vez, que pueden no ser necesariamente referidos espontáneamente e incluso tener un carácter fluctuante. Además, la búsqueda de antecedentes psiquiátricos personales o familiares deberían ser parte de cualquier evaluación inicial dado que puede tener un rol importante en la elección del fármaco anticrisis y así evitar complicaciones iatrogénicas. Como explica Kanner¹⁸, el reconocimiento de las comorbilidades psiquiátricas es equivalente a la identificación de la hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo en pacientes con diagnóstico reciente de accidente cerebrovascular. En tanto que no documentar estos antecedentes en pacientes con accidente cerebrovascular sería inaceptable, obtener una historia psiquiátrica en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico debiera ser la regla más que la excepción. A pesar de que el grupo de trabajo de educación en epilepsia de la ILAE⁵ incluye en su hoja de ruta básica para cualquier epileptólogo la necesidad de reconocer e incorporar las comorbilidades psiquiátricas al manejo integral de las PCE, todavía resta ser implementada en la práctica diaria. Incluso, no se alienta ni educa a estudiantes de medicina, residentes y fellows a incluir una historia clínica psiquiátrica en ámbitos ambulatorios o de internación. Este tema es de suma importancia para la ILAE hasta tal punto que formó un grupo de trabajo que publicó en el año 2021 una guía de recomendaciones para el tratamiento de depresión en adultos con epilepsia⁶. Hasta que estas omisiones no desaparezcan de la práctica clínica, la evaluación de pacientes con epilepsia de reciente comienzo permanecerá incompleta y conllevará riesgos potenciales de sintomatología psiquiátrica espontánea o iatrogénica que impactarán negativamente no solo en la calidad de vida del paciente, sino también en el manejo de la epilepsia.

A pesar de la alta frecuencia e impacto significativo de las comorbilidades psiquiátricas en las vidas de las PCE, tanto la depresión como los trastornos de ansiedad permanecen subdiagnosticados, subtratados. Este trabajo muestra que los mismos pueden no ser referidos espontáneamente e incluso pueden tener un carácter fluctuante. Sería fundamental obtener información acerca de cómo impacta tratar estas comorbilidades en la frecuencia de las crisis y en la calidad de vida de los pacientes en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados.

Conflicto de intereses

Ningún autor presenta conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis AJ. Melancholia: A historical review. *J Ment Sci.* 1934;80:1-42.
- Jensen FE. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia.* 2011;52:1-6.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Engel J Jr, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475-82.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48:2336-44.
- Ingmar Blümcke I, Alexis Arzimanoglou A, Sandor Beniczky S, Samuel Wiebe S, the EpiEd Task Force. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: Report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord.* 2019;21:129-40.
- Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Hecimovic H, Kanemoto K, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2022;63:316-34.
- Noebels J. A perfect storm: Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia.* 2011;52:39-46.
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:349-53.
- Wiebe S, Hesdorffer DC. Epilepsy: Being ill in more ways than one. *Epilepsy Curr.* 2007;7:145-8.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol.* 2012;72:184-91.
- Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia.* 2011;52:21-7.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;75:192-6.
- Petrovski S, Szoeki CEI, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2010;75:1015-21.
- Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology.* 2009;72:793-9.
- Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:106-16.
- Thomson AE, Calle A, Fontela ME, Yepez L, Muñoz Giacomelli F, Jáuregui A, et al. Screening of major depression in epilepsy: the Neurologic Depression Disorders Inventory in Epilepsy-Spanish version (Argentina). *Epilepsia.* 2014;55:331-4.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33.
- Kanner AM. Obstacles in the treatment of common psychiatric comorbidities in patients with epilepsy: What is wrong with this picture? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Part B):291-2.