

Epilepsia y trastornos depresivos

Ángela M. Gutiérrez

RESUMEN

OBJETIVO: realizar un trabajo de revisión bibliográfica que parta de la información que sobre este tema se ha publicado en los últimos años, con el objetivo de integrar y actualizar la literatura que trata acerca de la relación entre la epilepsia y los trastornos depresivos.

DESARROLLO: se revisa sobre la frecuencia, diagnóstico, tratamiento, etiología, y factores de riesgo para la depresión en pacientes con epilepsia, con el fin de aclarar aspectos controvertidos en un tema de relevancia clínica.

CONCLUSIONES: los trastornos depresivos son la comorbilidad psiquiátrica más común en pacientes con epilepsia. A pesar de la alta prevalencia, aun son poco reconocidos y por tanto no tratados en un alto porcentaje de pacientes. Los trastornos depresivos tienen variadas formas de presentación clínica. La mayoría de los antidepresivos son seguros para los pacientes con epilepsia (*Acta Neurol Colomb 2005;21:121-125*).

PALABRAS CLAVES: epilepsia, diagnóstico, terapia, depresión.

SUMMARY

OBJECTIVE: to review the literature based on the information available in this topic during the last years to integrate.

DEVELOPMENT: a review of the literature was made on the frequency, diagnosis, treatment, aetiology and risk factors of depressive disorders in epileptic patients to clarify controversial issues in a clinical relevant topic.

CONCLUSIONS: depressive disorders are the most common type of psychiatric co-morbidity in patients with epilepsy. Despite the high prevalence, remain unrecognized and untreated in a large proportion of patients. Depressive disorders have various clinical presentations. Most antidepressants drugs are safe in patients with epilepsy (*Acta Neurol Colomb 2005;21:121-125*).

KEY WORDS: epilepsy, diagnosis, therapy, adjustment disorders.

Recibido: 10/01/05. Revisado: 12/01/05. Aceptado: 15/02/05.

Ángela María Gutiérrez, Profesora principal, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.

Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

Este trabajo de revisión bibliográfica parte de la información que sobre este tema se ha publicado en los últimos años, con el objetivo de integrar y actualizar la literatura que trata de la relación entre estas dos entidades.

La epilepsia se acompaña de cambios cognitivos y del comportamiento que también pueden estar asociados con diferentes patologías psiquiátricas. La existencia de dos o más patologías en un mismo paciente por algo diferente al azar y la coincidencia se conoce como comorbilidad.

La importancia de detectar y tratar la depresión en estos pacientes es clara, no solo 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 de las pacientes, por la discapacidad socio laboral que trae e incluso sobre la evolución que la misma epilepsia puede tener. La capacidad de disminuir el umbral convulsivo que clásicamente se atribuye a los fármacos antidepresivos es otro aspecto importante que hay que tener en cuenta.

Existen pocos trabajos publicados sobre la depresión en los pacientes con epilepsia, muy posiblemente está subdiagnosticada y por consiguiente no es tratada en forma oportuna. En los pacientes con epilepsia se describen alteraciones neuropsicológicas (sensación subjetiva y casi siempre transitoria de pérdida de memoria, cambios de carácter) que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de depresión

(1). Estos trastornos pueden tener un sustrato cerebral o tratarse de efectos secundarios de los propios fármacos antiepilépticos (2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEPRESIÓN

Depresión preictal: un tercio de los pacientes con crisis parciales dicen tener unos síntomas premonitorios, caracterizados por ánimo depresivo o por irritabilidad que se presenta horas o días antes de la crisis y que mejoran después de la misma.

Depresión ictal: el ánimo deprimido puede aparecer como parte de la crisis en 1% de los pacientes y es más común en la epilepsia del lóbulo temporal. Es de inicio súbito sin ningún evento desencadenante medioambiental; puede variar entre sentimientos de tristeza hasta sensación de minusvalía y desesperanza.

Depresión post-ictal: se ha observado afecto plano o deprimido especialmente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, y dura de horas a días después de pasado el episodio convulsivo. Se postula que es una consecuencia de un mecanismo inhibitorio que hace parte de la finalización de la crisis. Su severidad puede ser variable, pero puede llegar hasta el suicidio.

Depresión interictal: afecta a dos tercios de los pacientes especialmente a aquellos con una alta frecuencia ictal.

La depresión interictal es el trastorno afectivo quizá más comúnmente reconocido entre los pacientes con epilepsia (3-6). Los trastornos depresivos pueden presentarse como cualquiera de los tipos de trastornos del afecto descritos en el DSM-IV (depresión mayor, distimia, trastorno bipolar). El trastorno depresivo llama la atención al clínico sin lugar a dudas cuando se presenta como un trastorno depresivo mayor (7). Pero una gran proporción de trastornos depresivos interictales no se presentan de esta forma ni llenan todos los criterios de algún trastorno del afecto en el DSM-IV. La depresión interictal en los pacientes con epilepsia generalmente se presenta como un conjunto pleomórfico de síntomas de depresión con un curso crónico, interrumpido por periodos recurrentes, libres de síntomas con duración de horas o días.

Estos cuadros clínicos simulan un trastorno distímico, por tanto se han referido a éstos como el trastorno similar a la distimia de la epilepsia (dysthymic like disorder of epilepsy = DLDE). Blumer et al (8) acuñó el término de “trastorno disfórico interictal” (interictal dysphoric disorder = IDD) para describir el síndrome que consta de ocho síntomas, de los cuales el paciente debe tener un mínimo de tres: afecto depresivo, anergia, dolor, irritabilidad, insomnio, ansiedad, temor y euforia. Estos autores consideran que entre 30-50% de los pacientes con epilepsia que buscan atención médica sufren de este síndrome en tal grado de severidad que requieren tratamiento farmacológico (9). El curso interrumpido de los síntomas previamente descritos hace que no se puedan cumplir los criterios de un trastorno distímico en el DSM-IV. Dada la cronicidad del cuadro los pacientes desarrollan una tolerancia y eventualmente asumen que sus síntomas reflejan un estado natural que hace parte de su diagnóstico de epilepsia. El desarrollo de esa tolerancia a dichos síntomas ha llevado a pacientes y médicos tratantes a poner poca atención a este trastorno depresivo y por tanto su diagnóstico y tratamiento se ha negado por la mayoría de quienes lo padecen. Es claro que estos trastornos depresivos pueden no llegar a detectarse, a no ser que los clínicos interroguen sobre síntomas específicos de depresión como parte integral de su evaluación del trastorno convulsivo. La obtención de una buena historia clínica continúa siendo la mejor herramienta para obtener un diagnóstico temprano y adecuado y los pacientes no necesitan padecer una experiencia negativa antes de ser considerados para un tratamiento (10).

Es importante resaltar que los instrumentos desarrollados y empleados en pacientes sin epilepsia para el diagnóstico de los trastornos depresivos, no son siempre apropiados en para los pacientes con epilepsia. Ejemplo de esto es que un instrumento como la escala para depresión de Hamilton, tan ampliamente usado, no pregunta por síntomas de irritabilidad tan comunes en el DLDE.

Se describe que los trastornos depresivos tienen una prevalencia de 40-60% en las personas con epilepsia con crisis recurrentes, lo que la hace la enfermedad psiquiátrica más común en esta población (11) y una prevalencia de 3-9%

en aquellos pacientes con buen control ictal. Jacoby *et al* (12) encontraron una prevalencia de depresión de 10% entre los pacientes con menos de una crisis por mes, 21% con más de una crisis por mes, y 4% en aquellos libres de crisis, comparable a la prevalencia de la depresión en la población general. Es tan frecuente en la población con epilepsia que se atribuye a la depresión un mayor impacto en la calidad de vida del paciente que a la misma epilepsia.

Los factores responsables de la depresión en la epilepsia son poco claros, pero se pueden señalar algunos (13):

- Parece que la depresión es más frecuente en algunas epilepsias como las crisis parciales complejas, y cuando se afecta el circuito límbico (14). La frecuencia de depresión en este tipo de epilepsia es más alta que en las generalizadas.
- Algunos autores sugieren una relación directa entre el número de crisis y el grado de depresión, sin embargo parece que esto se relaciona más con estados reactivos/adaptativos y no con cuadros de depresión mayor.
- La lateralización del foco epiléptico, aunque controvertida, parece que la depresión es más frecuente en epilepsias con focos temporales izquierdos. En todo caso en la epilepsia del lóbulo temporal es más frecuente la comorbilidad con depresión.
- Algunos autores sugieren que hay una disminución de la frecuencia ictal previa al inicio de la depresión (15).
- Los fármacos clásicos como el fenobarbital y la primidona producen más efectos depresógenos que los nuevos medicamentos anticonvulsivos.
- Los factores psicosociales como el estigma de la epilepsia, disminución en la sexualidad, temor a la teratogénesis y la restricción para determinadas actividades.

La depresión interictal puede darse como reacción a una situación estresante en la vida (depresión reactiva), por efecto de una condición subyacente ocurre en algún momento de la evolución en aproximadamente uno de cada

tres pacientes con epilepsia especialmente con epilepsias agudas y con crisis frecuentes. Sin embargo, y con mayor frecuencia la depresión puede estar relacionada con factores biológicos, como es la deficiencia de folato (por uso de anticonvulsivantes), disfunción del lóbulo frontal, lobectomía temporal anterior y algunos medicamentos anticonvulsivantes (7).

Los factores etiológicos incluyen, las crisis parciales simples, los medicamentos antiepilépticos (especialmente el fenobarbital y el vigabatrin (8)) y factores psicosociales.

La depresión puede estar, acompañada a veces de agitación y comportamientos suicidas impulsivos.

Adicionalmente, se ha observado una historia familiar de depresión en cerca del 50% de los pacientes con epilepsia y depresión lo que sugiere una predisposición genética. Estos hallazgos junto a la evidencia de que hay una disminución de la actividad serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica y GABAérgica tanto en la epilepsia como en la depresión sugieren que estas dos patologías comparten mecanismos patogénicos comunes (10).

Hay estudios con anomalías en las neuroimágenes funcionales que muestran una fuerte asociación con los síntomas depresivos en estos pacientes (16). Ello indica que la mayoría de los pacientes con epilepsia no ha sido estudiada profundamente para depresión y que sólo una minoría de los pacientes afectados recibe el tratamiento adecuado.

Entre las razones para esto se plantean la poca disponibilidad de tiempo de los neurólogos que limita la oportunidad de hacer el diagnóstico oportuno de depresión y por otro lado la creencia de que los antidepresivos bajan el umbral convulsivo, supuesto aún no confirmado con la evidencia disponible.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA EPILEPSIA

El tratamiento del trastorno depresivo en la epilepsia sigue siendo un territorio poco explorado a pesar de su alta prevalencia. Los clínicos deben considerar los siguientes puntos antes de iniciar un tratamiento:

- El tipo de trastorno depresivo
- Cuántos episodios de depresión hubo previamente
- El uso de un tratamiento anticonvulsivante con propiedades moduladoras del afecto (tales como el ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina) pueden establecer un estado eutímico
- La relación entre el trastorno depresivo y un incremento de dosis o la introducción de un nuevo anticonvulsivante con propiedades psicotrópicas negativas (tales como el fenobarbital, la primidona, el topiramate, el vigabatrin)
- Los síntomas de depresión tienen relación temporal con la presentación de las crisis y su frecuencia

Para elegir un antidepresivo se recomienda en primera línea uno de la familia de los inhibidores de la recaptación de la serotonina. Su eficacia en los trastornos distímicos y en los síntomas de irritabilidad y de poca tolerancia a la frustración hace de estos fármacos una buena alternativa. La sertralina es la de primera elección dentro de estos fármacos por su mínima interacción farmacocinética con los anticonvulsivantes. El citalopram es uno de los inhibidores de la recaptación de la serotonina sin el efecto inhibidor sobre las isoenzimas P-450, lo que lo hace otra buena alternativa. En los pacientes que inicialmente responden a la sertralina y desarrollan posteriormente una tolerancia a la misma, se han visto buenos resultados al cambiarlos a otro inhibidor de la recaptación de la serotonina. Sin embargo cuando se cambian a paroxetina se requiere un ajuste en la dosis del anticonvulsivante. Si el paciente no responde a los inhibidores de recaptación de serotonina se recomienda emplear un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y 5hidroxitriptamina. Otros los recomiendan como de primera línea también.

Los tricíclicos tienen una buena respuesta clínica pero sus efectos cardiotóxicos y severas complicaciones con sobredosis hacen de ellos medicamentos de segunda línea. Los inhibidores de la monoaminoxidasa son eficaces, bien tolerados y se asocian a baja incidencia de crisis convulsivas en los pacientes con depresión. Por el riesgo de crisis hipertensivas por la

interacción del medicamento con ciertas comidas ricas en tiramina y oras medicaciones, su uso se ha limitado a aquellos clínicos con amplia experiencia en su formulación (10).

La terapia electroconvulsiva no está contraindicada en el paciente deprimido con epilepsia, y debe tenerse presente cuando el paciente tiene una depresión severa que no ha respondido a antidepresivos (17).

Además del tratamiento farmacológico, el tratamiento psicoterapéutico y la terapia de grupo deben tenerse en cuenta; puesto que son de gran ayuda para enfrentar situaciones estresantes y limitaciones en la vida de una persona con epilepsia. El incluir a la familia y a los seres queridos del paciente con epilepsia puede ser de gran ayuda en el proceso (10).

SUICIDIO Y EPILEPSIA

La tasa de suicidio en pacientes con epilepsia es de cuatro a cinco veces más que en la población general (18).

Se han postulado diferentes hipótesis para explicar una mayor incidencia de suicidio en pacientes con epilepsia (19). Los estudios descriptivos retrospectivos muestran que entre 81-100% de los suicidios se dan en sujetos con enfermedad psiquiátrica, donde la depresión es el diagnóstico más común, (se encuentra depresión en 62% de pacientes con epilepsia, mientras se encuentra psicosis en 2-9% de los pacientes con epilepsia), que sumado a factores iatrogénicos, como son los efectos que sobre el ánimo tienen algunos antiepilépticos, pueden contribuir a incrementar estas tasas de suicidio.

Los factores de riesgo para suicidio que proponen Kanner et al 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) (7); factores que el estudio de Nilsson no encontró como riesgo asociado al suicidio, sin embargo este estudio encontró que el inicio de la epilepsia en etapas tempranas de la vida, muy posiblemente en periodos de maduración biológica y psicosocial, se asocia con un mayor riesgo de suicidio, con

RR=12 (IC 95% 2,6-55,7). Aunque el mecanismo se desconoce, muy seguramente es multifactorial; pero hace un llamado para que se brinde u ofrezca un mayor apoyo a los pacientes en la adolescencia.

Parece ser que los hombres con epilepsia están en mayor riesgo de desarrollar depresión, mientras que en la población general, la prevalencia de depresión es mayor en mujeres que en hombres (3).

En estadios severos el trastorno disfórico interictal puede asociarse a intentos súbitos de suicidio durante los episodios de ánimo depresivo intenso en algunos pacientes con características psicóticas (alucinaciones, paranoia) entre otras.

Epilepsia y depresión en la mujer

Las mujeres con epilepsia en edad reproductiva están en un gran riesgo de desarrollar depresión (20), aunque no hay estudios comparativos con mujeres sin epilepsia. Se postulan algunos mecanismos biológicos que explican la alteración en el ánimo, como se ha planteado previamente: que la actividad epiléptica induce cambios en las uniones sinápticas en el sistema límbico lo que conlleva un compromiso del ánimo en las experiencias diarias, como se ve en algunos trastornos afectivos. Ser un ama de casa o estar desempleado se encontró asociado a la depresión en el estudio de Beghi, et al, aunque ellos se preguntan si es la depresión la que lleva al desempleo, o por el contrario, una interpretación algo más razonable es que los efectos adversos del estigma, la discriminación, las dificultades para las actividades de esparcimiento, el temor permanente a tener una crisis hacen difícil lograr un empleo y por tanto ocasionan depresión.

Será la depresión otra enfermedad neurológica con síntomas psiquiátricos como plantea Kanner? (21)

REFERENCIAS

1. Mauri-Llerda JA, Pascual-Millán LF, Tejero-Juste C, Iñiguez C, Escalza-Cortina I, Morales-Asín F. Alteraciones neuropsicológicas en la epilepsia. *Rev Neurol* 2001;32:77-82.

2. Campos-Castelló J, Campos-Soler S. Neuropsicología y Epilepsia. *Rev Neurol* 2004;39:166-77.

3. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766-70.

4. Hauser W, Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935-1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.

5. Althuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1990;47:284-288

6. Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized maladie. *Epilepsy Behav* 2000;1:37-51.

7. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-220.

8. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39:478-86.

9. Blumer D, Montouris G, Hermann B. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:445-456.

10. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S27-39.

11. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(Suppl 2):S49-57.

12. Jacoby A, Baker GA, Oteen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from UK community study. *Epilepsia* 1996;37:148-161.

13. Martínez-Pérez B, González-Goizueta E, Mauri-Llerda JA. Depresión y epilepsia. *Rev Neurol* 2002;35:580-86.

14. Indaco A, Carrieri PB, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;12:45-50.

15. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology and treatment. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S21-S47.

16. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):28-33.

17. Blackwood DH, Cull RE, Freeman CP, et al. A study of the incidence of epilepsy following ECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:1098-1102.

18. Kanner AM, Rivas-Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53(Suppl2):S26-S32.

19. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Asberg M, Tomson T. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002;43:644-651.

20. Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depresión and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004;45:64-70.

21. Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 5:636-44.