



Conferencia

**La depresión como comorbilidad más frecuente en el enfermo
con epilepsia**

**Depression as the most Common Comorbidity in Patients with
Epilepsy**

Salvador González Pal ¹  

¹Director ejecutivo Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana. La Habana. Cuba

Enviado: 29/10/2024

Aceptado: 15/11/2024



Resumen

Introducción: La depresión es considerada la comorbilidad neuropsiquiátrica más frecuente en los enfermos con epilepsia. Esta asociación fue descrita por Hipócrates, Grecia (460-370 a.C.), y se considera que ambas enfermedades en un mismo paciente deterioran considerablemente la calidad de vida de éste.

Objetivo: Describir las características clínicas, los factores de riesgo, la fisiopatología y el tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia.

Desarrollo: Aunque esta asociación se describió desde la Edad Antigua, no es hasta finales del siglo XIX y principio del XX que se reconoce a la depresión en las clasificaciones de medicina y su asociación con las enfermedades crónicas. La prevalencia de esta asociación fluctúa entre un 35% y un 60%, según las características de la epilepsia y del lugar donde se obtuvo la muestra. Se describen los principales factores de riesgo biológicos, psicológicos y sociales que provocan esta asociación. Se insiste en los factores biológicos más importantes y se comparan los neurotransmisores que afectan a ambas enfermedades. Por último, se describen las distintas formas de tratamiento y en especial el medicamentoso, en el cual debe atenderse el efecto pro-convulsivante de algunos antidepresivos y el de algunos fármacos antiepilépticos que llevan a la depresión.

Consideraciones finales: Esta asociación, conocida desde la antigua Grecia en tiempos de Hipócrates, tiene una elevada prevalencia y un carácter bi-direccional. Se describen los factores de riesgo y como realizar un adecuado tratamiento.

Palabras claves: epilepsia; depresión; fármacos antiepilépticos; fármacos antidepresivos.

Abstract

Introduction: Depression is considered the most common neuropsychiatric comorbidity in patients with epilepsy. This association was described by Hippocrates, Greece (460-370 BC), and it is considered that both diseases in the same patient considerably deteriorate the patient's quality of life.

Objective: Describe clinical characteristics, risk factors, pathophysiology and treatment of depression in patients with epilepsy.

Development: Although this association has been described since ancient times, it was not until the end of the 19th century and the beginning of the 20th century that depression was recognized in the classifications of medicine, as well as its association with chronic diseases. The prevalence of this association fluctuates between 35% and 60%, according to the characteristics of the epilepsy, and the place where the sample was obtained. The main biological, psychological and social risks that cause this association are described. The most important biological factors are emphasized and the neurotransmitters that affect both diseases are compared. Finally, the different forms of treatment are described, especially medication, in which the pro-convulsant effect of some antidepressants, and that of some antiepileptic drugs that lead to depression must be taken into account.

Final considerations: This association, known since ancient Greece in the time of Hippocrates, has a high prevalence and a bi-directional character. The risk factors and how to carry out adequate treatment are described.

Keywords: epilepsy; depression; antiepileptic drugs; antidepressant drugs.

Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, se estima que la crisis de epilepsia, se pueden producir en un 10% de la población mundial, y la enfermedad suele afectar entre el 1 y 2% de las personas en todo el mundo.⁽¹⁾ Esta condición se caracteriza por una predisposición propia del paciente a generar crisis de epilepsia y como consecuencia de estas, trastornos neurobiológicos, cognitivos, psicológicos y sociales.⁽²⁾

Resulta evidente que la recurrencia de las crisis impacta en la calidad de vida de los que la padecen, añadiendo una significativa carga emocional y psicológica. La depresión suele estar presente en estos enfermos, lo que complica el pronóstico y la evolución de la epilepsia y requiere de una conducta terapéutica adicional que debe de ser interdisciplinaria.

Esta comorbilidad, no solo aumenta el sufrimiento de los pacientes que la padecen, sino que también puede influir en aumentar la frecuencia y la gravedad de las crisis epilépticas. Comprender la relación entre la epilepsia y los trastornos psicológicos es esencial para tratar a estos enfermos mediante un enfoque terapéutico-integral que incluyan los aspectos neurológicos y emocionales de la enfermedad.

El objetivo de la presente monografía es describir, el diagnóstico, pronóstico y conducta terapéutica de la depresión.

Antecedentes históricos de la depresión en los enfermos con epilepsia

En la Edad Antigua, la epilepsia fue descrita, como una enfermedad mágico-religiosa, concepto que se mantuvo hasta la edad media, lo que provocó la estigmatización de los que la padecían.

Para Hipócrates, Grecia (460-370 a.C.) la epilepsia era una enfermedad del cerebro, “...*ni más divina, ni más sagradas que las demás...*”, que producía en estos enfermos frecuentes cambios en el estado de ánimo y en su comportamiento. El propio Hipócrates, describe por primera vez la “Melancolía”, como un estado de ánimo mantenido de tristeza, depresión e irritabilidad y la relaciona con la epilepsia, al considerar que ambas eran el resultado de un “desequilibrio de los humores cerebrales”.⁽³⁾ Sin embargo, desde la Edad Antigua, pese al pensamiento Hipocrático, la epilepsia, la melancolía y otros trastornos psiquiátricos como las psicosis, eran interpretados como manifestaciones de posesión demoníaca o de un castigo divino.^(4,5) Galeno en Roma (129-215 d. C) también hizo referencia a la relación de las alteraciones mentales y la epilepsia, aunque su enfoque se mantenía con la explicación realizada por Hipócrates de la causa “humoral” de la epilepsia y los conceptos médicos de la época.⁽⁵⁾

Durante la Edad Media, la epilepsia y los trastornos mentales seguían siendo vistos a través de una lente sobrenatural o religiosa. Mientras que los tratamientos, se basaban en prácticas religiosas y espirituales más que en un entendimiento médico o psiquiátrico. Estos enfermos fueron considerados durante la “Santa Inquisición”, como poseídos y tratados como herejes o endemoniados. ⁽⁵⁾

En Francia **Jean-Martin Charcot (1825-1893)**, considerado el “Padre de la neurología”, avanzó en el estudio de las enfermedades neurológicas, incluyendo la epilepsia, en su trabajo se sentó las bases para una mayor comprensión de las conexiones entre los trastornos neurológicos y psicológicos. Años más tarde, en Alemania, **Emil Kraepelin (1856-1926)** desarrolló una clasificación de los trastornos mentales que incluía la depresión. En sus clasificaciones ayudó a reconocer la “depresión” como un trastorno separado y señaló que este cuadro podía ser comórbida con algunas enfermedades neurológicas.

Bajo la influencia de Charcot, Sigmund Freud (Neurólogo Vienes), a principios del siglo XX, crea la escuela del Psicoanálisis, por lo que, a partir de este momento, se comenzaron a explorar las relaciones entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos de forma sistemática, e investigar como los traumas y conflictos psicológicos podían contribuir a la depresión, e interactuar con la epilepsia. A mediados del propio siglo XX, se comienza a reflejar, la elevada prevalencia de cuadros depresivos en los enfermos con epilepsia y viceversa, que llevo a considerar que la relación depresión – epilepsia tiene un carácter bidireccional.⁽⁶⁾

Desarrollo

Prevalencia de la asociación de la depresión en epilepsia

En el Mundo se calcula que 280 millones de personas padecen de depresión, mientras que 50 millones sufren de epilepsia. La incidencia anual de la epilepsia es de 61,4/100,000 personas-año,⁽⁷⁾ mientras que, la depresión, es la comorbilidad neuropsiquiátrica más común en los que padecen esta enfermedad, por lo que esta asociación, puede presentarse entre el 35 y el 60% de estos sujetos,⁽⁶⁾ no obstante se ha visto que la prevalencia es mayor en los enfermos que asisten a las consulta especializadas y también aquellos que tienen epilepsia focal del lóbulo temporal.⁽⁸⁾ Por otra parte las crisis de epilepsia pueden comenzar en enfermos con depresión, lo que le da a esta asociación un carácter bi-direccional.^(7,9,10)

Factores que influyen en una mayor prevalencia de epilepsia y depresión

La asociación de la depresión en enfermos con epilepsia, está relacionada principalmente por los cambios neurobiológicos que se producen en un enfermedad crónica, al estrés e impacto psicológico de vivir con este tipo de condición y a los estigmas de este padecimiento que proceden desde la Edad Antigua

Los factores de riesgo que influyen en los enfermos con epilepsia y que contribuyen a la depresión son:

Factores biológicos como: la epilepsia del lóbulo temporal, debido a que, la lesión que ocasiona las crisis, está localizada al área del cerebro que regula el estado de ánimo. Se ha comprobado que existe un incremento de la depresión, en pacientes con epilepsia de difícil control y convulsiones frecuentes.⁽¹¹⁾

Factores psicológicos como: la ansiedad presente en estos enfermos ante el temor de la repetición de los episodios ictales, además de una mala calidad de vida.⁽¹¹⁾

Factores sociodemográficos como: el aislamiento social por la epilepsia, el desempleo, y el bajo nivel socioeconómico.⁽¹²⁾

Factor medicamentoso ocasionados por algunos fármacos antiepilépticos (FAE): Algunos medicamentos anticonvulsivos utilizados para tratar la epilepsia pueden tener efectos secundarios que incluyen síntomas depresivos: la Carbamazepina; Gabapentina; Lamotrigina; Pregabalina y el Topiramato entre otros.

La depresión se produce porque estos fármacos inciden en los neurotransmisores, que son los encargados de transmitir los mensajes al cerebro.⁽¹³⁾ No obstante, solo se recomienda que en enfermos donde exista depresión y epilepsia se realice un ajuste cuidadoso de los FAE, junto a los antidepresivos, lo que se tratará con posterioridad.

Finalmente un metanálisis realizado en cincuenta y un estudios trasnversales, mostró los siguientes resultados Ver Tabla 1.

Tabla 1 Metanálisis en cincuenta y un estudios transversales del riesgo de depresión en enfermos con epilepsia. ⁽¹¹⁾

Factores estudiados	ODDS RATIO (OR)	P
Edad avanzada	1,02, IC 95%: 1,00-1,04	p=0,019
Sexo femenino	1,58, IC 95%: 1,30-1,93	p< 0,001
Bajo nivel educativo	3,38, IC 95%: 2,86-4,00	p< 0,001
Desempleados	1,61, IC 95%: 1,08-2,38	p = 0,019
Baja adherencia a los FAE	2,84, IC 95%: 1,94-4,16	p < 0,001
Politerapia	2,25, IC 95%: 1,48-3,41	p < 0,001
Estigma	2,22, IC 95%: 1,71-2,88	p < 0,001
Ansiedad	2,21, IC 95%: 1,66-2,94	p < 0,001
< duración de epilepsia < riesgo de depresión	0,99, IC 95%: 0,99-0,99	p < 0,001
Nivel económico	1,01, IC 95%: 0,95-1,08	p = 0,684
Edad menor de inicio de las crisis	0,99, IC 95%: 0,75-1,29	p = 0,912
Control de las crisis	1,03, IC 95%: 0,65-1,63	p = 0,900

Obtenida del artículo de Yang y col ⁽¹¹⁾

Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.



Este meta-análisis indica, cuáles son, los factores encontrados que marcaron significación: sexo femenino, bajo nivel educativo, la baja adherencia a los FAE, la duración de la epilepsia y la ansiedad.

Bases fisiopatológicas de la depresión en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). (7,14)

Las bases fisiopatológicas de la depresión en la epilepsia, tienen varias hipótesis que serán descritas con posterioridad.

1. **Disfunción de circuitos neuronales:** En lóbulo temporal la amígdala y el hipocampo, son las estructuras encargadas de regular y modular las emociones, están conectadas entre sí, así como con otras estructuras del sistema límbico. Las lesiones en esta área que son la causa de la ELT, así como las alteraciones producidas de las descargas eléctricas en esta zona, producen un efecto evidente en la conducta.^(7,11) En los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial que padecen síntomas de depresión se han comprobado mediante estudios de Resonancia magnética, volúmenes reducidos de la amígdala, lo que podría sugerir que los síntomas de depresión en la epilepsia del lóbulo temporal mesial, se relacionan con desregulación de la amígdala y sus conexiones con otras estructuras límbicas.⁽⁷⁾
2. **Interacciones en la Neuroquímica.** En las ELT, se ha observado diversas alteraciones en los diferentes niveles de neurotransmisores, entre los más estudiados están: la serotonina, noradrenalina y dopamina, que son cruciales en la regulación del estado de ánimo. La disminución de estos neurotransmisores puede contribuir directamente a los síntomas depresivos.^(7,14) Por otra parte, en las epilepsias existe una disfunción entre los sistemas gabaérgico v/s glutaminérgico. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, y el glutamato es el principal excitador, en las ELT, puede haber una disfunción en estos sistemas, lo que contribuye tanto a las convulsiones como a los trastornos del estado de ánimo.⁽¹⁴⁾ En la tabla No 3 podemos ver el efecto de los neurotransmisores más importantes, que están implicados en la depresión y la epilepsia.

Tabla 3. Principales neurotransmisores involucrados en la depresión y en la Epilepsia

Neurotransmisor	Efecto en la depresión	Efecto en la epilepsia
Serotonina (5-HT)	La serotonina es crucial para la regulación del estado de ánimo, el sueño y el apetito. Un déficit en los niveles de serotonina o en la actividad de sus receptores se ha asociado con la depresión.	Las convulsiones, especialmente en el lóbulo temporal, pueden afectar la neurotransmisión serotoninérgica, reduciendo los niveles de serotonina en el cerebro, lo que puede contribuir al desarrollo de síntomas depresivos
Noradrenalina (NA)	La noradrenalina está involucrada en la regulación del estado de ánimo, la atención y la respuesta al estrés. La disminución de la actividad noradrenérgica se ha vinculado con la aparición de síntomas depresivos.	Las alteraciones en las vías noradrenérgicas, como resultado de la disfunción del lóbulo temporal, pueden llevar a una disminución en la liberación de noradrenalina, exacerbando los síntomas depresivos en personas con epilepsia.
Dopamina (DA)	La dopamina es clave en el sistema de recompensa del cerebro, afectando la motivación, el placer y la capacidad de experimentar alegría. La disfunción dopaminérgica está relacionada con la anhedonia (incapacidad para sentir placer) y otros síntomas depresivos.	Las convulsiones recurrentes pueden alterar las vías dopaminérgicas, particularmente en regiones como el estriado, lo que puede contribuir a los síntomas depresivos en personas con epilepsia.
Ácido gamma-aminobutírico (GABA)	El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro, y su desequilibrio puede estar relacionado con síntomas de ansiedad y depresión.	En la epilepsia, especialmente en el lóbulo temporal, la disfunción del sistema GABAérgico, caracterizada por una reducción en la inhibición neuronal, puede contribuir tanto a las convulsiones como a los síntomas depresivos.
Glutamato	El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. El exceso de glutamato se ha asociado con neurotoxicidad y síntomas depresivos.	Las convulsiones pueden aumentar los niveles de glutamato en el cerebro, lo que puede resultar en excitotoxicidad y contribuir a la neurodegeneración y a la depresión.
Neuropeptidos Substancia P y Corticotropina (CRH):	Estos neuropéptidos están implicados en la respuesta al estrés. En condiciones de estrés crónico, como puede ocurrir en personas con epilepsia, estos neuropéptidos pueden estar elevados y contribuir a la disfunción del eje HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal), lo que puede agravar los síntomas depresivos.: La depresión en la epilepsia está relacionada con alteraciones en varios neurotransmisores, incluyendo la serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA y glutamato. Estos neurotransmisores no solo están involucrados en la regulación del estado de ánimo, sino que también juegan un papel crucial en la generación y propagación de las convulsiones. La interrelación entre las vías neuronales afectadas por la epilepsia y la depresión subraya la importancia de un enfoque terapéutico que considere ambos trastornos simultáneamente.	

3. **Inflamación y estrés oxidativo:** Las convulsiones frecuentes en las ELT pueden causar una respuesta inflamatoria crónica en el cerebro. Esta inflamación puede afectar la función neuronal

Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.



y está asociada con el desarrollo de síntomas depresivos. Mientras que el daño oxidativo en las neuronas, que puede ser exacerbado por las convulsiones recurrentes, también ha sido implicado en la fisiopatología de la depresión en la epilepsia.

4. **Neuroplasticidad y neurogénesis alteradas:** La epilepsia del lóbulo temporal puede llevar a cambios en la plasticidad sináptica, afectando la capacidad del cerebro para adaptarse y reorganizarse, lo cual es fundamental para un estado de ánimo estable. El hipocampo es una de las pocas áreas del cerebro donde ocurre la neurogénesis en adultos. Las convulsiones en las ELT pueden reducir la neurogénesis, lo cual ha sido asociado con la depresión. (15)

Cambios estructurales y cicatrices glióticas: Las personas con epilepsia del lóbulo temporal pueden experimentar atrofia en estructuras cerebrales clave como el hipocampo y la amígdala. Estos cambios estructurales pueden contribuir a la aparición de síntomas depresivos. Las cicatrices glióticas también conocidas como esclerosis mesial temporal, pueden interferir con las vías neuronales normales y están asociadas con un mayor riesgo de depresión.

Clasificación de la depresión en enfermos con epilepsia.

La depresión, como todos los trastornos neuropsiquiátricos que se presentan en los enfermos con epilepsia, se clasifican en relación con los episodios ictales, ^(16,17) por lo que, al igual que las psicosis su diagnóstico y tratamiento estarán relacionados con la temporalidad de los síntomas y su relación con las crisis de epilepsia, lo que se desarrolla en la Tabla 2 ^(6,7)

Tabla 2. Tipos de depresión en los enfermos con epilepsia

Tipos de depresión	Descripción	Características
Depresión interictal	Es la forma más común de depresión en personas con epilepsia. Se refiere a la depresión que ocurre durante los periodos entre las convulsiones (interictales).	Los síntomas pueden incluir tristeza persistente, pérdida de interés en actividades, fatiga, problemas de sueño, y sentimientos de desesperanza. Esta forma de depresión puede ser crónica y a menudo se superpone con la ansiedad.
Depresión preictal	Esta forma de depresión aparece justo antes de una convulsión (preictal), como parte de un aura o un síntoma prodromal .	Los pacientes pueden experimentar un estado de ánimo bajo, ansiedad o irritabilidad antes de una convulsión. Este tipo de depresión suele ser transitoria y remite después del episodio convulsivo.
Depresión postictal	Es una depresión que se desarrolla después de una convulsión (postictal) y puede durar horas o días.	Los pacientes pueden experimentar tristeza profunda, fatiga, confusión, e incluso pensamientos suicidas. Este tipo de depresión es transitoria pero puede ser intensa y afectar significativamente la calidad de vida.



Tipos de depresión no relacionada con el episodio ictal son descritos. Ver Tabla No 3

Tabla 3

Tipos de depresión no relacionadas con los episodios ictales

Depresión psicosocial reactiva	Esta forma de depresión se desarrolla como una reacción a los desafíos psicosociales asociados a “vivir con epilepsia”, como el estigma, las limitaciones en la vida diaria, el miedo a las convulsiones y la falta de independencia.	Los síntomas pueden incluir sentimientos de inutilidad, aislamiento social, y disminución de la autoestima. Es similar a la depresión reactiva observada en otras enfermedades crónicas.
Depresión de inicio tardío	Esta depresión aparece más adelante en el curso de la epilepsia, a menudo después de años de vivir con la enfermedad.	Puede estar asociada con el desgaste emocional acumulado, las complicaciones crónicas de la epilepsia, y los efectos secundarios a largo plazo de la medicación anticonvulsiva.
Depresión ligada al tratamiento con medicamentos antiepilépticos	Algunos medicamentos antiepilépticos (como el levetiracetam, topiramato, y vigabatrina) pueden inducir síntomas depresivos como efecto secundario.	Los síntomas pueden variar desde leves a graves y pueden incluir irritabilidad, tristeza, ansiedad, y en casos severos, ideación suicida. Esta forma de depresión suele mejorar al ajustar o cambiar la medicación.
Depresión con características psicóticas	En algunos casos, la depresión en pacientes con epilepsia puede estar acompañada de síntomas psicóticos, como delirios o alucinaciones.	Esta depresión debe de ser tratada de forma multidisciplinaria, la misma fue descrita entre las psicosis epilépticas.(17)

Dentro de las características clínicas que tienen la presencia de depresión en la epilepsia, debemos tener siempre presente, que con esta asociación se produce un incremento de los episodios ictales, que impresionan como una descompensación más, sin embargo, al demostrarse la depresión, debe de ponerse tratamiento para esta, pues el aumento de las dosis de FAE no regula las crisis y puede llegar a producir por aumento de sus dosis signos y síntomas de intoxicación.^(7,18)

Tratamiento

El manejo eficaz de ambas condiciones a menudo requiere un enfoque multidisciplinario que incluya neurólogos, psiquiatras y psicólogos.

La terapia cognitivo-conductual (TCC), realizada por un profesional especializado de forma individual o colectiva, puede ser eficaz para tratar la depresión en personas con epilepsia. Además, la terapia puede ayudar a las personas a manejar el estrés, la ansiedad y los problemas psicosociales relacionados con la



epilepsia, para algunos autores, este tipo de tratamiento está subutilizado, y solo se preferencia ante los efectos secundarios de los antidepresivos que pueden aumentar las crisis de epilepsia.⁽¹⁹⁾

Es fundamental un diagnóstico temprano de esta comorbilidad, así como un tratamiento oportuno tanto de la epilepsia como de la depresión para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Tratamiento medicamentosos

Es evidente que las personas con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión mientras que, el carácter bidireccional que tiene esta asociación, dificulta aún más la farmacoterapia de la depresión comórbida, ya que algunos FAE empeoran la depresión asociada y por otra parte la coadministración de antidepresivos (FAD) para aliviar la depresión comórbida empeora las convulsiones.⁽²⁰⁾ A lo que se añade que la depresión aumenta la frecuencia e intensidad de las crisis, por lo que el aumento de los FAE resulta perjudicial, por aumento de la depresión, posible toxicidad y deterioro considerable de la calidad de vida del enfermo.^(6,7,18,20)

Al revisar los mecanismos patológicos comunes como la neuroinflamación, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) desregulado, la neurogénesis alterada y el metabolismo alterado del triptófano responsable de la relación coexistente entre la epilepsia y la depresión, se sugieren nuevos objetivos y enfoques terapéuticos para el manejo seguro de la depresión comórbida en la epilepsia.

Medicación antiepiléptica (FAE)

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos publicó una advertencia, de riesgo de suicidio, después de que un estudio de metaanálisis de diversos FAE determinara que el riesgo de suicidio era de 0,43 por cada 1.000 habitantes bajo tratamiento con fenobarbital y primidona en comparación con placebo (0,22).⁽²¹⁾

No obstante, el riesgo de depresión asociado a fármacos anticrisis se incrementa en pacientes con antecedentes personales o familiares de padecimientos psiquiátricos. Este elemento, debe ser considerado antes de elegir el fármaco anticrisis. En la siguiente tabla (Tabla 4) se presentan los antiepilépticos que pueden provocar depresión.



Tabla 4. Antiepilepticos que pueden producir depresión

Antiepilepticos	Descripción de su acción	Efectos secundarios
Levetiracetam	Es un antiepileptico de amplio espectro utilizado para tratar varias formas de epilepsia.	Levetiracetam es conocido por estar asociado con efectos adversos sobre el estado de ánimo, incluyendo depresión, irritabilidad, agresión y, en algunos casos, pensamientos suicidas. Estos efectos son más comunes en los primeros meses de tratamiento.
Topiramato	Utilizado para el tratamiento de convulsiones y la prevención de migrañas.	Topiramato puede causar síntomas depresivos, apatía y cambios en el estado de ánimo. En algunos pacientes, puede incluso desencadenar depresión grave, particularmente cuando se usa a dosis más altas.
Vigabatrina	Es un inhibidor de la GABA transaminasa utilizado principalmente para el tratamiento de espasmos infantiles y algunas formas de epilepsia focal resistente.	Además de sus conocidos efectos sobre la visión, vigabatrina puede inducir síntomas depresivos en algunos pacientes. Estos efectos pueden ser moderados o graves, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento.
Zonisamida	Un antiepileptico utilizado para tratar convulsiones parciales	Zonisamida ha sido asociada con efectos sobre el estado de ánimo, incluyendo depresión, ansiedad, y en raros casos, pensamientos suicidas. La incidencia de estos efectos puede ser mayor en pacientes con antecedentes de trastornos del estado de ánimo.
Perampanel	Es un antagonista del receptor AMPA utilizado para tratar convulsiones parciales y tónico-clónicas.	Perampanel puede estar asociado con cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, agresión, y depresión. En algunos casos, estos efectos pueden ser graves y requerir la suspensión del tratamiento.
Fenobarbital	Un barbitúrico utilizado desde hace tiempo para tratar varias formas de epilepsia.	Fenobarbital puede causar sedación, fatiga y depresión. El riesgo de depresión es mayor con el uso prolongado, y en algunos casos, los pacientes pueden desarrollar síntomas depresivos severos.
Primidona	Similar al fenobarbital, se utiliza en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas y parciales.	Primidona puede tener efectos depresivos similares a los del fenobarbital, incluyendo sedación y depresión, especialmente con el uso a largo plazo.
Benzodiazepinas clonazepam, diazepam, etc	Utilizadas en el tratamiento agudo y crónico de varios tipos de epilepsia.	Aunque las benzodiazepinas son eficaces para controlar las convulsiones, su uso prolongado puede llevar a la depresión, especialmente debido a su efecto depresor en el sistema nervioso central.

Datos de Britton Smith(21)

Mientras que los antiepilépticos como levetiracetam, topiramato, y vigabatrina son eficaces para controlar las convulsiones, también pueden tener efectos adversos sobre el estado de ánimo, incluyendo la inducción o el empeoramiento de la depresión. La identificación temprana y el manejo adecuado de estos efectos secundarios son esenciales para el bienestar general del paciente. Por esto, se debe de evaluar la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en el tratamiento de estos síntomas y el efecto sobre la recurrencia de las convulsiones en estos enfermos. Un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado pueden mejorar tanto la salud mental como el manejo de la epilepsia. ^(9,17)

Tratamiento con antidepresivos

El tratamiento de la depresión en personas con epilepsia requiere una cuidadosa selección de antidepresivos debido al riesgo potencial de que algunos medicamentos puedan disminuir el umbral convulsivo, aumentando el riesgo de episodios ictales. Es fundamental elegir antidepresivos que sean eficaces para tratar la depresión sin incrementar el riesgo de convulsiones. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son la primera opción de los anti depresivos y se consideran seguros en la epilepsia, pero no hay pruebas de alta calidad. ⁽²⁰⁾ A continuación, en la tabla No 5, expondremos los antidepresivos recomendados para el paciente con epilepsia. ^(9,22)

Tabla 5 Antidepresivos recomendados para pacientes con epilepsia

Grupo farmacológico	Fármacos	Justificación de su uso
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Sertralina, citalopram, escitalopram.	Estos medicamentos son generalmente seguros y bien tolerados en pacientes con epilepsia. Tienen un perfil favorable en cuanto al riesgo de inducir convulsiones, por lo que son una opción de primera línea para tratar la depresión en estos pacientes.
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina, duloxetina	Los IRSN también son relativamente seguros en personas con epilepsia. Aunque venlafaxina puede tener un ligero riesgo de convulsiones a dosis altas, en general, su uso es considerado seguro y efectivo.
Antidepresivos tricíclicos (ATC) específicos	Nortriptilina, desipramina	Algunos ATC, como la nortriptilina y la desipramina, tienen un menor riesgo de reducir el umbral convulsivo en comparación con otros en esta clase. Sin embargo, su uso se debe hacer con precaución y en dosis bajas, monitoreando cuidadosamente al paciente.
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)	Bupropion	Aunque el bupropión se asocia con un mayor riesgo de convulsiones, en dosis bajas y bien controladas puede ser considerado en casos seleccionados. No es la primera opción y se utiliza con extrema cautela.

A continuación, en la tabla No 6, se explicarán los antidepresivos que se sugieren evitar en los enfermos con epilepsia.



Tabla 6. Antidepresivos que se deben evitar en pacientes con epilepsia

Grupo farmacológico	Fármaco	Efecto
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)	Bupropión	Aunque puede ser usado en casos seleccionados, bupropión tiene un riesgo relativamente alto de inducir convulsiones, especialmente a dosis superiores a 300 mg/día. Por lo tanto, se debe evitar o usar con extrema precaución en pacientes con epilepsia.
Antidepresivos tricíclicos (ATC) tradicionales	Amitriptilina, imipramina, clomipramina	Estos ATC pueden reducir significativamente el umbral convulsivo, aumentando el riesgo de convulsiones. Su uso en pacientes con epilepsia debe ser limitado o evitado, especialmente a dosis más altas.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Fenelzina, tranilcipromina.	Los IMAO tienen interacciones farmacológicas complejas y pueden afectar el umbral convulsivo, además de requerir una dieta restrictiva para evitar efectos adversos graves, lo que los hace poco prácticos y potencialmente peligrosos para personas con epilepsia.

En las tablas anteriores hemos visto que, los ISRS y algunos IRSN son generalmente los antidepresivos de elección para pacientes con epilepsia debido a su perfil de seguridad favorable. Se debe evitar o utilizar con extrema precaución medicamentos como el bupropión, los ATC tradicionales y los IMAO debido al mayor riesgo de convulsiones.

Consideraciones adicionales a tener en cuenta en el tratamiento de estos enfermos:

Monitoreo de los antidepresivos utilizados: Cualquier FAD prescrito a una persona con epilepsia debe ser monitoreado de cerca, tanto para evaluar la eficacia como para detectar cualquier efecto adverso relacionado con las convulsiones. También es importante que los pacientes que comienzan tratamiento con estos FAE sean monitoreados de cerca para detectar síntomas depresivos, lo que es especialmente importante en los primeros meses de tratamiento o cuando se incrementan las dosis.

Terapia combinada de FAD: En algunos casos, puede ser necesario combinar antidepresivos con medicamentos anticonvulsivos para optimizar el control tanto de las convulsiones como de los síntomas depresivos. La elección de los fármacos debe hacerse de manera que se minimicen las interacciones adversas.

Individualización del tratamiento: Cada paciente es diferente, por lo que la selección del antidepresivo debe ser personalizada, considerando tanto la historia clínica del paciente como la naturaleza de su epilepsia y depresión.

Cambio de fármaco: Si la depresión inducida es grave o no responde a medidas conservadoras, puede ser necesario cambiar a un antiepiléptico con un menor riesgo de efectos sobre el estado de ánimo.



Medidas generales recomendada en los enfermos con depresión - epilepsia

1. Evaluación psiquiátrica regular

Los pacientes con epilepsia deben ser evaluados regularmente para detectar signos de depresión, ansiedad y pensamientos suicidas, especialmente cuando inician un nuevo tratamiento antiepiléptico.

2. Manejo integrado de la epilepsia y la salud mental

Un enfoque multidisciplinario que incluya neurólogos, psiquiatras y psicólogos es crucial para abordar tanto la epilepsia como los trastornos psiquiátricos concurrentes.

3. Educación y apoyo al paciente

Informar a los pacientes y sus familias sobre los riesgos asociados con la epilepsia y sus tratamientos, así como los signos de advertencia de suicidio, puede ayudar a reducir el riesgo.

4. Intervenciones psicológicas

Terapias como la terapia cognitivo-conductual (TCC) pueden ser efectivas para reducir los síntomas depresivos y los pensamientos suicidas en pacientes con epilepsia.

5. Ajuste de la medicación:

Si un antiepiléptico se asocia con un aumento de los síntomas depresivos o pensamientos suicidas, puede ser necesario ajustar la dosis, cambiar el medicamento o agregar un antidepresivo bajo supervisión médica.

Consideraciones finales.

La asociación de la depresión con la epilepsia es conocida desde la Antigüedad y fue descrita por Hipócrates, Grecia (460-370 a.C.), mientras que su comorbilidad es elevada, se conoce que es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en los enfermos con epilepsia, y que se puede presentarse entre el 35 y el 60% de los que sufren de epilepsia, las que son más frecuente en los enfermos con epilepsia del lóbulo temporal.



La depresión y la epilepsia existe un carácter bidireccional. La depresión es frecuente que aparezca en los enfermos con epilepsia más en los que tienen una epilepsia del lóbulo temporal. También se ha visto en grupos de enfermos con esta asociación, la aparición de crisis recurrentes de epilepsia.

La depresión, suele aumentar la frecuencia e intensidad de las crisis de epilepsia, lo que empeora la calidad de vida de los que la padecen.

El tratamiento con FAE y FAD debe de ser muy vigilado pues no está exento de riesgo por los efectos adversos de estos medicamentos, que pudieran empeorar la calidad de vida de estos enfermos

Referencias bibliográficas

1. Falco-Walter J. Epilepsia: definición, clasificación, fisiopatología y epidemiología. Semin Neurol. diciembre de 2020;40(6):617-23.
2. Fisher R, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizure and epilepsy: proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2. Epilepsia. 2005;46(4):470-2.
3. Krauskopf P, De La Barra M. Trastornos psiquiátricos en los pacientes con epilepsia. Rev Médica Clin Las Condes. noviembre de 2013;24(6):979-85.
4. González-Pal S. Las psicosis asociadas a la epilepsia: una comorbilidad poco conocida. Rev Hosp Psiquiátrico Habana [Internet]. agosto de 2024;21(2). Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/539/294>
5. Martínez O, Martínez J, Ernest G, Young P. Historia de la Epilepsia I: desde la Antigüedad a la Edad Media. Front En Med. 2021;16(3):214-29.
6. Zarate M, Rocha S, Castro V, Nieto F. Depresión en pacientes con epilepsia. Experiencia en un Hospital Privado de Argentina. Med B Aires. 2022;82:544-6.
7. Paredes-Aragón E, Ruíz-García R, Burneo J. Depresión en pacientes con epilepsia. Conceptos fisiopatológicos, clínicos y estrategias terapéuticas. Rev Neurol. 16 de febrero de 2023;76(4):137-46.
8. Mesraoua B, Deleu D, Hassan A, Gayane M, Lubna A, Ali M, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. Curr Med Res Opin. 15 de julio de 2020;36(9):1473-80.
9. Maguirre M, Marson A, Nevitt S. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4).



10. Karceski S. Epilepsy and Depression: How Are They Related? *Neurology*. 28 de febrero de 2023;100(9):E995_E997.
11. Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Factores de riesgo para la depresión en pacientes con epilepsia: un metanálisis. mayo de 2020;106.
12. Fiest K, Patten S, Jetté N. Screening for Depression and Anxiety in Epilepsy. *Neurol Clin*. mayo de 2016;34(2):351-61.
13. Patten S, Amor E. ¿Pueden las drogas causar depresión? Una revisión de la evidencia. *J Neurosci de Psiquiatría*. mayo de 1993; 18(3):92-102. PMID: 8499431; PMCID: PMC1188504. *Journal of Psychiatry the neuroscience*. 1993;18(3):92-102.
14. Zapata-Barco AM, Restrepo-Martinez M, Restrepo D. Depresión en personas con epilepsia. ¿Cuál es la conexión? *Rev Colomb Psiquiatr*. marzo de 2020;49(1).
15. San-Juan D, Rodríguez-Mendez D. La epilepsia como enfermedad que afecta a las redes neuronales: una perspectiva neurofisiológica. S0213-4853(20. *Neurología*. septiembre de 2020;38(2):114-23.
16. Teixeira A. Peri-Ictal and Para-Ictal Psychiatric Phenomena: A Relatively Common Yet Unrecognized Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;55:171-81.
17. González Mingot C, Gil Villar M, Calvo Medel D, Corbalán Sevilla T, Martínez Martínez L, Iñiguez Martinez C, et al. Psicosis epiléptica peri-ictal, una causa de psicosis reversible. *Neurología*. 2013;28(2):81-7.
18. González-Pal, Tudurí-García R, Cabrera-Muñoz A, Drán-Mpra. Inestabilidad de la personalidad o neuroticismo en una muestra de pacientes adultos con epilepsia. *Rev Hosp Psiquiátrico Habana*. agosto de 2019;16(2).
19. Alhashimi R, Thoota S, Ashok T, Palyam V, Azam A, Odeyinka O, et al. Comorbilidad de la epilepsia y la depresión: fisiopatología y tratamiento asociados. *Cureus*. 23 de enero de 2022;14(1).
20. Singh T, Goel R. Depresión asociada a la epilepsia: una actualización sobre el escenario actual, mecanismos sugeridos y oportunidades. *Neurochem Res*. junio de 2021;46(6):1305-21.
21. Britton J, Shih J. Fármacos antiepilépticos y tendencias suicidas. *Medicam Heal Paciente Saf*. 28 de septiembre de 2010;2:181-9.
22. Verhoeven J, Han L, Lever-van Milligen B, Hu M, Révész D, Hoogendoorn A, et al. Antidepressants or running therapy: Comparing effects on mental and physical health in patients with depression and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2023;15(329):19-29.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses

