

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

TEMA:

**“EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO SOBRE EL CONTROL DE LAS
CRISIS EPILÉPTICAS EN LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
DEL HOSPITAL BRITÁNICO Y EL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE LA
FUNDACIÓN FAVALORO EN EL PERIODO 2010 – 2011. BUENOS AIRES –
ARGENTINA”**

AUTOR:

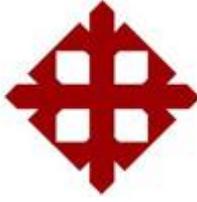
DR. LUIS EDUARDO YÉPEZ GUERRA

DIRECTOR:

DR. JUAN JOSÉ QUINTANA AYALA

GUAYAQUIL – ECUADOR

2013



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por el Dr. Luis Eduardo Yépez Guerra, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Neurología.

Guayaquil, a los 03 días del mes de diciembre año 2013.

DIRECTOR DE LA TESIS

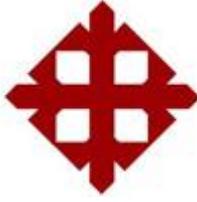
Dr. Juan José Quintana Ayala

DIRECTOR DEL PROGRAMA

Dr. Juan Miguel Quintana Soria

REVISOR

Dr. Xavier Landívar Varas



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD:

YO, LUIS EDUARDO YEPEZ GUERRA

DECLARO QUE:

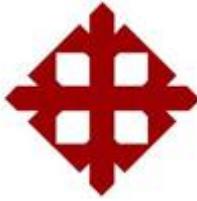
El Trabajo de Tesis “Efecto del tratamiento antidepresivo sobre el control de las crisis epilépticas en los pacientes del Servicio de Neurología del Hospital Británico y el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favalaro en el periodo 2010 – 2011. Buenos Aires – Argentina” previa a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 03 días del mes de diciembre año 2013.

EL AUTOR:

Luis Eduardo Yépez Guerra



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

AUTORIZACION:

YO, LUIS EDUARDO YEPEZ GUERRA

Autorizo a la Universidad católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Tesis de Especialización titulado: “Efecto del tratamiento antidepressivo sobre el control de las crisis epilépticas en los pacientes del Servicio de Neurología del Hospital Británico y el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favalaro en el periodo 2010 – 2011. Buenos Aires – Argentina”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi total autoría.

Guayaquil, a los 03 días del mes de diciembre año 2013.

EL AUTOR:

Luis Eduardo Yépez Guerra

DEDICATORIA

Sin dudas quiero dedicar este trabajo a mi familia, a mi esposa quien estuvo presente desde el inicio y que con su apoyo se constituyó en un pilar fundamental que me permitió realizar esta investigación.

A mi hija por supuesto.

A mis padres y hermanos que me brindaron el soporte necesario durante toda mi carrera que hoy llega a un nuevo logro.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores Luis Jairala y Juan Quintana quienes con sus enseñanzas y experiencias me dieron las herramientas necesarias para llevar a cabo este nuevo paso en mi carrera.

Un agradecimiento especial a Alfredo Thomson quien me enseñó a dar con generosidad y recibir con humildad.

A mis grandes amigos Juan José Quintana e Isaac Yépez quienes me ayudaron en gran medida a tomar decisiones correctas en el momento preciso.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
TABLA DE CONTENIDOS	III
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUCCION	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo General	11
3.2 Objetivos Específicos	11
4. MARCO TEORICO	12
4.1 Marco Referencial	12
4.2 Marco Teórico	14
5. FORMULACION DE HIPOTESIS	51
6. METODO	52
6.1 Justificación de la elección del método	52
6.2 Diseño de la investigación	52
6.2.1 Muestra/Selección de pacientes	52
6.2.2 Técnica de recolección de datos	53
6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos	54

7. PRESENTACION DE RESULTADOS	55
8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	68
9. CONCLUSIONES	70
10. VALORACION CRITICA DE LA INVESTIGACION	71
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	72
INDICE DE CUADROS	96
INDICE DE GRAFICOS	97
INDICE DE TABLAS	98
ANEXOS	99

RESUMEN

Se realiza un estudio sobre el efecto del tratamiento antidepresivo sobre el control de las crisis epilépticas, con el propósito de evidenciar el tratamiento antidepresivo sobre los trastornos del ánimo y sobre las crisis en pacientes epilépticos crónicos, para lo cual se han indicado las características clínicas relacionadas a la depresión – epilepsia. La investigación se realizó en el servicio de Neurología del Hospital Británico y el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro en el periodo 2010 – 2011. Buenos Aires – Argentina con 154 pacientes epilépticos, de los cuales se tomó una muestra de 32 pacientes que presentaron depresión la cual se midió con el instrumento NDDI-E, tomando como referencia para el diagnóstico un valor mayor a 16 puntos en la escala de medición. Se registró una prevalencia del 22,3% de depresión en epilepsia. No se encontraron diferencias significativas para edad y sexo. Las crisis epilépticas disminuyeron en el 75% de los pacientes a los 3 meses de tratamiento, al igual que los valores en escala de depresión. Se concluye que debido a la estrecha relación entre epilepsia y depresión los fármacos antidepresivos reducen considerablemente las crisis epilépticas.

Palabras Clave: Epilepsia, Crisis Epilépticas, Depresión, Fármacos Antidepresivos.

ABSTRACT

A study about the effect of antidepressant treatment on the control of seizures, in order to demonstrate the antidepressant treatment over mood disorders and seizures in chronic epilepsy patients, for which indicated the clinical features related to depression - epilepsy. The research was conducted in the Neurology Department at the British Hospital and the Institute of Neurosciences Favaloro Foundation in the period 2010 to 2011. Buenos Aires - Argentina with 154 epileptic patients, of which a sample of 32 patients who had depression which was measured with the instrument NDDI-E, with reference to diagnose a value greater than 16 points in the measurement range. There was a 22.3% prevalence of depression in epilepsy. No significant differences were found for age and sex. Seizures decreased by 75% of patients at 3 months of treatment, like the depression scale values. We conclude that because of the close relationship between epilepsy and depression, antidepressant drugs reduces significantly seizures.

Keywords: Epilepsy, Seizures, Depression, Antidepressant Treatment.

1. INTRODUCCIÓN

Históricamente se ha conocido a la epilepsia como una alteración neuronal caracterizada predominantemente por la interrupción recurrente de las funciones normales del cerebro. Esta definición requería de dos o más crisis epilépticas (14). En el año 2005 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) y el Bureau Internacional Contra la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés) propusieron nuevas denominaciones para esta enfermedad y continúan vigentes hasta hoy, por tal motivo, actualmente se denomina Epilepsia a un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales ocasionadas por esta condición. Esta nueva definición hace referencia a que el diagnóstico de epilepsia se puede realizar con solo una crisis epiléptica. Una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a actividad neuronal anormal en el cerebro (1).

Si comparamos a la población general con un grupo de pacientes con epilepsia observamos que el último grupo presenta mayor comorbilidad de trastornos psiquiátricos como desordenes del ánimo, ansiedad, riesgo suicida, trastornos de personalidad, déficit de atención con hiperactividad y psicosis (2).

La frecuencia con la que se presentan síntomas depresivos en pacientes con epilepsia es mucho mayor que en la población general y esto se observa especialmente cuando las crisis son originadas en los lóbulos frontal y/o temporal. Existe una relación bidireccional entre epilepsia y depresión, debido a que los pacientes epilépticos con un trastorno depresivo comórbido presentan una frecuencia mayor de crisis epilépticas (3).

Otro punto importante es que los pacientes con epilepsia que además padecen algún trastorno afectivo presentan un riesgo suicida mayor, si los comparamos con la población general. En Canadá se realizó un estudio en el que se concluyó que personas con epilepsia crónica tienen incrementado del riesgo de presentar ideación suicida aproximadamente dos veces mayor (IC25%: 17,4-32,5), en comparación con la población general (IC13,3%: 12,8-13,8) (4).

Estos son algunos de los puntos que denotan la importancia de diagnosticar oportunamente y tratar el trastorno depresivo mayor en pacientes con epilepsia de forma adecuada, para evitar un incremento en la discapacidad y mortalidad (5).

Con frecuencia, los síntomas de los trastornos del ánimo en pacientes con epilepsia no son identificados en la consulta, y los motivos son muy variados: temor a mayor discriminación; los síntomas afectivos en los pacientes con epilepsia son atípicos, con manifestaciones clínicas diferentes a los observados en pacientes deprimidos sin epilepsia. Por último, algunos médicos clínicos no hacen una búsqueda adecuada de los síntomas depresivos en estos pacientes, quizás por falta de entrenamiento o al determinar la presencia de estos, los consideran reacciones emocionales normales de una enfermedad crónica.

A través de esta investigación se han establecido, basándose en evidencia científica, el beneficio del uso de fármacos antidepresivos en las crisis epilépticas, tomando en consideración la disminución de estas según la mejoría del estado de depresión, así mismo se establece prioridad en el uso del cuestionario NDDI-E como instrumento fiable para medir la depresión en pacientes epilépticos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una patología que suele tener una alta relación con diversas enfermedades psiquiátricas, tales como depresión, ansiedad, riesgo suicida, trastornos de la personalidad y conversivos.

La depresión, se caracteriza por una tristeza mantenida, apatía, pérdida de interés y satisfacción en casi todas las actividades, por un período mínimo de dos semanas. Con síntomas tales como alteración del sueño, del apetito, alteraciones en la actividad psicomotora, fatiga, sentimiento de culpa, alteración en la memoria y/o en la toma de decisiones e incluso ideación suicida. La prevalencia de depresión en la población de pacientes con epilepsia, según la literatura, puede llegar a ser tan alta como uno de cada tres pacientes, especialmente en aquellos con mayor frecuencia de crisis (6).

También se menciona una prevalencia diferente según la focalización que tengan las crisis epilépticas, es así como se informa una prevalencia de un 23% en epilepsia global, 20% en epilepsia de lóbulo temporal, además de observarse una prevalencia de un 62% en epilepsia resistente.

Es importante tener presente los factores de riesgo que tienen los pacientes con epilepsia para llegar a desencadenar un episodio depresivo. Destacando los siguientes: tipo de crisis, lateralización del foco, edad de inicio, etiología de la epilepsia, frecuencia de crisis. Entre los factores psicosociales, se encuentra el afrontamiento de la epilepsia, la percepción de estigma, discriminación y acontecimientos vitales estresantes. Dentro de su terapia farmacológica, tenemos mayor riesgo en pacientes con polifarmacia en relación a los manejados con monoterapia, así como la especificidad del fármaco antiepiléptico elegido para el tipo de crisis y la aparición de efectos secundarios y tóxicos del mismo.

La Liga Contra la Epilepsia de Estados Unidos menciona como factores de riesgo el ser mujer, nivel socioeconómico bajo, mal control de sus crisis y el estrés. Debemos además tener presente que según los estudios revisados, existen antidepressivos que disminuyen el umbral convulsivo, los cuales no deberían emplearse en pacientes con epilepsia, tales como antidepressivos tricíclicos, bupropión, amoxapina,

maprotilina y entre los de menor riesgo convulsivo se mencionan, la trazodona, el citalopram, la fluoxetina, fluvoxamina y moclobemida.

Al llevar a cabo la evaluación de varios estudios y revisiones, se encontró como elemento en común, la ineficiente capacidad que existe al realizar diagnóstico de la patología depresiva en los pacientes epilépticos, que incluso puede llegar a un 47%. Es importante mencionar que el período interictal puede favorecer esta situación ya que es en este momento donde se pueden encontrar alteración de la memoria y del carácter que nos pueden llevar en primera instancia al error y también a subvalorar síntomas depresivos y no lograr el correcto diagnóstico de un cuadro depresivo. Lamentablemente no otorgarles a estos pacientes una terapia adecuada conlleva a un incremento de su discapacidad psicosocial, con un mayor deterioro de su calidad de vida. En cambio, el diagnóstico y tratamiento oportunos podrían mejorar de forma considerables los síntomas depresivos así como optimizar el control sobre sus crisis epilépticas.

Según estudios realizados por el Dr. Kanner Director de Neurofisiología Clínica y Epilepsia de Rush University Medical Center, la depresión es el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente de la epilepsia, pero su diagnóstico y tratamiento adecuado continúa siendo infrecuente en un alto porcentaje de pacientes. La identificación temprana de depresión y el tratamiento indicado son de fundamental importancia en los pacientes con epilepsia ya que su persistencia constituye un riesgo de mala calidad de vida, riesgo de suicidio elevado, mayor empleo de servicios de salud y elevados costos médicos no relacionados con el tratamiento psiquiátrico.

El Dr. Seethalakshmi plantea que el manejo de la depresión en pacientes epilépticos podría ser más efectivo si se comprendiera mejor su relación con el ictus y que hay un grupo de medicamentos antidepresivos que pueden ser utilizados con seguridad en pacientes epilépticos.

Partiendo desde estas premisas se plantea el estudio del efecto del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión y epilepsia crónica tratando de dar mayor valor a la patología depresiva, detectándola en forma dirigida y tratándola farmacológicamente, con el medicamento menos nocivo para su epilepsia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Evidenciar el efecto del tratamiento antidepresivo sobre los trastornos del ánimo y sobre las crisis en pacientes epilépticos crónicos.

3.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la incidencia de depresión en pacientes que sufren epilepsia crónica.
2. Verificar la disminución de las crisis epilépticas después de usar el tratamiento antidepresivo
3. Determinar la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia crónica de acuerdo al sexo.
4. Comparar la prevalencia de depresión en pacientes epilépticos crónicos con relación a diferentes grupos etarios.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Marco Referencial

Resulta interesante conocer que la referencia médica más antigua que se conoce con respecto a la epilepsia consiste en un par de tablas llamadas “*Sakkiku*” encontradas en oriente medio y escritas hace más de 3500 años (9). La relación existente entre los trastornos del estado de ánimo y epilepsia ha sido descrita desde la antigüedad, en la Colección Hipocrática “*Hippocratic Corpus*” redactada 400-500 A.C. aquí se encuentra la que quizás es la primera referencia a la mutua influencia entre ambas enfermedades (6).

En el año 2004 se realizó un estudio en Cuba que tuvo como objetivo estudiar un grupo de variables multietiológicas que se encontraron presentes en pacientes con epilepsia y que podrían ser causas de alteraciones en el estado de ánimo, como antecedentes familiares de depresión y de epilepsia; antecedentes de lesión cerebral; tiempo de evolución de las crisis (>15 años); frecuencia elevada de crisis (>1/mes); tipo de epilepsia; más de un tipo de crisis; uso de más de un fármaco antiepiléptico (FAE) y presencia de cefalea (7).

Se estudiaron 100 pacientes que asistieron a consulta entre enero del 2002 y diciembre del 2003 con diagnóstico de epilepsia, a los que se les aplicó el inventario de Beck para depresión. Se formaron 8 variables estudiadas y que fueron divididas en dos subgrupos (positivos y negativos) y en cada uno los que completaban o no criterios de depresión (7).

Con frecuencia elevada de crisis (mayor a 1/mes) se identificó un 38 (por ciento) de los pacientes de los cuales el 50 (por ciento) padecían síntomas de depresión, concomitantemente; mientras que de los pacientes con frecuencia menor a 1/mes solo un 22,68 (por ciento) tenía este trastorno del ánimo, el 34 (por ciento) los enfermos con epilepsia refería además cefalea, de estos tenían depresión el 47 (por ciento), y en aquellos pacientes que negaban cefalea, la depresión se presentaba en el 21,21 (por ciento) (7).

En Colombia se presentó en el año 2007, un estudio que tuvo como propósito determinar la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia que consultaron dos centros hospitalarios de nivel tres en abril de 2004 (Hospital Departamental Psiquiátrico Universitario del Valle y la Liga Contra la Epilepsia, capítulo Cali); otro de los objetivos de este trabajo fue establecer la prevalencia de trastornos del estado de ánimo registrada en los pacientes con epilepsia, en el año 2003 (8).

La muestra de este estudio se recolectó desde el mes de abril del 2004 y fue de 100 pacientes con diagnóstico previo de epilepsia, mayores de 18 años de edad a los cuales se les aplicó las escalas de depresión de Beck y Hamilton. Luego del análisis de los resultados se logró detectar una prevalencia de depresión del 26.7% para el HPUV y 24.5% para la LCE. En este estudio, el 59% de los pacientes completaban criterios de depresión mayor. Así mismo se logró detectar una asociación entre la frecuencia de crisis convulsivas y de los trastornos del estado de ánimo. ($\chi^2 = 6.46$, $p = 0,003$, < 0.05).

Esta investigación tuvo las siguientes conclusiones: Los síntomas depresivos son frecuentes en pacientes con epilepsia, la inadecuada detección de esta enfermedad implica tardanza en el diagnóstico y tratamiento. La falta de control de las crisis epilépticas podría predecir depresión en pacientes con epilepsia (8).

En el Ecuador, existen pocos estudios estadísticos relacionados con epilepsia, a nivel local se estima que la incidencia de epilepsia es de 120 a 172 por 100.000 habitantes, que es dos a tres veces más alta que la reportada en países desarrollados (13).

Cabe recalcar que gran parte de los estudios presentados anteriormente fueron realizados antes del año 2005 cuando la definición de epilepsia requería de al menos 2 crisis convulsivas.

4.2 Marco Teórico

Definición de Epilepsia

“Epilepsia es un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición duradera de generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición”. La definición de epilepsia requiere de la aparición de por lo menos una crisis. “Crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a la actividad anormal excesiva o sincrónica neuronal” (1).

Las manifestaciones clínicas de la epilepsia son muy variables dependiendo del área cortical o subcortical involucrada. Las crisis epilépticas se caracterizan por ser en su gran mayoría autolimitadas, su duración usualmente oscila entre uno a dos minutos y pueden continuarse de un periodo variable de depresión en la actividad eléctrica cerebral que se manifiesta por déficits neurológicos localizados (parestias o disestesias, pérdida de fuerza en las extremidades, hemiparesia transitoria o parálisis de Todd, alteraciones sensitivas, etc.) o difusos (somnolencia, fatiga, agitación, delirio, cefalea, etc.) (9).

Las crisis epilépticas también pueden presentarse como consecuencia de una respuesta cerebral a un estrés transitorio como un traumatismo cráneo-encefálico, fiebre, desequilibrios metabólicos, exposición a sustancias tóxicas, abuso de alcohol y/o drogas, síndrome de abstinencia, uso de medicación proconvulsivante y lesiones permanentes cerebrales (10).

Como fue mencionado anteriormente, las manifestaciones clínicas de los desórdenes depresivos son atípicas en los pacientes con epilepsia, existen síntomas afectivos entre los cuales se destacan irritabilidad combinada con estado de ánimo eufórico, síntomas de ansiedad y miedo, también pueden encontrarse dolor inespecífico e insomnio (24). Actualmente este tipo de depresión se denomina “trastorno disfórico interictal” otros síntomas atípicos que se presentan en estos pacientes son fatiga y cambios en los patrones de apetito.

Prevalencia

La epilepsia es un complejo trastorno neurológico que afecta a una proporción importante de la población, es difícil calcular la prevalencia global exacta de esta enfermedad debido a que sus múltiples manifestaciones clínicas la convierten en un verdadero desafío diagnóstico y por lo tanto se encuentra subdiagnosticada a nivel general (11).

De forma imprecisa se calcula que la prevalencia de esta enfermedad sería aproximadamente del dos por ciento de la población mundial, esta cifra fue publicada por el CDC (Centro de Control de Enfermedades por sus siglas en inglés) en el año 1994 (18).

En un estudio retrospectivo realizado en Rochester determinó que la incidencia global estimada para todos los grupos etarios es de 1.3% anual. Sin embargo, estudios poblacionales estiman entre 8 y 10% de riesgo de presentar una crisis a lo largo de toda su vida para cualquier persona (11). Este estudio fue presentado un año antes que la estadística descrita por el CDC.

Otro estudio sobre la población de la mayor parte de los países de Europa concluye que la prevalencia de epilepsia en niños es de 4.5-5/1000. En la población adulta (de 20 a 64 años) es de 6/1000 habitantes y en adultos mayores de 65 años la prevalencia es de 7/1000 habitantes (12).

En España, los estudios epidemiológicos de epilepsia en adultos no son abundantes, aunque existen numerosos estudios en la población infantil. La prevalencia de epilepsia en la población española se cifra en 5-10/1.000 habitantes, y la incidencia en 50/100.000 personas-año (15), compatible con las tasas identificadas en varios países europeos donde la incidencia es (47,4/100.000) habitantes (16).

En Estados Unidos de Norteamérica se estima que la epilepsia afecta a 2.5 millones de personas y anualmente estos pacientes representan más de quince millones de dólares en costos directos (médicos) e indirectos (disminución o pérdida de ingresos y productividad). En este mismo país, se diagnostican aproximadamente 200,000 nuevos casos de epilepsia anualmente. Los niños menores de 2 años de edad y adultos con edades superiores a 65 años tienen mayores posibilidades de ser afectados por esta enfermedad. De igual manera, el estrato socioeconómico de los pacientes en este estudio

tiene una relación importante, los pacientes que viven en áreas urbanas de los Estados Unidos y los miembros de algunas minorías tienen un riesgo más alto de padecer epilepsia (17).

La dificultad en reconocer las crisis epilépticas y el retraso en administrar la medicación específica, que puede deberse a la falta de atención médica especializada, incrementan el riesgo de la persona de presentar crisis posteriormente, daño cerebral, discapacidades e incluso de morir por lesiones sufridas durante una convulsión o por presentar estado de mal epiléptico (17).

La epilepsia es una enfermedad reconocida, pero muy poco comprendida por el público general, incluso por personas que conocen a alguien que la padece. La falta de comprensión de la epilepsia es la causa principal del estigma social al que son sometidos las personas que la sufren (17).

La incidencia anual de crisis epilépticas en los países en vías de desarrollo en la segunda década de la vida se estima en 190/100.000 habitantes, aproximadamente cuatro y hasta ocho veces superior a la incidencia presente en los países desarrollados (16).

Se considera a la depresión como uno de los trastornos afectivos más frecuentes en la población general y contempla la afectación de las esferas de su relación intrapersonal e interpersonal (19).

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuentemente asociado a pacientes que sufren de epilepsia (20). Existen varios estudios que demuestran la alta frecuencia de la relación entre estas dos enfermedades (21-23,26) y que determinan una amplia variabilidad estadística entre cada uno de los estudios con respecto a la presencia de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia la cual se encuentra desde el 26% hasta el 63% (22,23).

La causa principal de la baja detección de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia continúa siendo que los pacientes y sus familiares no aportan con información valiosa para detectarla al momento de la consulta y en parte también debido a la falta de interés de los médicos por detectar estos síntomas en dichos pacientes y frecuentemente los médicos suponen que la evaluación y tratamiento de los síntomas depresivos que se presentan en pacientes con epilepsia son responsabilidad de los psiquiatras (24). De

hecho, en un estudio realizado a médicos neurólogos en los Estados Unidos se logró determinar que el 80% no estudiaban de manera adecuada la posible presencia de depresión en estos pacientes (25).

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR clasifica a los trastornos depresivos en cuatro:

- Trastorno Depresivo Mayor,
- Trastorno Distímico,
- Depresión Menor y
- Trastorno Depresivo No Especificado.

El trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico comparten características clínicas comunes como anhedonia, sentimiento de culpa, dificultad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte, pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnias, agitación o enlentecimiento psicomotor y fatiga (27). Las diferencias existentes entre estos dos trastornos se basan principalmente en la gravedad, persistencia y cronicidad de los síntomas.

El diagnóstico de trastorno depresivo mayor se realiza en pacientes con episodios depresivos con características específicas: recurrencia, duración del cuadro de al menos dos semanas y los síntomas de depresión señalados anteriormente (24). Por lo tanto en el trastorno distímico los síntomas se presentan con menor intensidad pero con mayor duración (27). de tal manera que los síntomas están presentes por un período no menor a dos años.

Los trastornos bipolares también pueden estar presentes en pacientes con epilepsia. Los trastornos bipolares se clasifican en dos tipos de acuerdo con la frecuencia de los episodios maníacos (tipo I) o hipomaníacos (tipo II) además de los episodios depresivos mayores (27).

Los episodios depresivos que se observan en pacientes con epilepsia se clasifican en: periictales (preceden, durante o siguen a la actividad ictal), o interictales (su presentación es independiente de las crisis) según su relación temporal con la frecuencia de las crisis (24).

Etiología

Existen varios factores etiológicos que justifican el desarrollo de epilepsia, y en ella participan variables genéticas, metabólicas, tóxicas y adquiridas (28). Hay tres mecanismos genéticos potenciales que pueden contribuir a la aparición de las crisis epilépticas:

- Susceptibilidad individual para dar origen a crisis epilépticas en respuesta a una alteración cerebral transitoria o crónica.
- Algunas condiciones que originan crisis epilépticas se transmiten genéticamente por ejemplo esclerosis tuberosa, fenilcetonuria.
- Las llamadas epilepsias primarias se originan por un error en la codificación genética de la excitabilidad cerebral y/o de su sincronización

Otro factor etiológico de epilepsia son las lesiones neurológicas, las cuales dependiendo de su extensión o localización se pueden manifestar con crisis de inicio generalizado o parcial si la lesión se encuentra localizada en un área cerebral específica (28).

Los sustratos anatomopatológicos que se presentan con mayor frecuencia son malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis mesial temporal con compromiso del hipocampo, tumores, lesión cerebral postraumática, enfermedad cerebro-vascular, infecciones y estados tóxico-metabólicos (28).

El agente causal más frecuentemente relacionado con epilepsia en países desarrollados es sin dudas la enfermedad cerebro-vascular (11,29), otras causas comunes son las neoplasias, malformaciones congénitas, traumas y enfermedades neurodegenerativas; mientras que en los países en vías de desarrollo existe un gran porcentaje de causas desconocidas de epilepsia mayor al 70% según estudios de incidencia (30) y lo llamativo de estos países es la presencia de neurocisticercosis, una infección del sistema nervioso central producida por la ingesta de huevos de taenia solium en alimentos contaminados, suele ser una causa frecuente, en el Ecuador, se presentó un estudio en el que se logró determinar que el 8% de los pacientes con epilepsia tenían como etiología neurocisticercosis (31).

Fisiopatología

El desequilibrio entre las actividades excitadoras e inhibitorias del sistema nervioso central es considerado como la causa probable de las crisis epilépticas (28). Existen un gran número de factores moduladores de la excitabilidad neuronal, por tal motivo las crisis epilépticas pueden tener diferentes mecanismos fisiopatológicos (32). La localización del área comprometida también juega un factor importante en la aparición de los síntomas de forma que cuando se afecta el área occipital adyacente a la cisura calcarina las manifestaciones serán visuales principalmente (28), de igual manera si área afectada se localiza en otras zonas del cerebro podrían producir síntomas motores, sensitivos, automatismos, etc. Cuando se afectan áreas profundas como en hipotálamo, diencéfalo o el tronco cerebral, las crisis presentan una tendencia a iniciarse de manera generalizada.

Un segundo paso en el estudio fisiopatológico de las crisis epilépticas es el análisis de la recurrencia de las crisis, estas se encuentran determinadas principalmente por un fallo en algunos neurotransmisores principalmente aquellos con características inhibitorias y exitatorias como el ácido gama amino butírico y el glutamato respectivamente (28). Los canales dependientes de voltaje, también se encuentran implicados en la cronicidad y recurrencia de crisis, los principales son: canales de sodio, potasio y calcio los mismos que intervienen en el control del gradiente transmembrana de las células nerviosas (33-35).

Otros factores involucrados en la recurrencia de las crisis son los mecanismos que le permiten una descarga epileptiforme interictal transformarse en una crisis, cuando estos factores permanecen alterados de forma permanente, los pacientes presentan una predisposición a tener crisis, estos mecanismos son:

- Alteraciones funcionales de los receptores del GABA. El Ácido Gamma Amino Butírico es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central y tiene dos subunidades A y B las cuales tienen como función impedir la propagación de la descarga epileptiforme (28,33,36).
- Defectos en la función inhibitoria de los receptores de la subunidad A del GABA. El receptor GABA-A se encuentra en los canales del cloro, la inhibición defectuosa a los receptores GABA-A impide una adecuada unión

de diferentes fármacos antiepilépticos por ejemplo: benzodiazepinas, fenobarbital, topiramato, etc. Estos medicamentos afectan la frecuencia y duración de la apertura de los canales de cloro (28,36).

- La subunidad B del GABA se encuentra en los canales iónicos de potasio por tal motivo un malfuncionamiento de este receptor produce una modificación del umbral convulsivo (28,37).

- Mal funcionamiento de los receptores NMDA. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central. La liberación no controlada de glutamato produce una descarga epiléptica interictal. Las neuronas piramidales del hipocampo son las células que se afectan principalmente por este mecanismo (28,38).

- La activación por redes colaterales excitadoras o también llamada hipersincronización es otro mecanismo que puede predisponer a un grupo de neuronas a producir descargas epilépticas interictales. Esto se ha podido observar mediante estudios realizados a pacientes con epilepsias de difícil control, en los cuales se ha demostrado un aumento de la excitabilidad neuronal en el sistema límbico, especialmente en el hipocampo. Debido a esta activación de redes colaterales se explican las lesiones características como las que se observan frecuentemente en la esclerosis hipocámpal; entre las cuales se encuentran prolongaciones axones de las células granulares proyectadas hacia las neuronas del área CA3 en el hipocampo (28,38).

Hasta hace poco tiempo se consideraba que las crisis generalizadas tenían una fisiopatología diferente y actualmente se conoce que muchas de estas crisis tienen un inicio focal con propagación rápida. En el caso de las epilepsias con características genéticas establecidas la fisiopatología es diferente. En esta categoría de crisis intervienen principalmente las células de los núcleos que se encuentran entre el tronco cerebral y las del neocórtex (32).

Existen un número importante de epilepsias que tienen características genéticas y cada una de ellas presentan manifestaciones clínicas diferentes como en el caso de la epilepsia de ausencias en la cual la alteración se encuentra en la codificación de gen presente en los canales de calcio por tal motivo los antiepilépticos que actúan en la

prevención de las crisis generalizadas tipo "pequeño mal", como el valproato y la ethosuximida, bloquean estos canales de calcio tipo T. Sin embargo otros antiepilépticos que alteran los niveles de ácido gamma amino butírico, como la Tiagabina y la Gabapentina (aumentando la acción inhibitoria del GABA-A) producen un aumento en la frecuencia, número y duración de las crisis de "pequeño mal". Este aumento de la señal inhibitoria del GABA se puede encontrar en otros antiepilépticos como la Carbamazepina y la Oxcarbazepina. Se cree que todos estos antiepilépticos producen una hipersincronización de los circuitos tálamo-corticales mediada por una hiperactivación de los canales de calcio tipo T.

Clasificación

Resulta interesante conocer la historia de la clasificación del estado de mal epiléptico ya que esta ha seguido muy de cerca a la clasificación de los tipos de crisis epilépticas.

El término "état de mal" fue acuñado por Trousseau y Calmeil en 1864 cuando escuchaban los relatos de los familiares de pacientes que habían sufrido crisis epilépticas de duración inusual en el hospital de la Salpêtrière, y se lo utilizó a partir de 1868 en todos los hospitales de París para definir las características de los estatus convulsivos (39), posteriormente, en 1876, Bourneville hace pública mundialmente esta definición en seminarios sobre epilepsia y desde entonces es utilizado para referirse a lo que hoy es conocido como estado epiléptico tónico – clónico (40).

Fue en las primeras décadas del siglo XX cuando se incluyeron en esta clasificación otras formas como el Mioclónico y el Estado Epiléptico No Convulsivo (SENC por sus siglas en inglés) en la categoría de estados epilépticos (39,40).

Durante el Décimo Coloquio de Epilepsias q se realizó en Marsella en el año 1962, se propuso la primera clasificación del Estados Epilépticos, junto con la primera definición moderna de Epilepsias, El Dr. Henri Gastaut fue el principal proponente y planteó la existencia de un estatus equivalente para cada tipo de crisis epiléptica.

Ocho años más tarde, en 1970, se publica finalmente la clasificación de estado de mal epiléptico como un suplemento de la clasificación de las crisis epilépticas; en esta clasificación se puso en evidencia la necesidad de dividir las en tres tipos de estatus:

parcial (Jacksoniano - Kojevnikov), generalizado (estatus de ausencias o estatus tónico-clónico) y unilateral (hemiclónico).

En Santa Mónica EEUU se realizó el Segundo Simposio Internacional de Epilepsia denominado “Conferencia de Santa Mónica”, durante la misma se modificó la clasificación del “estatus epiléptico” (Tabla 1). Desde este evento realizado en 1977, se han reportado más de 100 casos de SENC y Estatus parciales.

Existe además otra clasificación para los estados epilépticos que toma en consideración los hallazgos electroencefalográficos. Esta clasificación fue propuesta por Treiman y se la denomina “status epilepticus sutil”, sus características son descargas electrográficas constantes con mínimas manifestaciones motoras, este cuadro se observa frecuentemente en anoxia cerebral o paro cardiorrespiratorio.

En 1981 la Liga Internacional Contra la Epilepsia ILAE presenta una nueva clasificación de Status Epilepticus, en la que aparece nuevamente como un apéndice; donde además de parcial o generalizado, se menciona el término de epilepsia parcial continua (40).

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO EPILÉPTICO DE LA CONFERENCIA DE SANTA MÓNICA, 1979.

Estado convulsivo
Tónico – clónico
Mioclónico
Tónico
Clónico
Estado no convulsivo
De ausencias
Parcial complejo•
Parcial continuo ••
• La presentación clínica es un estado “crepuscular” prolongado
•• Epilepsia partialis continua, la conciencia esta preservada

Fuente: (Nariño, 2011) http://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_2-10.pdf

En estas propuestas, la semiología de las crisis y los hallazgos electroencefalográficos se utilizan como único criterio para clasificación.

En el año 1989, la ILAE presenta una actualización de su clasificación anterior para las epilepsias y síndromes epilépticos. En esta nueva clasificación se propone una división en 4 grandes grupos: 1. Síndromes epilépticos focales, 2. Síndromes epilépticos generalizados, 3. Síndromes indeterminados y 4. Síndromes especiales, en este apartado se incluyen los estados epilépticos (39,40). La estructura de esta clasificación está basada en dos criterios principales: el etiológico y el topográfico (41).

El comité de trabajo de la ILAE presenta una revisión de la clasificación anterior en el año 2001, este comité de la ILAE dedicado exclusivamente a la clasificación y terminología propuso un sistema de diagnóstico basado fundamentalmente en el desarrollo de nuevos y más detallados elementos de clasificación para fines específicos. Esta propuesta reduce de manera significativa la importancia de los estados epilépticos (Tabla 2).

TABLA 2.

**PROPUESTA DE LA COMISIÓN SOBRE CLASIFICACIÓN Y
TERMINOLOGÍA DE LA ILAE 2001**

Estado de mal epiléptico generalizado
• Estado epiléptico tónico-clónico generalizado
• Estado epiléptico clónico
• Estado epiléptico de ausencias
• Estado epiléptico tónico
• Estado epiléptico mioclónico
Estado de mal epiléptico focal
• Epilepsia parialis continua de Kojevnikov
• Aura continua
• Estado epiléptico límbico (Status sicomotor)
• Estado hemiconvulsivo con hemiparesia

Fuente: (Nariño, 2011) http://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_2-10.pdf

Posteriormente en 2005 y bajo la premisa “sacar la epilepsia de las sombras” se plantea un nuevo esquema de clasificación de los estados epilépticos basándose principalmente en la semiología: “Clasificación semiológica del estado epiléptico”. Este nuevo esfuerzo de la ILAE se basa en la opinión y observación de especialistas expertos y se trata de una adaptación de la clasificación semiológica de crisis, sugerida por el Dr. Henri Gastaut a mediados del siglo XX (40-42), tomando como base su clasificación del tipo de crisis (Tablas 3 y 4).

En 2006, se forma un nuevo comité liderado por el Dr. Jerome Engel (43), dicho grupo de expertos publicó el reporte de clasificación de ILAE (grupo CORE) que tenía como principal objetivo la revisión y ampliación de la clasificación de 2001, este comité concluye una mayor aproximación descriptiva con respecto de la localización topográfica y etiológica de las crisis epilépticas (41,43). (Tabla 4).

TABLA 3.

CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA DEL “STATUS EPILEPTICUS” SEGÚN TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS

Estatus de Aura
Estatus de aura Somato-sensorial
Estatus de aura Visual
Estatus de aura auditiva
Estatus de aura olfatoria
Estatus de aura gustatoria
Estatus de aura psíquica
Estatus de aura autonómica
Estatus de aura abdominal
Estatus Autonómico
Estatus Discognitivo
Estatus dialéptico
Estatus de delirio

Estatus afásico
Estatus Motor
Estatus motor simple
Estatus Tónico
Estatus de Espasmos epilépticos
Estatus Versivo
Estatus mioclónico
Estatus Clónico
Estatus Tónico-Clónico
Estatus motor complejo
Estatus automotor
Estatus hipermotor
Estatus gelástico
Estatus especiales
Estatus atónico
Estatus astático
Estatus hipomotora
Estatus akinético
Estatus de mioclonías negativas

Fuente: (Nariño, 2011) http://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_2-10.pdf

TABLA 4.

CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA DEL ESTADO EPILÉPTICO, ILAE

I. Epilepsia Parcial continua (EPC)
a. En el Síndrome de Rasmussen
b. En lesiones focales
c. En trastornos congénitos del metabolismo
II. Status Epilepticus de Área motora suplementaria
III. Aura continua
IV. Status epilepticus focal discognitivo (Psicomotor, Parcial complejo)
a. Mesial temporal

b. Neocortical
V. Status epilepticus tónico-clónico
VI. Status epilepticus de ausencias
a. Status epilepticus de ausencias típicas y atípicas
b. Status epilepticus de ausencias mioclónicas
VII. Status epilepticus mioclónico
VIII. Status epilepticus tónico
IX. Status epilepticus sutil

Fuente: (Nariño, 2011) http://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_Supl1_1_2-10.pdf

En el año 2010 se presentó la última clasificación, en esta se suprime la división planteada en 2006 de las epilepsia en generalizadas y focales por considerarla inapropiada (43). Otro cambio registrado en esta nueva clasificación es que elimina los subtipos etiológicos y los sustituye por los siguientes: epilepsias genéticas, de causa estructural/metabólica y epilepsias de causas desconocidas. Otro cambio propuesto por los expertos es la eliminación de los términos “benigna” “idiopática” entre otros, por considerarse inadecuados en cuanto a su definición, y proponen una definición de las crisis más descriptiva que topográfica, por lo que también sugieren eliminar términos como “focal” o “generalizado”. Esto ha planteado muchas interrogantes en cuanto a la practicidad de esta nueva clasificación (41).

Tratamiento

En la actualidad es tema de discusión “cuando” iniciar el tratamiento antiepiléptico y si es necesario que el paciente presente una o dos crisis para poder instaurar la debida terapia; pero en términos generales es la opinión de los expertos que se debe iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos con la primera crisis (1,43) y si existen factores de riesgo como predisposición para presentar futuras crisis epilépticas (1,9,43).

Se consideran diferentes factores riesgo para la recurrencia crisis tras la aparición del primer evento considerado crisis epiléptica (46,47), entre otros, se mencionan los siguientes:

- 1.- A la aparición de más de una crisis en 24 horas.
- 2.- Alteraciones electroencefalográficas con características epileptiformes interictales.
- 3.- Que la causa de las crisis tenga etiología estructural en estudios de neuroimagen.
- 4.- Presencia de signos de focalización neurológica.
- 5.- Que la semiología de las crisis tengan inicio focal.
- 6.- Retraso mental.

Si es el caso, y las crisis tienen etiología estructural/metabólica, el tratamiento debe dirigirse específicamente a tratar la causa desencadenante y administrar medicación antiepiléptica sólo durante la fase aguda y posteriormente retirarla de forma segura (1,42,43).

En 1984 se realizó un estudio con el objetivo de determinar la importancia del tiempo de evolución de la epilepsia como factor pronóstico del control de crisis. Dicho estudio concluyó que el pronóstico de la epilepsia de reciente instauración es excelente y que el pronóstico de la epilepsia de la epilepsia crónica es menos favorable (48).

Está claro que la respuesta a los medicamentos antiepilépticos en epilepsia “de novo” es mejor que en los casos crónicos pero esto no debe considerarse como un signo de mal pronóstico debido a que muchas epilepsias crónicas se pueden controlar de forma excelente con la administración del fármaco específico para el tipo de epilepsia y óptimo para el paciente (49-51).

Una vez que se ha logrado determinar el diagnóstico de epilepsia, la elección del fármaco antiepiléptico debe realizarse considerando diferentes variables relacionadas con el paciente (edad, sexo, embarazo, peso e interacciones); al tipo de crisis; al síndrome epiléptico (1,2,9); a las propiedades del fármaco (mecanismo de acción, eficacia, y seguridad y disponibilidad) (44), y a la capacidad económica del paciente o la cobertura del sistema de salud (45).

El tratamiento de los pacientes con epilepsia debería enfocarse en encontrar un equilibrio entre los beneficios y los probables riesgos producto de la administración de antiepilépticos (52).

Existe un concepto “seizures free” o “libertad de crisis” que conviene analizar detalladamente debido a las implicaciones que contiene, este concepto bien podría enfocarse en un objetivo único, control total de crisis epilépticas, pero no es esta la definición exacta ya que el paciente debe estar libre de crisis y sin la presencia de efectos secundarios debidos a la medicación. Este objetivo se consigue en aproximadamente el 70% de los pacientes al administrar el antiepiléptico adecuado a dosis óptimas.

Fármacos Antiepilépticos

Hasta el inicio de la década de 1990 en que se introduce la segunda generación de antiepilépticos, el manejo de la epilepsia era relativamente sencillo (52), pero con el advenimiento de esta nueva generación, coincidentemente aparece también la era de la medicina basada en la evidencia, la cual advierte que la selección de drogas debería ser guiada por estudios que comparen los beneficios contra el riesgo de aparición de efectos secundarios o tolerancia (53-55). Desafortunadamente los estudios basados en evidencia disponibles para fármacos antiepilépticos tienen limitaciones importantes como la duración de los estudios y la gran variedad de tipos de epilepsia existentes (53-58).

Dentro de las características que califican a un antiepiléptico como ideal se deben tener en consideración los siguientes factores: magnitud de la eficacia para el tipo de crisis y síndrome epiléptico (54), espectro eficacia del fármaco, perfil de efectos adversos (59,60), seguridad, tolerabilidad y efectos secundarios, mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinámica, interacciones con otros fármacos (61-63), titulación sencilla (64), frecuencia de administración, costo y disponibilidad geográfica (65).

En la actualidad se cuenta con un amplio arsenal de más de 30 medicamentos para el manejo de la epilepsia y se encuentran en estudio y pendientes de aprobación para su uso en humanos otros fármacos orales y otras vías de administración que próximamente incrementarán el número de alternativas terapéuticas.

Acetazolamida

Mecanismo de acción

Es un derivado de la sulfonamida que comparte junto con otros derivados la capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica, efecto considerado como mediador de su actividad epiléptica (66,74).

Indicaciones

La acetazolamida está indicada como terapia conjunta para epilepsias focales con o sin generalización secundaria y de inicio generalizado incluidas ausencias y mioclonías (67-70). Además está indicado en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y como terapia intermitente en la epilepsia catamenial (71-73). Otras indicaciones de acetazolamida son glaucoma y edema periférico por insuficiencia cardíaca, hipertensión intracraneal benigna y cistinuria.

Efectos secundarios

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, sed. Neurológicos: cefalea, parestesias, mareo, fatiga, somnolencia. Psiquiátricos: irritabilidad, depresión. Metabólicos: cambios electrolíticos, acidosis metabólica, riesgo de cálculos renales (75).

Interacciones medicamentosas

Los salicilatos y digitálicos pueden incrementar los niveles plasmáticos de acetazolamida. La acetazolamida puede disminuir los niveles séricos de otros antiepilépticos principalmente inductores enzimáticos como la carbamazepina, fenobarbital y primidona (76,77).

Precauciones y contraindicaciones

Se han reportado casos aislados de anemia aplásica, trombocitopenia y agranulocitosis, por tal motivo es conveniente monitorizar a los pacientes con hemogramas seriados.

En los pacientes que presentan compromiso de la función renal se debe administrar dosis menores de acetazolamida. La acetazolamida está contraindicada en pacientes con deterioro de la función hepática (78).

Carbamazepina

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción es el bloqueo de la conductividad los canales de sodio voltaje-dependientes; un segundo mecanismo de acción es la inhibición de los canales de calcio tipo T (79).

Indicaciones

Es el antiepiléptico clásico de primera elección en las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria. No está indicado en las epilepsias primariamente generalizadas por su baja efectividad y porque puede empeorar las crisis ausencias y mioclónicas (80).

Farmacocinética

La absorción de carbamazepina es lenta y variable, alcanza su concentración máxima en el plasma a las 4 a 8 horas posterior a su administración oral en su presentación de liberación inmediata (81). Posee metabolismo hepático y su eliminación es fundamentalmente renal. Su T_{1/2} es de 24 horas y se reduce significativamente cuando es administrado conjuntamente con inductores enzimáticos (81,82).

Interacciones farmacológicas

Los niveles plasmáticos de carbamazepina disminuyen significativamente cuando se administra conjuntamente con inductores enzimáticos. Lamotrigina y ácido valproico pueden acentuar sus efectos secundarios (63,83,84). Además la carbamazepina interfiere en la efectividad de los anticonceptivos orales (63).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes de carbamazepina son: mareo, diplopía, visión borrosa, sedación y cefalea. Debe ser administrada con cuidado en embarazadas (85,86).

Dosis y titulación

Iniciar con 100 mg por la noche y duplicarla cada 4 días hasta alcanzar dosis entre 400 y 1.600 mg/día (87).

Clobazam

Mecanismo de acción

Todas las benzodiazepinas parecen tener el mismo mecanismo de acción, potenciando el efecto inhibitorio del ácido gamma amino butírico al unirse a sus receptores ubicados en los canales de cloro (88).

Indicaciones

Las benzodiazepinas usualmente se encuentran indicadas como terapia adjunta en epilepsias de diferente tipo debido a su amplio espectro de eficacia. También suele indicarse en la epilepsia catamenial y en epilepsias de tipo refractaria (89,90).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de clobazam son algo más leves que en el resto de las benzodiazepinas (clonazepam, nitrazepam); el más frecuente es la somnolencia. Otros efectos secundarios ocasionados por las benzodiazepinas pueden ser ataxia, vértigo, diplopía, visión borrosa, cambios de la personalidad, hiperactividad, depresión, ideas suicidas, irritabilidad y alteraciones de la memoria (91).

Interacciones farmacológicas

Algunos estudios indican que clobazam podría incrementar los niveles plasmáticos de algunos antiepilépticos inductores enzimáticos como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina y también hay evidencia de un posible efecto sinérgico con el ácido valproico. Además puede potenciar el efecto depresor sobre el sistema nervioso central de otros fármacos o tóxicos como neurolepticos o alcohol (92). Todas las benzodiazepinas deben ser administradas con precaución en mujeres en edad fértil y durante el embarazo, aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico, conviene realizar controles serológicos seriados de los mismos (86).

Dosis y titulación

En adultos, clobazam se inicia con dosis de 0.25 mg/kg/día en dosis nocturna hasta 0.5 mg/kg/día y de no obtener una respuesta satisfactoria se debe incrementar gradualmente hasta 1.5 mg/kg/día.

Ethosuximida

Mecanismo de acción

Su único mecanismo de acción se realiza inhibiendo los canales de calcio de bajo umbral (tipo T) en el tálamo (95,96).

Indicaciones

Está indicado en el manejo de la epilepsia de ausencia típica, de igual manera es altamente eficaz en el manejo del status de ausencias pudiendo usarse de forma segura en monoterapia (93,94)

Farmacocinética

La ethosuximida posee farmacocinética linear, característicamente presenta amplio rango de unión a proteínas 10-85%. Posee metabolismo por oxidación hepática y su tiempo de vida media es de aproximadamente 30 horas (97).

Efectos secundarios

A pesar de poseer un excelente control sobre las crisis de ausencia, ethosuximida debe ser administrado con mucho cuidado debido a la gran variedad y severidad de sus efectos secundarios, los más comunes son sed, mareo y somnolencia. Hay reportes de anemia aplásica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal o hepática (98).

Interacciones farmacológicas

El nivel sérico de ethosuximida puede disminuir cuando se administra conjuntamente con antiepilépticos inductores enzimáticos (99), no hay información disponible relacionada al efecto de los antiepilépticos de nueva generación sobre ethosuximida.

Dosis y titulación

En niños se inicia el tratamiento con ethosuximida a dosis de 10-15 mg/kg/día, se puede realizar incrementos semanales o quincenales hasta 20-40 mg/kg/día o hasta obtener respuesta terapéutica. En adultos se inicia el tratamiento con dosis de 250 mg/día e incrementos semanales de 250 mg hasta 750-1500 mg/día, divididos en 2-3 dosis diarias o hasta obtener respuesta terapéutica (100). Advirtiéndole la aparición de efectos secundarios.

Fenitoína

La fenitoína es uno de los antiepilépticos más usados debido a su amplio espectro de acción, difusión, eficacia, disponibilidad, costo y con muy pocas contraindicaciones como las epilepsias de ausencias, crisis mioclónicas y encefalopatías epilépticas.

Mecanismo de acción

Actúa bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje (107). En concentraciones plasmáticas altas, también puede inhibir los canales de calcio en las terminaciones nerviosas (108).

Indicaciones

La fenitoína posee un amplio espectro de acción antiepiléptica entre las cuales están: crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria; crisis tónico-clónicas de inicio generalizado y en el estatus epiléptico convulsivo. Existen varios estudios que aprueban su uso profiláctico posterior a intervenciones neuroquirúrgicas (109,110).

Farmacocinética

La fenitoína posee alta unión a las proteínas del plasma en 85-90% aproximadamente (111). Metabolismo hepático mediado por el citocromo P450 (112), y eliminación por oxidación, hidroxilación y conjugación hepática. Su vida media es de 7-42 horas dependiendo de su concentración plasmática (113).

Efectos secundarios

Los efectos indeseables principales son: ataxia, vértigo, cefalea, hiperplasia gingival, anemia, nistagmus, hirsutismo, disfunción hormonal, hepatitis, vasculitis, coagulopatías, neuropatía periférica, disminución de la libido, teratogenicidad, también se debe tener precaución al administrar de forma endovenosa por la posibilidad de presentar flebitis y necrosis de los tejidos adyacentes . (114-118).

Dosis y titulación

La dosis inicial es de 50-100 mg/día, hasta 200 a 300 mg/día en una o dos dosis (119). Se recomienda llevar control de concentraciones plasmáticas.

Fenobarbital

Mecanismo de acción

El fenobarbital es uno de los antiepilépticos más antiguos que se conoce, actúa por varios mecanismos: Aumento de la actividad inhibitoria del receptor GABA-A. Disminuye la excitabilidad del glutamato. También disminuye la conductancia de los canales de sodio, potasio y calcio (120,121).

Indicaciones

Se encuentra indicado en casi todos los tipos de crisis epilépticas, excepto las ausencias (120). En la actualidad ha sido desplazado debido a sus efectos secundarios, su uso se limita a crisis neonatales o estatus epiléptico (122).

Farmacocinética

Fenobarbital puede administrarse por vía endovenosa intramuscular y oral. La presentación oral se absorbe de forma más lenta cuando se la compara con la intramuscular (123). Atraviesa la barrera placentaria y la barrera del seno materno. Biotransformación hepática (hidroxilación y glucuronización). Su vida media es de 2-6 días (124,125).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son: sedación, trastornos de comportamiento y memoria, déficit cognitivo, disminución de la libido, depresión y somnolencia (126-128).

Interacciones farmacológicas

La primidona y su derivado, el fenobarbital son potentes inductores enzimáticos (CYP2C, CYP3A, UGT), por tal motivo presenta alteraciones significativas de otros antiepilépticos disminuyendo su concentración plasmática, los principalmente afectados son: carbamazepina, clonazepam, lamotrigina, fenitoína, ácido valproico y zonisamida (129). Con el ácido valproico parece haber una relación bidireccional ya que este a su vez puede disminuir los niveles séricos de fenobarbital por utilizar la misma vía metabólica del citocromo P.

Gabapentina

Mecanismo de acción

Aunque varios estudios sugieren que la gabapentina y su predecesor la pregabalina reducen la liberación de varios neurotransmisores (péptido ligado al gen de calcitonina, sustancia P, acetilcolina, glutamato y noradrenalina), su mecanismo de acción aún no está completamente aclarado; se considera que actúa a nivel de la unión a los canales de calcio en la corteza cerebral y en el hipocampo (101). Es uno de los antiepilépticos de menor uso debido a su falta de eficacia sin embargo frecuentemente se lo utiliza en pacientes con afectación de la función hepática.

Indicaciones

Se encuentran varios estudios clase I de eficacia de gabapentina como terapia adjunta en epilepsia focal (102). También se encuentra indicada en la epilepsia focal refractaria (103).

Farmacocinética

La gabapentina presenta escasa unión a proteínas plasmáticas; su excreción se realiza por vía renal; no presenta metabolismo hepático y su vida media es de aproximadamente 5 horas (104).

Interacciones farmacológicas

Hasta la fecha no se han descrito interacciones entre gabapentina y otros antiepilépticos. Tampoco parece haber interacciones con los anticonceptivos orales (105).

Efectos secundarios

Es uno de los antiepilépticos mejor tolerados. Puede presentarse somnolencia, mareo y fatiga. También es frecuente el aumento de peso, y ocasionalmente cefalea que por lo general desaparecen luego de un par de semanas de tratamiento (106).

Dosis y titulación

En adultos, la dosis inicial es 300-400 mg/día en incrementos de 300-400 mg/día cada 3-5 días hasta alcanzar 900-3.600 mg/día según respuesta y tolerancia (101,106).

Lacosamida

Mecanismo de acción

Lacosamida intensifica selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje (131), y recientes estudios sugieren un novedoso mecanismo de acción sobre el receptor de la proteína mediadora de la respuesta de la colapsina CRMP-2 (130, 132).

Indicaciones

Lacosamida ha demostrado ser eficaz en crisis focales con o sin generalización secundaria. Puede ser útil en epilepsias tónico-clónicas generalizadas y aunque se encuentra indicado su uso en estados epilépticos, existe poca información disponible al respecto (133).

Farmacocinética

Lacosamida presenta un bajo rango de unión a proteínas plasmáticas < 15%. Posee metabolismo hepático y eliminación principalmente por la vía renal (134).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios reportados frecuentemente son los gastrointestinales como náusea y vómito, con menor incidencia están mareo, diplopía, cefalea, disfunción cognitiva y somnolencia (133)

Interacciones farmacológicas

El ácido valproico y la Carbamazepina alteran las concentraciones de lacosamida en suero, la administración concomitante de fenitoína o fenobarbital reducen la exposición de lacosamida en 25% (135).

Dosis y titulación

Se debe iniciar el tratamiento con dosis de 50 mg cada 12 horas, después de una semana pueden aumentarse la dosis hasta 100 mg cada 12 horas, y así progresivamente hasta 400 mg/día (136). No existen estudios sobre titulación en la presentación endovenosa disponibles hasta el momento.

Lamotrigina

Existe abundante evidencia sobre el uso de lamotrigina como terapia adjunta (137-139) o monoterapia (140). Es un antiepiléptico de segunda generación con amplio espectro de uso en epilepsias focales y generalizadas y cuenta con varios estudios que aprueban su uso en mujeres de edad fértil (141).

Mecanismo de acción

Inhibe la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje por dos mecanismos fundamentales, previniendo la propagación de los potenciales de acción (142,143) e inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores principalmente glutamato (144,145).

Indicaciones

Se encuentra indicada en casi todo tipo de crisis epilépticas focales y generalizadas (146-148), con la excepción de las crisis mioclónicas las cuales con frecuencia se agravan (150,152).

Su eficacia en monoterapia es similar a la carbamazepina pero es mejor tolerada y mayor adherencia al tratamiento (149). En politerapia es particularmente eficaz asociada al ácido valproico debido a su efecto sinergista y a la prolongación del tiempo de vida media de lamotrigina (151).

Farmacocinética

Su farmacocinética es lineal. Su administración oral tiene biodisponibilidad de 98%. (153). Unión a proteínas del 55%; posee metabolismo hepático fundamentalmente por N-glucuronización y conjugación (154). Su vida media de eliminación está muy influenciada por otros fármacos (155).

Efectos secundarios

Cefalea, vómitos, náuseas, irritación gástrica, diplopía, mareo, temblor y rash cutáneo incluido síndrome de Stevens-Johnson. Con menor frecuencia se observa trastornos hematológicos, insomnio, somnolencia, temblor, reacciones lupus-like, falla hepática (156,157).

Interacciones farmacológicas

La administración concomitante de ácido valproico reduce significativamente la tasa de eliminación de lamotrigina incrementando por este mecanismo su vida media hasta 2-3 veces (158). El efecto contrario se observa durante la administración conjunta de otros antiepilépticos inductores enzimáticos como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina los cuales pueden reducir la vida media de lamotrigina hasta 7 horas aproximadamente (159).

Los anticonceptivos administrados por vía oral disminuyen la concentración plasmática de lamotrigina hasta un 50% (160), por lo que resulta conveniente realizar controles serológicos en mujeres que reciben progestágenos durante el tratamiento con lamotrigina para ajustar las dosis.

Existen reportes sobre la interacción con sertralina en la que se evidencia un incremento de los niveles plasmáticos de lamotrigina (161).

Dosis y titulación

Se debe considerar varios aspectos importantes al momento de iniciar el tratamiento y en cada incremento de dosis de lamotrigina con la finalidad de evitar la aparición de efectos secundarios que pudieran obligar al retiro de la medicación, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas y su titulación está relacionada con el tratamiento anticonvulsivo previo debido a las interacciones que produce al combinarse con otros antiepilépticos

En monoterapia se inicia con 25 mg/día, se realizan incrementos de 50-100 mg/día cada 2 semanas, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento habitual 200-400 en 1 o 2 tomas al día (162-164). La dosis más alta reportada de lamotrigina en monoterapia es 1900 mg/día (165).

En politerapia antiepiléptica, si se administra en conjunto con ácido valproico los incrementos se realizan más lentamente en comparación con otros fármacos antiepilépticos que usan la vía de inducción enzimática del citocromo como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital (166,167), las benzodiazepinas parecen no afectar el metabolismo de la lamotrigina y se usan con frecuencia para disminuir crisis mioclónicas (90).

Levetiracetam

Mecanismo de acción

Levetiracetam es un derivado de la pirrolidina cuyo mecanismo de acción difiere del de otros antiepilépticos dado que se une con alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A) (168).

Indicaciones

Se trata de un antiepiléptico de segunda generación con un amplio espectro de acción, principalmente indicado en la epilepsia focal (169-171), generalizada, y estatus epilepticus y se usa cada vez con mayor frecuencia en epilepsia genéticas como mioclónica juvenil (172-174) y estatus epilepticus no convulsivo (175).

Farmacocinética

Levetiracetam puede ser administrado por vía oral o endovenosa teniendo una biodisponibilidad cercana al 100% (176,177). Su distribución es similar a la del agua pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria sin oposición (178-180). Se metaboliza en el hígado mediante hidrólisis ácida y cerca del 66% de la dosis se excreta por vía renal (176).

Efectos secundarios

Los efectos indeseables más frecuentes son astenia, somnolencia (181), mareo y náuseas (182). Levetiracetam puede asociarse al desarrollo de síntomas psiquiátricos como irritabilidad, hostilidad, apatía, ansiedad y labilidad emocional y trastorno cognitivo reversible (183).

Interacciones farmacológicas

Los antiepilépticos inductores enzimáticos producen un aumento del 20% aproximadamente del clearance de levetiracetam (184-186). No se ha observado que otros antiepilépticos sufran modificaciones al administrar levetiracetam de manera combinada (186).

Dosis y titulación

El tratamiento se inicia con 250 mg/día con incrementos semanales hasta 4000 mg /día.

Oxcarbazepina

Mecanismo de acción

Al igual que la carbamazepina, bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes pero a diferencia de este, posee otros mecanismos de acción secundarios como la inhibición de los canales de calcio y los canales de potasio (187), y aunque su estructura química es similar no debería intercambiarse durante el tratamiento (188).

Indicaciones

La eficacia de la oxcarbazepina es similar a la de carbamazepina en crisis focales con y sin generalización secundaria (187). En paciente con crisis tónico-clónicas generalizadas y tónicas generalizadas, oxcarbazepina tiene eficacia superior a carbamazepina (189).

Farmacocinética

La absorción por vía oral de oxcarbazepina es superior al 95%. Su metabolito activo es el (MHD), el cual mantiene una relación lineal con las dosis de oxcarbazepina administradas. Posee metabolismo hepático con menor uso del sistema P450 que la carbamazepina (190).

Efectos secundarios

El signo clínico característico es la hiponatremia, la cual suele ser asintomática. Otros efectos secundarios menos frecuentes son somnolencia, cefalea, mareo (188).

Interacciones farmacológicas

Altas dosis de oxcarbazepina puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de fenobarbital y fenitoína (194). Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales (195,196). Se puede observar un aumento de los niveles de lamotrigina, valproato, topiramato y zonisamida con la rotación de carbamazepina a oxcarbazepina (197).

Dosis y titulación

La dosis de inicio es de 600 mg/día (188), con incrementos semanales hasta 900 a 1.200 mg/día en dos tomas (191-193).

Pregabalina

Mecanismo de acción

Se considera que el mecanismo de acción de la pregabalina resulta de la unión a los canales de calcio por compuerta de voltaje tipo N lo cual reduce la liberación de neurotransmisores excitadores (102,198-200) y contrario a lo que su nombre parece decir no ha demostrado tener ninguna acción sobre los receptores GABA de ningún tipo (198,201).

Indicaciones

Posee varias indicaciones además del tratamiento adyuvante en crisis focales con o sin generalización secundaria (199, 202, 216), es eficaz en el tratamiento de los síndromes neuropáticos postherpéticos y diabéticos (203-205), ansiedad (208,209) y fibromialgia (206,207).

Farmacocinética

La absorción de pregabalina por vía oral es rápida, no se liga a las proteínas del plasma, no tiene metabolismo hepático y se excreta casi completamente por el sistema renal (198). Su vida media es de 6-7 horas.

Efectos secundarios

Mareo y somnolencia pueden aparecer al inicio del tratamiento y con dosis altas de pregabalina (210,211). También puede presentarse ganancia de peso, ginecomastia, alteraciones visuales, disfunción eréctil (212,213).

Interacciones farmacológicas

Pregabalina no afecta las concentraciones de otros fármacos antiepilépticos (198-199,214,216).

Dosis y titulación

Se inicia el tratamiento con 150 mg/día (215), aumentando semanalmente hasta alcanzar dosis de 300-600 mg/día administradas en dos o tres tomas (210). Es importante el ajuste en pacientes con insuficiencia renal.

Topiramato

Mecanismo de acción

Topiramato ejerce su acción antiepiléptica por varios mecanismos, mediante la inhibición de los canales de sodio y calcio sensibles a voltaje (217,220); incrementa la acción inhibitoria del GABA (218,219) y disminuye la actividad excitatoria de los receptores del glutamato, (222) e inhibición de la anhidrasa carbónica (221).

Indicaciones

Topiramato tiene una gran variedad de indicación, epilepsias generalizadas (223), en crisis focales con o sin generalización secundaria (224,225), síndrome de Lennox-Gastaut (226), síndrome de West (227), epilepsia de ausencias (228). Otra indicación de topiramato es el tratamiento profiláctico de la cefalea de tipo vascular y en el control del trastorno bipolar.

Farmacocinética

Excelente absorción oral, posee un rango variable de unión a proteínas plasmáticas: 15-41%. Se elimina casi exclusivamente por vía renal, y solo una fracción se metaboliza por la vía del citocromo P450 y sus enzimas microsomales (229).

Efectos secundarios

Se puede presentar somnolencia, anorexia, disfasia nominación, pérdida de peso, disestesias, enlentecimiento psicomotor, litiasis renales y miopía con glaucoma de ángulo estrecho secundario (164,230-234).

Interacciones farmacológicas

El tratamiento combinado de topiramato con inductores enzimáticos produce un aumento del 25% de los inductores y una reducción de topiramato en torno al 40% (235). También disminuye la efectividad de los anticonceptivos orales (236).

Dosis y titulación

Se inicia con 25 mg/día hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 200-600 mg/día en dos dosis (237).

Valproato

Mecanismo de acción

Bloqueo dependiente de los canales de sodio; aumenta la inhibición del GABA-T transaminasa, inhibe los canales de calcio de bajo umbral (tipo T) en el tálamo; atenuación de la actividad excitatoria del glutamato (238,239).

Indicaciones

Fármaco de primera elección en epilepsias de tipo generalizado (164,244-247), además es una alternativa válida pero no usualmente es la primera elección en epilepsias de tipo focal. (240-243,256); crisis mioclónicas (248-251); ausencias (94,164,252-254); síndrome de Lennox-Gastaut (240).

Farmacocinética

La absorción y biodisponibilidad de valproato por vía oral es casi del 100%. La unión a proteínas es alta (70-95%). Posee metabolismo hepático por medio de (glucuronización y oxidación). Su vida media depende de la presencia o no de otros inductores enzimáticos y varía de 8-16 horas (257).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de valproato que se observan con frecuencia son: temblor, aumento de peso somnolencia y caída del cabello se observan con relativa frecuencia, síndrome de ovarios poliquísticos y efectos teratogénicos (258).

Interacciones farmacológicas

Los inductores enzimáticos e imipenem pueden disminuir los niveles plasmáticos de valproato. Isoniazida puede incrementar las concentraciones de valproato en sangre. Valproato puede inhibir el metabolismo de fenitoína y lamotrigina (259).

Dosis y titulación

Dosis de inicio 400-500mg/día en dos dosis con incrementos de 200 mg/día hasta alcanzar 1.000-3.000mg/día como dosis de mantenimiento (259).

Epilepsia y depresión

Diagnóstico de enfermedades psiquiátricas en el paciente epiléptico

Recientes publicaciones afirman que actualmente los trastornos afectivos se encuentran sub-diagnosticados en la población general (260). Hasta hace pocos años existían escasos datos sobre los trastornos del ánimo en los pacientes que padecen epilepsia es por esto que en la última década se han presentado varios estudios al respecto (3-8,20-24) y en estos queda clara evidencia de que la detección de los síntomas de episodios depresivos en pacientes con epilepsia por lo general pasan desapercibidos a la examinación neurológica de rutina y en consecuencia no había sido tratada de manera adecuada.

Los trastornos psiquiátricos más frecuentemente reportados en personas con epilepsia incluyen neurosis, trastornos del afecto, psicosis, trastornos de la personalidad y problemas de conducta y comportamiento. La coexistencia de enfermedades psiquiátricas en pacientes con epilepsia tienen importantes implicaciones tanto clínicas como terapéuticas y estas enfermedades pueden preceder, imponerse al mismo tiempo o aparecer posteriormente al diagnóstico de epilepsia, esto da lugar a importantes preguntas acerca de la etiología y factores desencadenantes. De igual manera, a estos problemas psiquiátricos se los puede clasificar de acuerdo a su relación con respecto al tiempo y la recurrencia de crisis epilépticas, ictales para las que ocurren justo en los periodos de crisis e interictales para las que no guardan relación temporal con las mismas (271).

La prevalencia de trastornos psiquiátricos a lo largo de toda la vida en la población general es alta y oscila entre 41% y 50% y la prevalencia a 1 año se encuentra entre el 18% y 30% según varios estudios (273-275). En algunos estudios realizados sobre poblaciones específicas se observa una gran variabilidad en los resultados, se comparó la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con diagnóstico de epilepsia, epilepsia mioclónica juvenil y diabetes y los resultados son llamativos, la comorbilidad de enfermedades psiquiátricas en pacientes con epilepsia se presentó en un 80%, con epilepsia mioclónica juvenil 22% y con diabetes 10% (276). Para no afectar los resultados de esta investigación se utilizaron herramientas para detección de trastornos afectivos estandarizadas. En otro estudio realizado a pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se detectó la presencia de trastornos psiquiátricos en un 47.3% (278). También

se han realizado medición de síntomas psiquiátricos en pacientes pre y postquirúrgicos de epilepsia de lóbulo temporal con una prevalencia de enfermedades psiquiátricas de 57% y 39% respectivamente (279).

Existen datos publicados sobre la estadística de presentación de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia en los periodos intercrisis, en estos trabajos se han reportado cifras tan altas como el 68% de pacientes con epilepsia que habían presentado al menos un episodio depresivo menor y no fue tratado. De igual manera 43% de los pacientes estudiados presentaron episodio depresivo mayor y al menos 38% de los pacientes de este estudio habían presentado en algún momento de su enfermedad síntomas atribuibles a esta enfermedad psiquiátrica que no fue detectada a oportunamente y tampoco había recibido tratamiento adecuado (261). Lo cual conlleva repercusiones psicológicas, sociales, familiares y laborales importantes como aumento de costos de tratamiento, incremento de la discapacidad pérdida de trabajo y de la utilización de los recursos sanitarios, discapacidad psicosocial entre otros impactos negativos de enfermedades psiquiátricas las mismas que se encuentran bien descritas en el área de atención primaria, y que últimamente se ha iniciado un gran esfuerzo para su detección y análisis en los pacientes con epilepsia (4,7,20,260).

Estos y otros problemas psiquiátricos pueden tener una estrecha relación en poblaciones específicas como es el caso de pacientes que padecen epilepsia de lóbulo temporal o en pacientes con epilepsia de difícil control (277).

De acuerdo con varios estudios publicados recientemente los trastornos afectivos son las condiciones más frecuentemente asociadas a epilepsia (280-282). Parecería haber una mayor incidencia de depresión en pacientes diagnosticados con crisis de tipo focal compleja o discognitiva (43) de acuerdo con la última clasificación de la ILAE y de estas, se encuentran con mayor frecuencia en las epilepsias que involucran al lóbulo límbico (4,269); al comparar este tipo de crisis con las de inicio generalizado, se observa una mayor afectación de depresión en los pacientes con epilepsia de inicio focal (277).

Otros factores de importancia en el análisis de la aparición de trastornos afectivos en pacientes con epilepsia son la frecuencia y la intensidad de las crisis. La influencia de estos dos factores en la aparición de síntomas depresivos principalmente es aun discutida. Algunos autores describen una disminución de la frecuencia de crisis

epilépticas justo antes del inicio de los síntomas afectivos (272), pero esto podría depender de la relación temporal que guardan con la epilepsia.

La localización del foco responsable de las crisis epilépticas es un tema aun discutido y sobre el cual se han presentado varias teorías con respecto a la lateralización basados en el hecho de que se pueden identificar más datos de depresión mayor en los focos ubicados en el hemisferio izquierdo, este importante detalle puede deberse a que los pacientes que presentan esta ubicación del foco tienen una visión más crítica de su estado emocional, por el contrario, los pacientes cuyo foco epileptógeno se encuentra en el hemisferio derecho presentan una tendencia a minimizar los síntomas psiquiátricos negativos (294).

Los episodios depresivos mayores son la condición psiquiátrica interictal más frecuentemente asociada a pacientes con epilepsia (283) y se encuentran en mayor proporción 40-60% en pacientes con epilepsia de difícil control; este porcentaje desciende considerablemente en paciente con epilepsia que responden favorablemente al tratamiento médico adecuado (aproximadamente 20%). Esta prevalencia es mucho mayor que los datos encontrados en la población general en la cual se presenta entre 12 y 16% (273).

Es muy importante conocer los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos que se usa en cada paciente debido a que estos pueden presentar síntomas que fácilmente se pueden confundir con manifestaciones acompañantes de la depresión como la sensación subjetiva de pérdida de memoria, enlentecimiento psicomotor, insomnio y somnolencia excesiva (156,164,230,234,258). Los antiepilépticos clásicos como el fenobarbital, fenitoína y primidona se asocian a un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (114), mientras que la nueva generación de antiepilépticos producen menos efectos depresores (136,165,182), aunque sí se ha descrito la posibilidad de efectos adversos importantes con topiramato sobre la función cognitiva (231), así mismo los fármacos antiepilépticos con efecto potenciador del GABA como benzodiazepinas, valproato y vigabatrina tienen acción sedante y los fármacos con acción inhibitoria sobre el glutamato como la lamotrigina la cual posee un efecto activador del SNC.

Para evitar confundir estos efectos secundarios con el diagnóstico inequívoco de episodio depresivo, se deben aplicar las escalas para diagnóstico específico como la escala de Beck, Hamilton (270).

Los factores exógenos como el traumatismo cráneo-encefálico moderado y severo se asocian a epilepsia pero además se relaciona también con depresión de acuerdo con la gravedad de las secuelas posteriores atribuibles a la lesión. Además existen otras entidades neurológicas que pueden presentar ambas enfermedades, tal es el caso de la esclerosis múltiple, las demencias, enfermedad cerebro-vascular, etc. (272).

Se ha postulado la existencia de una relación inversamente proporcional entre el cociente intelectual y el riesgo de desarrollar episodios de depresión mayor en el paciente epiléptico, pero este tema aún se encuentra en discusión (6,295).

La estabilidad emocional y familiar, la existencia de relaciones interpersonales, la percepción no estigmatizada de la enfermedad en la comunidad donde se desenvuelve el paciente e incluso la actividad física han demostrado ser variables que se relacionan de forma inversa con la aparición de episodios de depresión mayor en los pacientes epilépticos (6).

Además de la depresión, existen otras entidades psiquiátricas que parecen relacionarse con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados previamente con epilepsia, estos desordenes son ansiedad, trastornos de personalidad y riesgo suicida.

Con respecto a la ansiedad se han llevado a cabo diferentes estudios para detectar la prevalencia de esta en la población general y compararla con la presente en pacientes con epilepsia y los resultados observados prácticamente se duplican de tal manera que la ansiedad se presenta en el rango de 1.9 a 5.1 en la población general (284,285) mientras que en la población con epilepsia alcanza 11 a 15% (286,287).

La prevalencia de los trastornos de personalidad en la población general oscila entre 6 y 13% según algunos estudios realizados principalmente en Europa y Estados Unidos (288-290). Mientras que la prevalencia en la población con epilepsia se reduce a 2.2 (287).

El suicidio en pacientes con epilepsia es una importante causa de muerte y a menudo es subestimada. Aproximadamente 1.1 a 4.6% de la población general cometerá suicidio en algún momento de la vida (291,292). La prevalencia de suicidios en epilépticos durante toda la vida se estima entre 1.1 y 1.2% aunque se necesitan más informes relacionados con este tema (293).

Tratamiento de la depresión en pacientes epilépticos

El tratamiento de los pacientes que sufren de episodios depresivos y epilepsia es controversial debido a que muchos médicos aún creen que los antidepresivos producen convulsiones. Sin dudas existen antidepresivos como el bupropión y la clomipramina que se encuentran contraindicados en pacientes que sufren epilepsia debido al riesgo de producir crisis epilépticas (296). Otros antidepresivos incluyen dentro de su información una advertencia acerca de su uso en pacientes que sufren de epilepsia. En este grupo se encuentran principalmente los antidepresivos tricíclicos, los cuales cuando son administrados de forma incorrecta o a dosis inadecuadas, pueden causar convulsiones según reportes de expertos (297). Sin embargo esta afirmación no cuenta con suficiente evidencia que apunte a contraindicarlos absolutamente en pacientes con epilepsia.

En 1987 fue aprobado el uso de fluoxetina como antidepresivo en Estados Unidos y con esto se abrieron las puertas a una segunda generación de fármacos para tratar la depresión conocidos como inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina IRSS e inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina IRSN el término “segunda generación” hace referencia a que reemplazaron el uso de tricíclicos como tratamiento aunque en la actualidad los antidepresivos de primera generación continúan vigentes.

Basados en conclusiones de algunos estudios realizados últimamente se puede concluir que antidepresivos tricíclicos (ATC) como la amoxapina, clomipramina, maprotilina los cuales incrementan el riesgo convulsivo sin embargo el bupropión en su forma de liberación sostenida no se ha asociado a un incremento de convulsiones (298); otro grupo de fármacos (IRSS-IRSN) como citalopram, fluoxetina y fluvoxamina tienen mucha mejor tolerancia y efectividad en pacientes con epilepsia. También se han estudiado otros antidepresivos como paroxetina y sertralina tanto en la población general como en pacientes con epilepsia con resultados favorables (22). A pesar de esto, se puede presentar convulsiones si la dosis administrada de ATC o IRSS-IRSN es excesiva o por titulación rápida (299,300).

En la población general el tratamiento de la depresión puede presentar complicaciones. El síndrome de la serotonina es un estado tóxico que ocurre posterior a la administración de antidepresivos y es el resultado de un excesivo efecto agonista en los receptores de serotonina con manifestaciones del sistema nervioso central y periférico. El síndrome de la serotonina se manifiesta por una triada clínica comprendida por cambios

en el estado mental, hiperactividad autonómica y anormalidades neuromusculares. Estos síntomas pueden variar entre pacientes y usualmente se presenta temblor y diarrea en casos leves hasta delirios, rigidez y convulsiones en casos más graves (301) los cuales se asocian generalmente a sobredosis de IRSS y se presenta en aproximadamente 16% de los casos (300).

Otra complicación del tratamiento antidepresivo en la población general es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y este se asocia a la presentación de convulsiones explicadas por la hiponatremia transitoria que sufre el paciente (302). Esta complicación se presenta tanto con el uso de ATC como con IRSS y usualmente al inicio del tratamiento.

Efecto antiepiléptico de los antidepresivos.

A mediados de los años 70 se planteó la idea de que los antidepresivos administrados a dosis terapéuticas podrían beneficiar al control de las convulsiones en pacientes con epilepsia que presentaban síntomas de trastornos afectivos (303); Una gran variedad de antidepresivos han sido reconocidos por tener este efecto antiepiléptico principalmente ATC e IRSS, reportados en estudios de modelos animales (304). El efecto anticonvulsivo de estos antidepresivos a dosis convencionales podría estar asociado a un moderado incremento de la serotonina extracelular. Sin embargo, incrementos de serotonina extracelular mayores están relacionados con actividad pro-convulsivante la misma que estaría asociada a dosis supra-terapéuticas o incrementos rápidos en la titulación o concentración plasmática elevada de antidepresivos ATC o IRSS (305).

Evidencia clínica acerca del efecto antiepiléptico de los antidepresivos

Desde la década de 1980 se han realizado varios estudios con respecto a esta afirmación los cuales concluyen que los antidepresivos en dosis adecuadas pueden mejorar el control de las crisis (306,307), y en muchos casos se utiliza medicación antiepiléptica como terapia combinada con antidepresivos principalmente los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina administrados a dosis terapéuticas en adultos que padecen epilepsia de difícil control con frecuencia de crisis diaria se observó que hasta un 35% de los pacientes del estudio entraron en fase de libertad de crisis y el 65% restante de pacientes de este estudio mantuvo una disminución del 30% en la frecuencia de las crisis (308) y ningún paciente reportó un agravamiento de sus

crisis. Esto marca una notable diferencia en cuanto al tratamiento antiepiléptico convencional y al agregar medicación antidepresiva cuando el caso lo amerita.

En un trabajo subsecuente realizado por los mismos investigadores (309) sobre un grupo reducido de pacientes adultos con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico y sin diagnóstico de depresión se utilizó otro IRSS en este caso citalopram a dosis terapéuticas y se observó que todos los paciente de este estudio experimentaron reducción en la frecuencia de sus crisis epilépticas hasta en 50% y ningún paciente reportó agravamiento de sus crisis.

En otro estudio con pacientes adultos con epilepsia sin criterios de refractariedad se observó una reducción en la frecuencia de crisis epilépticas hasta en un 37% al agregar citalopram para el manejo del trastorno afectivo de estos pacientes (307).

También encontramos antidepresivos tricíclicos con efecto sobre las crisis epilépticas, en un estudio realizado en 15 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria se reportó que al utilizar imipramina a dosis terapéuticas durante 1 año en pacientes con depresión, se lograba libertad de crisis en 30% de los pacientes estudiados y una reducción de la frecuencia de crisis en 80 % en la mitad de los pacientes de este estudio. Sin embargo al analizar los resultados de este trabajo, llama la atención que las crisis atónicas respondieron favorablemente mientras que las crisis focales no mostraron el mismo resultado clínico (310).

El único meta-análisis de ensayos clínicos en fase II y III de antidepresivos aprobados entre el año 1985 y 2004 realizado por la FDA en el año 2007 indica un índice de reducción de crisis epilépticas de 52% cuando los antidepresivos son administrados a dosis terapéuticas con titulación optima (298).

En conclusión, los estudios clínicos indican que un grupo de pacientes con epilepsia padecen de trastornos afectivos y al administrar un antidepresivo mejoran el control de sus crisis en la gran mayoría de los casos. Así mismo, existen datos que sugieren la existencia de un mecanismo de hiperexcitabilidad neuronal compartidos por la depresión y la epilepsia (310,311).

5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

El tratamiento antidepresivo influye en el control de las crisis de pacientes epilépticos crónicos

Variables

Variable independiente

- Tratamiento antidepresivo (Dosis que recibe el paciente)

Variable dependiente

- Control de crisis epiléptica (Número de crisis al inicio – a los 3 meses y a los 6 meses)

Variables intervinientes

- Edad (años)
- Sexo (Masculino – Femenino)
- Procedencia (Urbano – Rural)
- Depresión (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy NDDI-E y Mini International Neuropsychiatric Interview MINI)

6. MÉTODO

6.1 Justificación de la elección del método

Se desarrolló una investigación de tipo descriptiva – correlacional, con un diseño cuasi - experimental, prospectivo longitudinal, donde se ha tratado de medir la asociación entre las la depresión y las crisis epilépticas.

Se utilizó un estudio correlacional puesto que se midió la relación entre el tratamiento antidepressivo y la frecuencia de las crisis epilépticas. Esta relación no se pudo medir formando dos grupos, por lo tanto se efectuó un estudio cuasi – experimental, este tipo de investigación es aquella en la que existe una ‘exposición’, una ‘respuesta’ y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o como en este caso no existe grupo control propiamente dicho.

6.2 Diseño de la investigación

6.2.1 Muestra/Selección de los Pacientes

La investigación se llevó a cabo en la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital Británico y en el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro de la ciudad de Buenos Aires en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia en el periodo 2010 – 2011 que en total se consideran 150 pacientes que conformaron el Universo

Para la selección de la muestra se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Pacientes:

- Con antecedentes de epilepsia
- Que presentaron depresión
- Aceptaron participar en el estudio

Criterios de exclusión

Pacientes que:

- Abandonaron el tratamiento
- Presentaron patologías asociadas que pudieran complicar la documentación de la información

6.2.2 Técnicas de recolección de datos

A los pacientes se les aplicó el Inventario Neurológico de desórdenes depresivos en Epilepsia (NDDI-E) y la escala de Desorden Generalizado de Ansiedad (GAD-7) incluida en el inventario mencionado. Además, se diligenció un formato donde se registraron los datos demográficos (Edad y Sexo)

Inventario Neurológico de Desordenes Depresivos en Epilepsia (NDDI-E)

El NDDI-E fue diseñado en el 2006 como un método de diagnóstico ágil y efectivo de síntomas depresivos, para ser usado como instrumento de rutina en la evaluación de pacientes con epilepsia. Gilliam y colaboradores recopilaron una serie de ítems y frases propuestos por especialistas que indicaran síntomas de depresión, excluyendo aquellos que tuvieran que ver con efectos adversos de fármacos antiepilépticos y alteraciones cognitivas descritas en pacientes con epilepsia. Después de un proceso de selección se escogieron los seis ítems que mejor detectaran la presencia de un trastorno depresivo mayor, teniendo en cuenta la Minientrevista Internacional de Neuropsiquiatría (MINI).

Cada ítem se valora de 1 a 4 de acuerdo con la frecuencia del síntoma. La depresión se considera presente en el paciente cuando en el test se obtiene un puntaje de corte mayor de 15. Los índices psicométricos de la prueba muestran una sensibilidad del 81%, una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo de 0,82. Además, presenta una

buena consistencia interna (alfa de Cronbach de 0,82) y buena fiabilidad entre observaciones (correlación de Spearman de 0,78) con dos semanas de separación. Del mismo modo se aplicó la escala de Desorden Generalizado de Ansiedad la cual valora seis ítems que mejor detectarían la presencia de un trastorno de ansiedad generalizada comparándolo también con la Minientrevista Internacional de Neuropsiquiatría (MINI).

6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos

Al universo de pacientes se les realizaron las respectivas pruebas diagnósticas (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy NDDI-E), para identificar la presencia de depresión como cuadro clínico asociado a su epilepsia, a estos pacientes se les administró un tratamiento antidepresivo tradicional (Tricíclicos o Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina) por 6 meses. Se realizó una medición a los 3 meses y a los 6 meses como control de las crisis epilépticas.

Análisis Estadístico

Los datos fueron recogidos en un hoja de cálculo de Microsoft Excel 2007 ® para luego ser analizados con el paquete estadístico SPSS 19 (IBM ®). A las variables cualitativas se les aplicó CHI2 para indicar significancia estadística (se consideraron valores de $p < 0,05$ para un 95% de confianza), para medir la asociación se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson y prueba t de student para la significancia.

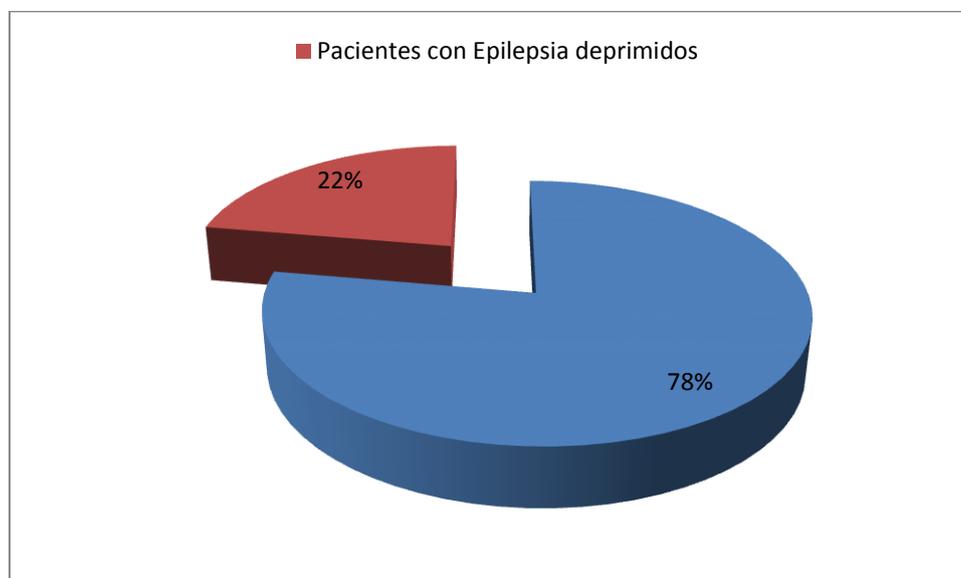
Los datos fueron presentados en cuadros y gráficos estadísticos para una mejor comprensión.

7. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

CUADRO No. 1 PREVALENCIA DE DEPRESIÓN EN EPILEPSIA

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes con Epilepsia sin depresión	115	77,7
Pacientes con Epilepsia deprimidos	33	22,3
Total	148	100,0

GRÁFICO No. 1 PREVALENCIA DE DEPRESIÓN EN EPILEPSIA

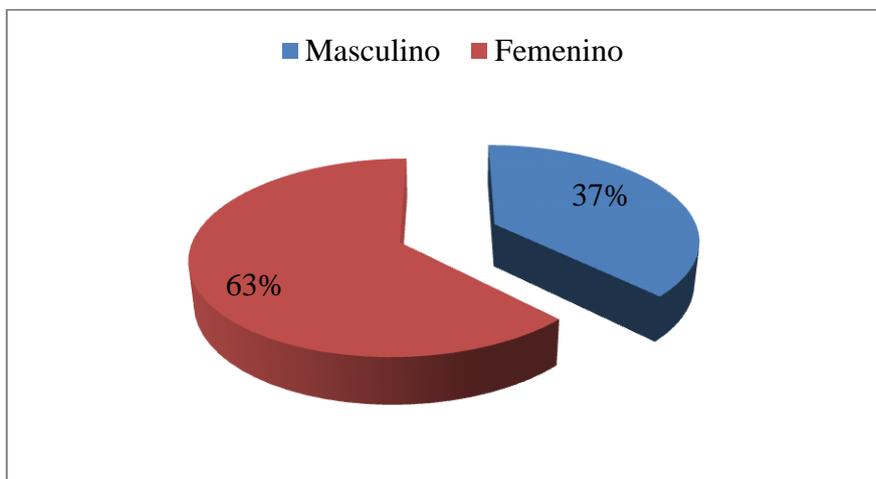


La prevalencia de la depresión en pacientes con epilepsia fue del 22,3%.

CUADRO No. 2 SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Variables	Frecuencia	Porcentaje	p
Masculino	12	37,5	0,93
Femenino	20	62,5	
Total	32	100	

GRÁFICO No.2 SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

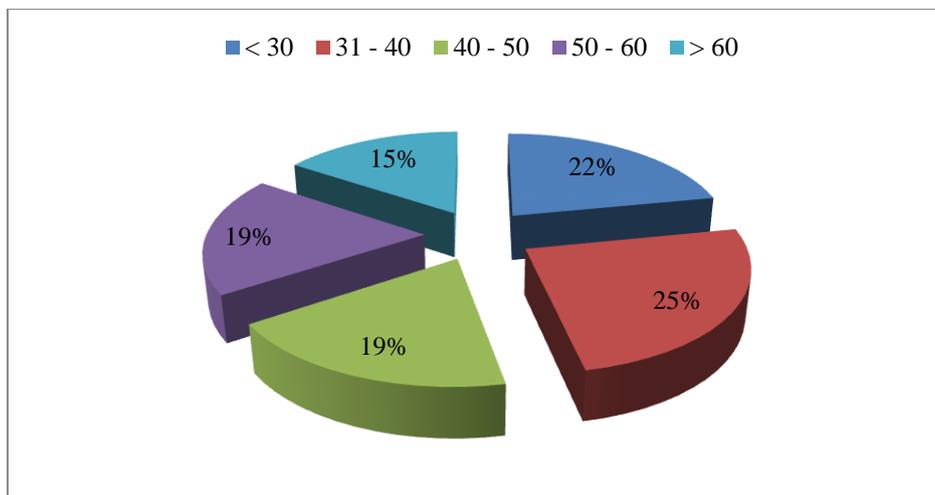


Se observa un mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino (62%) sin embargo esta diferencia no resulta ser significativa para la muestra ($p=0,93$)

CUADRO No. 3 EDAD CLASIFICADA DE LOS PACIENTES

Variable	Frecuencia	Porcentaje	P
< 30	7	21,9	0,15
31 - 40	8	25	
40 - 50	6	18,8	
50 - 60	6	18,8	
> 60	5	15,6	
Total	32	100	

GRÁFICO No. 3 EDAD CLASIFICADA DE LOS PACIENTES

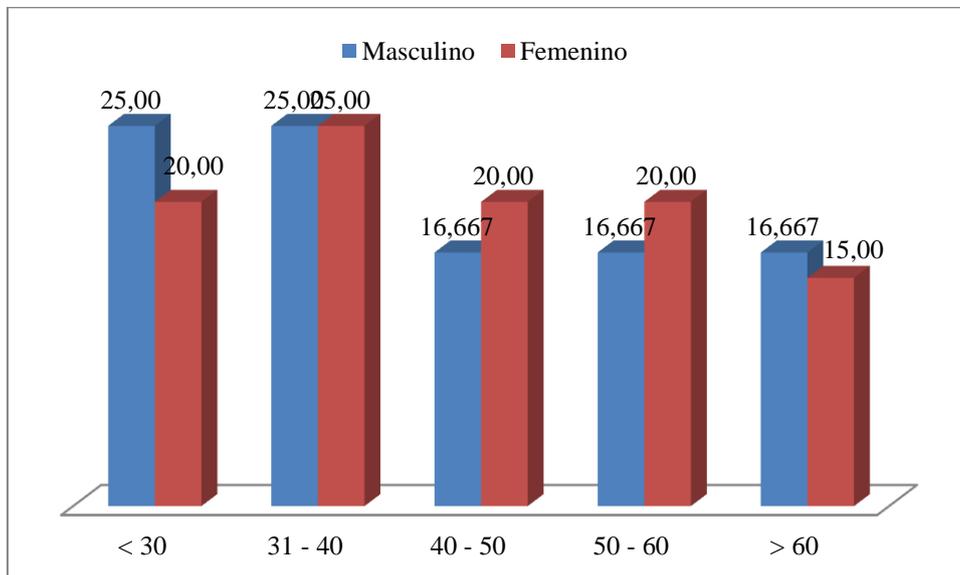


El grupo etario más frecuente se ubica en la década de 31 – 40 años (25%), seguido por pacientes menores de 30 años (21,9%), el número menor se encontró entre los mayores de 60 años (15,6%)

CUADRO No. 4 EDAD CLASIFICADA SEGÚN SEXO

Variables	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
Edad	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
< 30	3	25,0	4	20,0	7	21,9
31 - 40	3	25,0	5	25,0	8	25,0
40 - 50	2	16,7	4	20,0	6	18,8
50 - 60	2	16,7	4	20,0	6	18,8
> 60	2	16,7	3	15,0	5	15,6
Total	12	100,0	20	100,0	32	100,0

GRÁFICO No. 4 EDAD CLASIFICADA SEGÚN SEXO

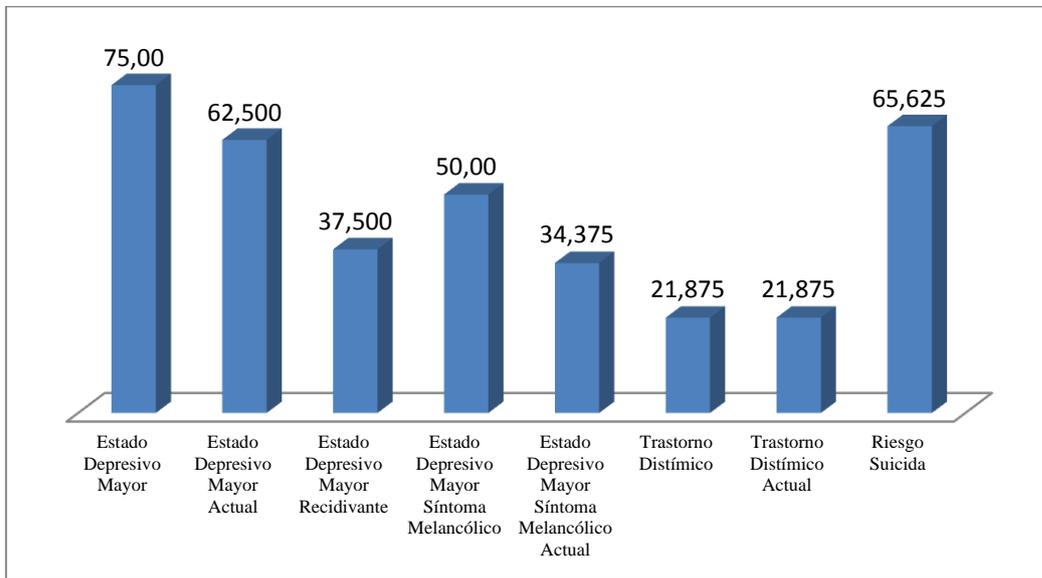


La relación entre la edad y el sexo indica que los pacientes menores de 30 años son en mayor porcentaje de sexo masculino, mientras que desde los 40 – 60 años sucede lo contrario.

CUADRO No. 5 RESULTADOS DE LA NDDI-E

Variables	Frecuencia	Porcentaje	p
Estado Depresivo Mayor	24	75,0	0,005
Estado Depresivo Mayor Actual	20	62,5	0,15
Estado Depresivo Mayor Recidivante	12	37,5	0,15
Estado Depresivo Mayor Síntoma Melancólico	16	50,0	1
Estado Depresivo Mayor Síntoma Melancólico Actual	11	34,4	0,07
Trastorno Distímico	7	21,9	0,001
Trastorno Distímico Actual	7	21,9	0,001
Riesgo Suicida	21	65,6	0,07

GRÁFICO No. 5 RESULTADOS DE LA NDDI-E

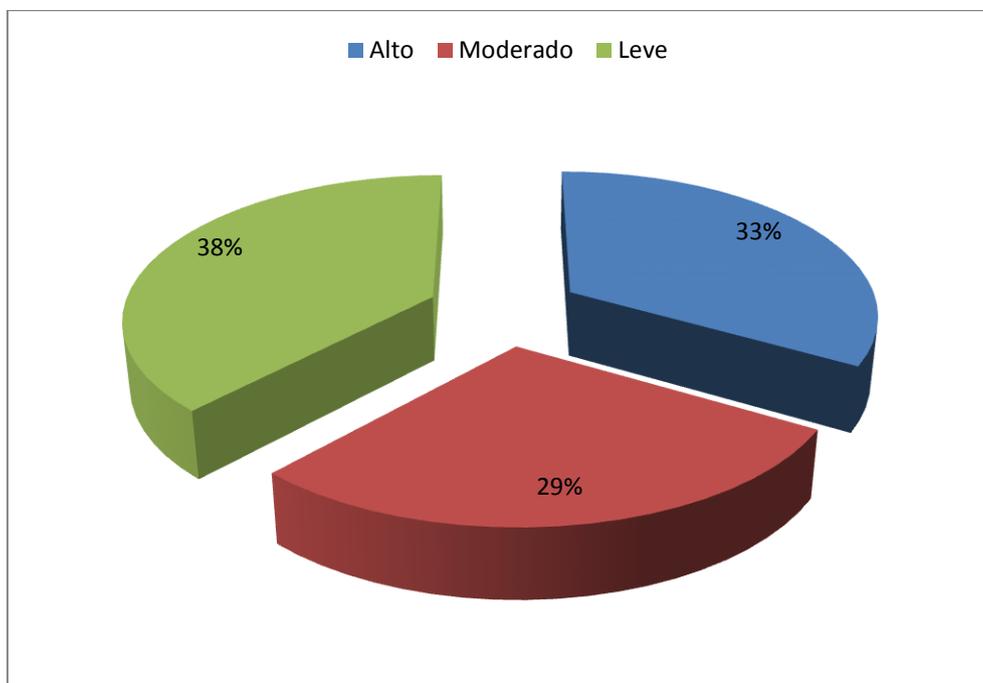


El 75% de los pacientes presentaron Estado depresivo mayor ($p < 0,001$), se presentó un porcentaje alto también para riesgo suicida (65,6%)

CUADRO No. 6 NIVEL DE RIESGO SUICIDA

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Alto	7	33,3
Moderado	6	28,6
Leve	8	38,1
Total	21	100

GRÁFICO No. 6 NIVEL DE RIESGO SUICIDA

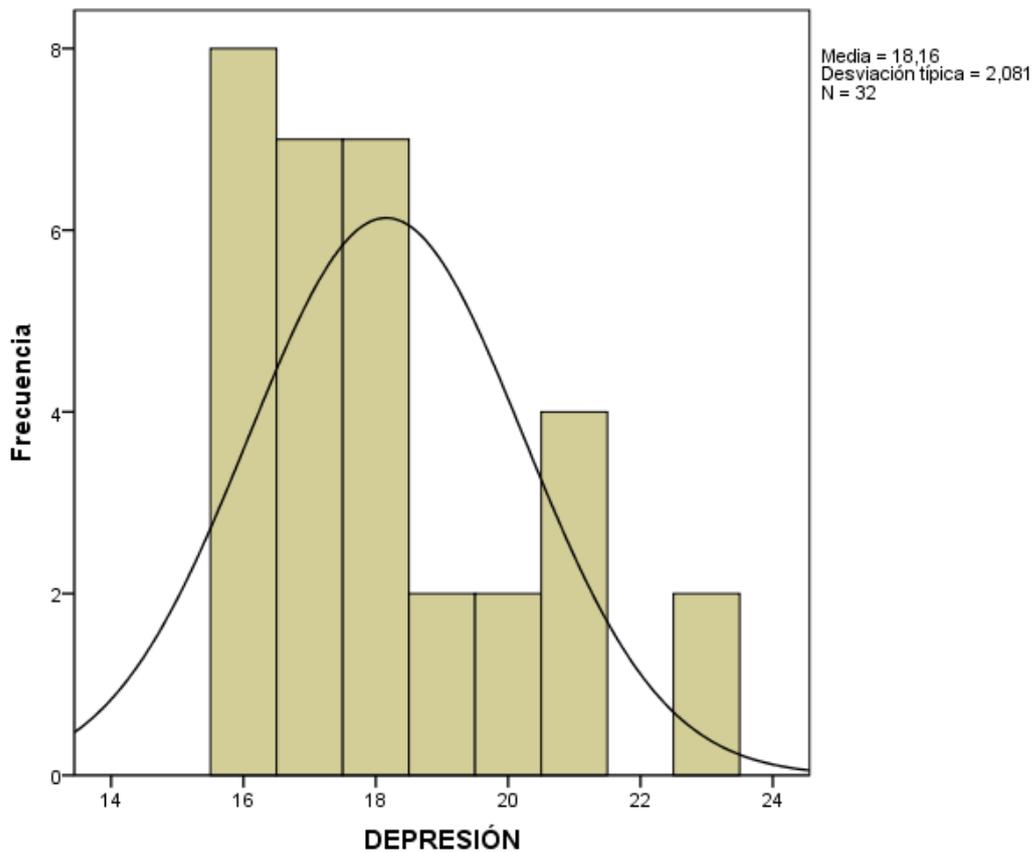


El riesgo suicida reflejó un nivel alto en un 33% de los pacientes, y leve en el 38% de ellos.

CUADRO No. 7 ESCALA DE DEPRESIÓN SEGÚN NDDI-E

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Depresión	16	23	18,16	2,081

GRÁFICO No. 7 ESCALA DE DEPRESIÓN SEGÚN NDDI-E

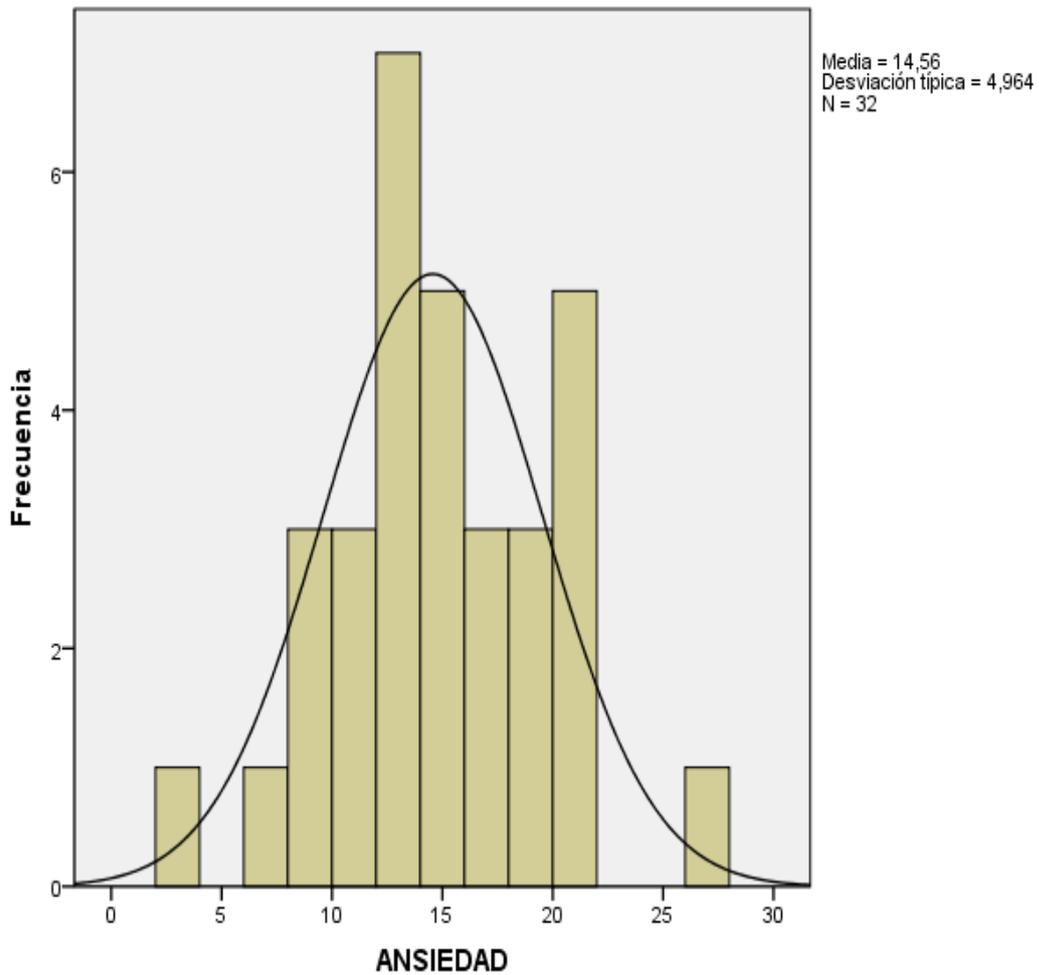


Los valores de depresión se establecieron en una media de $18,16 \pm 2,08$, con un valor mínimo de 16 y un máximo de 23

CUADRO No. 8 ESCALA DE ANSIEDAD SEGÚN NDDI-E

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Ansiedad	3	27	14,56	4,964

GRÁFICO No. 8 ESCALA DE ANSIEDAD SEGÚN NDDI-E

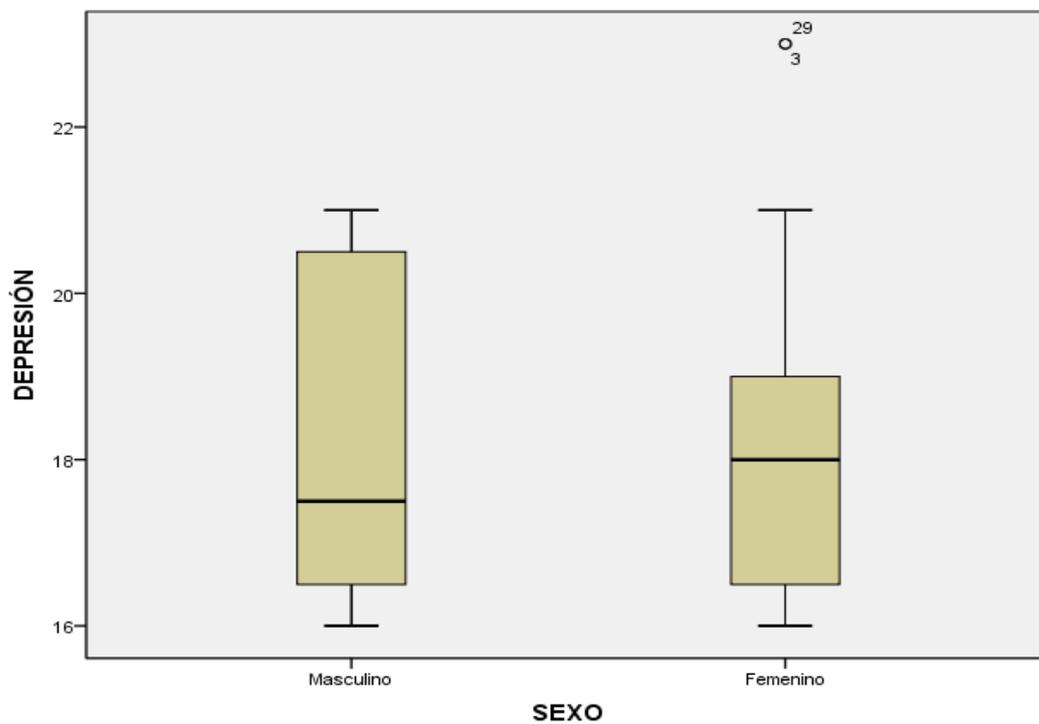


La Ansiedad mostró valores medios de $14,56 \pm 4,96$, con mínimos de 3 y puntos máximos de 27

CUADRO No. 9 DEPRESIÓN SEGÚN SEXO

SEXO	Media	N	Desv. típ.	p
Masculino	18,17	12	2,038	0,98
Femenino	18,15	20	2,159	
Total	18,16	32	2,081	

GRÁFICO No. 9 DEPRESIÓN SEGÚN SEXO

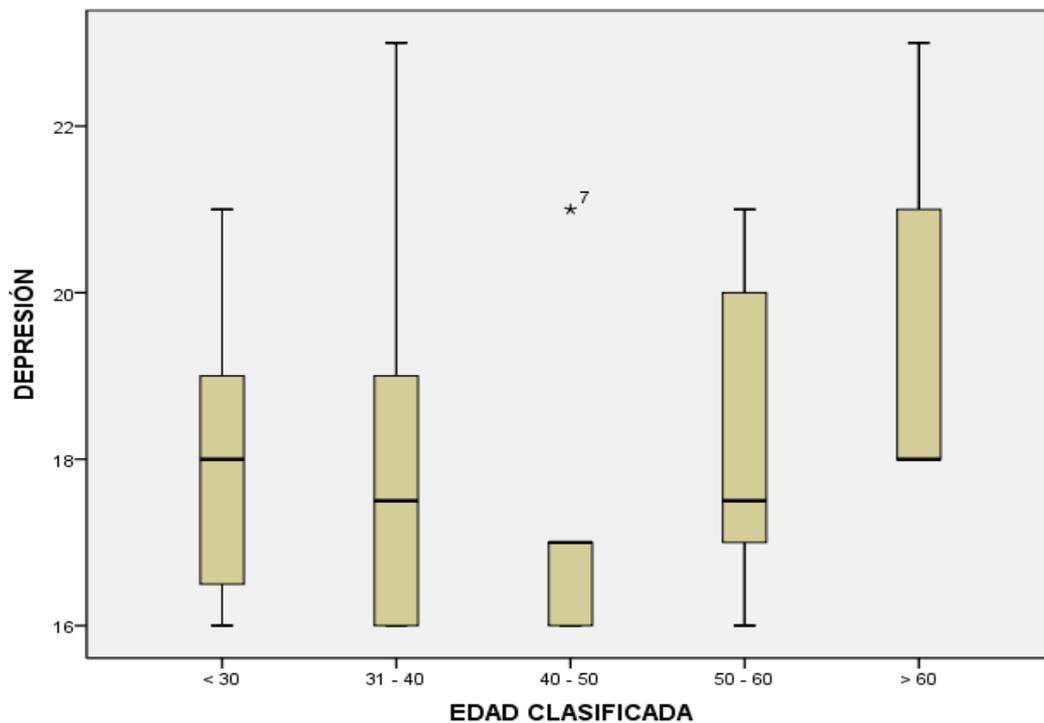


Al comparar la escala de depresión con el sexo, no se pudieron encontrar diferencias entre las medias de cada grupo ($p=0,98$)

CUADRO No. 10 DEPRESIÓN SEGÚN EDAD

SEXO	Media	N	Desv. típ.	p
< 30	18	7	1,915	0,51
31 - 40	18	8	2,39	
40 - 50	17,33	6	1,862	
50 - 60	18,17	6	1,941	
> 60	19,6	5	2,302	
Total	18,16	32	2,081	

GRÁFICO No. 10 DEPRESIÓN SEGÚN EDAD

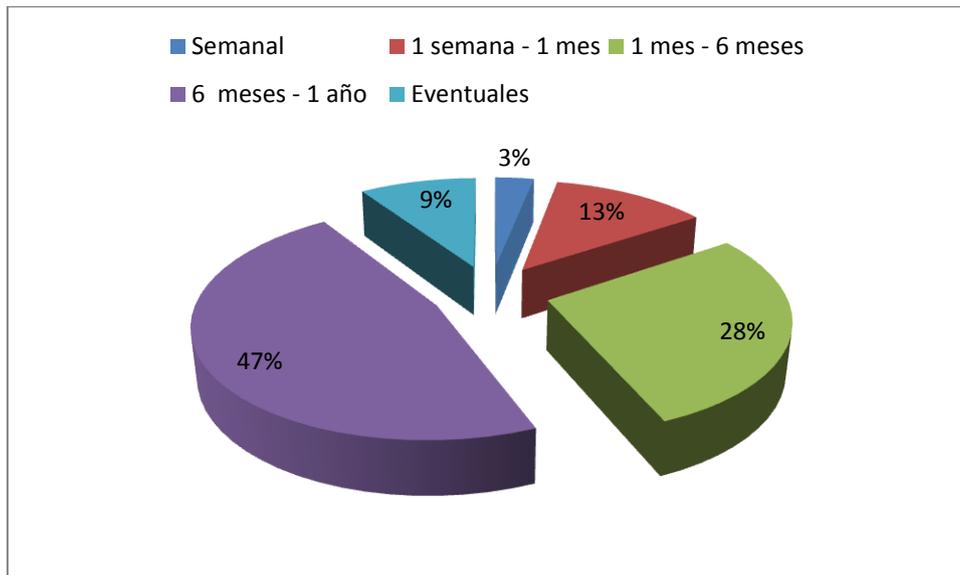


La edad de los pacientes no mostró relación con la escala de depresión, aunque fue mayor para pacientes mayores de 60 años

CUADRO No. 11 FRECUENCIA DE CRISIS PREVIAS

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Semanal	1	3,1
1 semana - 1 mes	4	12,5
1 mes - 6 meses	9	28,1
6 meses - 1 año	15	46,9
Eventuales	3	9,4
Total	32	100

GRÁFICO No. 11 FRECUENCIA DE CRISIS PREVIAS

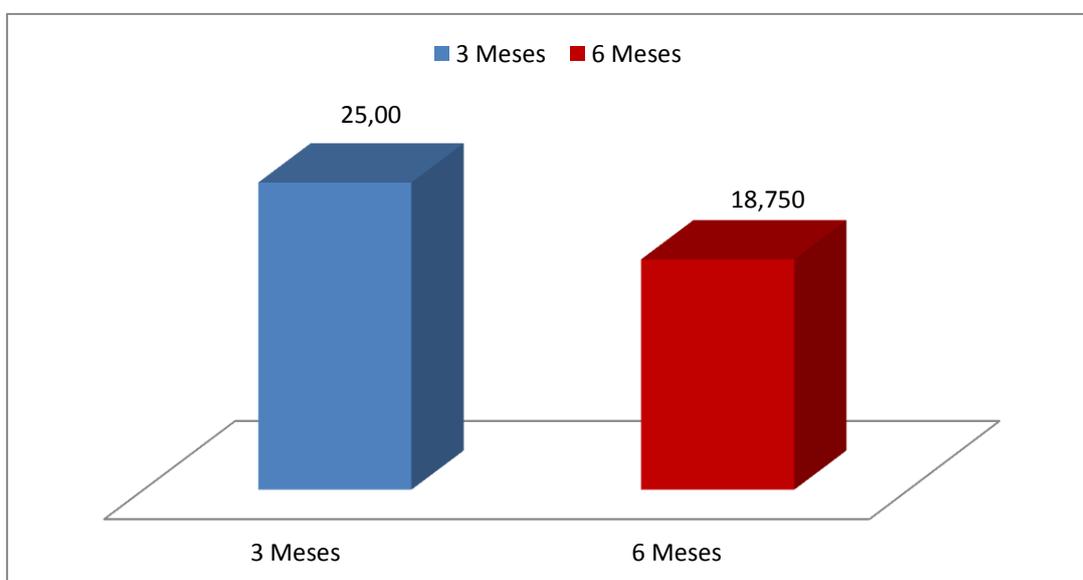


Las crisis previas al estudio se presentaron en alrededor del 60% de los pacientes dentro de los seis meses en adelante (46,9% 6 meses a un año – 9,4% eventuales), mientras que solo un paciente presentó crisis semanales.

CUADRO No. 12 FRECUENCIA DE CRISIS A LOS 3 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO

Variables	3 Meses de tratamiento		6 Meses de tratamiento	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Semanal	1	12,5	1	16,7
1 semana - 1 mes	3	37,5	4	66,7
1 mes - 6 meses	3	37,5	1	16,7
6 meses - 1 año	1	12,5	0	0,0
Eventuales	0	0,0	0	0,0
Total	8	25,0	6	18,75

GRÁFICO No. 12 FRECUENCIA DE CRISIS A LOS 3 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO

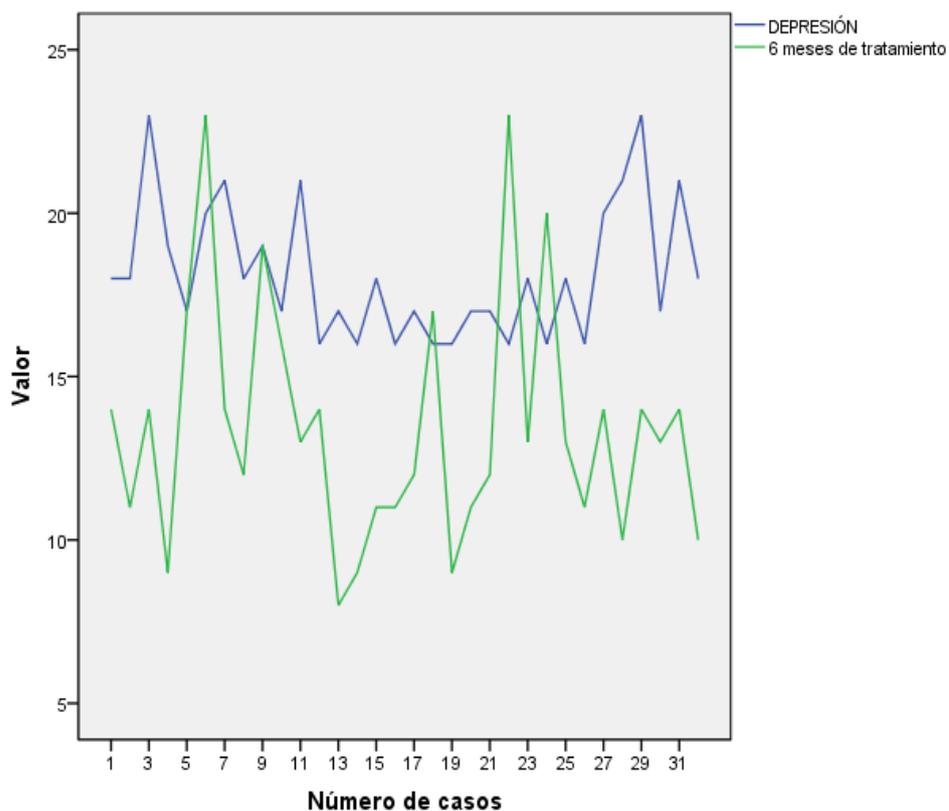


Las crisis se redujeron notablemente durante los 3 meses de tratamiento, donde se llegó al 25%, y para los 6 meses el 18,8% de los pacientes presentaron crisis.

CUADRO No. 13 COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE NDDI-E INICIAL Y A LOS 6 MESES

Variables	Depresión inicial	Depresión a los 6 meses de tratamiento	P
Media	18,16	13,47	0,001
N	32	32	
Desv. típ.	2,081	3,767	

GRÁFICO No. 13 COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE NDDI-E INICIAL Y A LOS 6 MESES



Los valores de la escala del NDDI-E, han permitido establecer que a los seis meses de tratamiento los pacientes presentan mejoría notoria en esta escala, sin embargo, hay pacientes que todavía se mantienen con valores altos, según el gráfico.

8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los trastornos depresivos constituyen uno de los principales trastornos psiquiátricos encontrados en pacientes con epilepsia. El estudio mostró que el trastorno depresivo reviste gran importancia clínica y epidemiológica en los pacientes con epilepsia. La prevalencia de depresión encontrada en la población estudiada fue del 22,3% lo que contrasta con los resultados de un estudio de Rivas (262) realizado en Colombia en el 2010 donde la prevalencia fue del 57,3%.

Sin embargo en el 11° Congreso Virtual de psiquiatría realizado también en 2010, se concluyó que la prevalencia de este trastorno psiquiátrico en pacientes con epilepsia se sitúa en torno al 20-50%, con mayores tasas entre los pacientes con peor control de las crisis, por lo que la frecuencia de pacientes con esta patología se encuentra en los niveles más bajos del rango.

Con respecto al sexo el mayor porcentaje fue registrado para los pacientes de sexo femenino (62%; $P=0,939$), se estima un ligero aumento en el porcentaje de varones (50,07%) diferencia que al igual que este estudio terminó siendo no significativa. Otro estudio realizado en Colombia 2007, indicó prevalencia mayor 51% en pacientes de sexo femenino (263).

La edad también ha sido un factor importante, los pacientes que con mayor frecuencia presentaron síntomas atribuibles a depresión fueron de 35 a 44 años (32%) y el de menor influencia en mayores de 55 años (8%). En este estudio el grupo etario más frecuente fue en la década de 31 – 40 años (25%), seguido por pacientes menores de 30 años (21,9%), el número menor se encontró entre los mayores de 60 años (15,6%). (263)

Con respecto a los resultados del NDDI-E el 75% de los pacientes presentaron estado depresivo mayor ($p<0,001$), porcentaje que está por encima del indicado en los estudios realizados en Colombia (262) 34,7%, en el que se utilizó la misma técnica.

De acuerdo con varios estudios, las personas que sufren epilepsia tienen un mayor riesgo de presentar intentos de suicidio que la población en general (264,265).

Investigadores daneses estudiaron los datos de 450.000 personas pertenecientes a varios registros de salud y socioeconómicos. Los resultados demostraron que incluso con diferencias en el historial psiquiátrico y en el estado socioeconómico, el riesgo de suicidio para el caso de los pacientes epilépticos era dos veces mayor que el de las personas sin epilepsia (266).

Además, el riesgo de suicidio fue aún mayor en aquellas personas que tenían epilepsia e historial de enfermedad psiquiátrica, particularmente de desórdenes afectivos. En este estudio el porcentaje para riesgo suicida (65,6%), donde el nivel alto alcanzó el 33% de los pacientes, y leve en el 38% de ellos.

No existió mayor repercusión entre la edad y el sexo según la escala de depresión.

Con respecto al tratamiento las crisis se redujeron notablemente durante los 3 meses de tratamiento, donde se llegó al 25% (75%) y para los 6 meses el 18,8% de los pacientes presentaron crisis, esto guarda correcta relación con otros estudios que indican que al dar tratamiento antidepresivos en quienes se diagnosticó depresión, se apreció una notable disminución de la frecuencia de sus crisis convulsivas en un 73.3% en promedio (267).

El mismo estudio concluye que los pacientes con depresión tienen peor control de sus crisis convulsivas. Esto haría plantear una relación directamente proporcional entre el grado de depresión y la descompensación de su epilepsia (267).

9. CONCLUSIONES

Al terminar este estudio y en base a los resultados se concluye que:

- La Depresión y la Epilepsia están relacionadas, de tal modo que el tratamiento antidepresivo reduce considerablemente las crisis convulsivas por lo menos en el 75% de los pacientes al término de tres meses de terapia.
- La prevalencia de depresión en pacientes epilépticos se encuentra alrededor del 22%, considerándose para esta población este valor bajo en relación al expuesto por otros autores (50%)
- No existe relación directa entre el sexo y la edad con la depresión en epilepsia, descartándose esta idea para esta población.
- El cuestionario NDDI-E aplicado a esta población representa una metodología fácil de aplicar y con alcances excelentes en torno a la medición de la depresión en pacientes epilépticos, por lo que se recomienda su uso.

10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación presentó limitantes con respecto a la información proporcionada por los pacientes, especialmente en variables demográficas, como la procedencia, condición laboral e ingresos, lo que pudo haber sido de importancia para determinar el perfil clínico – epidemiológico. Otra limitante ha resultado del planteamiento metodológico, debido a que se realizó un estudio descriptivo – no experimental, por lo que se hace necesario proponer estudios prospectivos con diseños experimentales de cohortes, con grupos de pacientes epilépticos no deprimidos para poder contrastar mejor la información.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fisher R, Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizure and Epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 470-472.
2. Rivas J. Aspectos psiquiátricos de las epilepsias. En: Campos M, Kanner A, editors. *Epilepsias: diagnóstico y tratamiento*. Santiago Chile: editorial Mediterráneo; 2004. p 776-95.
3. Lothe A, Didelot A, Hammers A. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F] MPPF PET study. *Brain*. 2008; 131(10): 2765-82.
4. Tellez J, Patten S, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48: 2336-2344.
5. Kanner A. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(2): 190-4.
6. Martínez B, González E, Mauri J. Depresión y epilepsia. *Revista de Neurología* 2002; 35(6): 580-586.
7. González S, Quintana J, Fabelo R, Vidal L. Análisis de variables multicausales de la depresión en pacientes con epilepsia. *Rev. Hosp. Psiquiátrico La Habana* 2004; 1(1).
8. Chacon V, Muñoz C, Rivas J, Miranda C. Estudio descriptivo de la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle (HPUV) y la Liga contra la Epilepsia (LCE) en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2007; 36(1): 31-40.
9. Engel J, Pedley T. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 499-512.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-99.
11. Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34(3): 453-458.
12. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of Epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005; 12(4): 245-253.
13. Carpio A, Placencia M, Roman M, Aguirre R, Lisanti N, Pesantez J. Perfil de la epilepsia en el Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2001; 10(1): 20-26

14. Asconape J, Gil-Nagel A. Tratado de Epilepsia. 1ra edición. España. McGraw-Hill / Interamericana de España; 2003.
15. Saiz R. Antiepilepticos: Aportación de los nuevos fármacos. Informe Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 33-40.
16. Kotsopoulos I, Van Merode T, Kessels F, De Krom M, Knottnerus J. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-9.
17. CDC Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, División para la Salud de la Población. Un vistazo a la epilepsia, Atlanta GA; 2010.
18. Chung S. New treatment option for partial-onset seizures: efficacy and safety of levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disorders*. 2010; 3(2): 77-83.
19. Diaz L, Valdes Y, Quevedo C, Torres V, Font I, Guidi E. Depresión oculta en sujetos que laboran en condiciones complejas. *Rev Cub Med Mil* 2007; 36(2)
20. Kanner A, Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-398.
21. Wiegratz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Comorbid psychiatric disorder y chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology* 1999; 53(suppl 2): S3-S8.
22. Kanner A, Kozak A, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-105.
23. Ettinger A, Weisbrot D, Nolan E, Gadow K, Vitale S, Andriola M, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998; 39: 595-599.
24. Kanner A. Depression and epilepsy: A new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr* 2006; 6(5): 141-146
25. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(suppl 5): S9-S19.
26. Jones J, Hermann B, Berry J, Gilliam F, Kanner A, Meador K. Clinical assesment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicentric investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172-179.
27. Diagnostic and stadistical manuel of mental disorders – 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press.

28. Izquierdo Y. Crisis convulsivas: concepto, clasificación y etiología. *Emergencias* 2005; 17: S68-S73.
29. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224–229.
30. Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Ekstedt J. Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia* 1997; 38: 541–546.
31. Carpio A, Hauser WA, Lisanti N, Roman M, Aguirre R, Pesantez J. Aetiology of epilepsy in Ecuador. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl. 2): 122.
32. Hauser S. Neurobiología de la enfermedad. In: Josephson S, editors. *Harrison's neurology in clinical medicine*. New York: McGraw-Hill; 2006. p. (N del T.: En español)
33. Löscher W. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur. J. Pharmacol* 1998; 342: 1–13.
34. Chao T, Alzheimer C. Effects of the phenytoin on the persistent Na⁺ current of mammalian CNS neurons. *NeuroReport* 1995; 6: 1778-1780.
35. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 960-968.
36. Giordano R, Grotolli S, Brossa P, Pellegrino M, Destefanis S, Lanfranco F, et al. Alprazolam (A benzodiazepine activating GABA receptor) reduces the neuroendocrine responses to insulin-induced hypoglycaemia in humans. *Clin Endocrinol*. 2003; 59 (3). 314-320
37. Sommer B, Mitchell E, Wroolie T. Topiramate: effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Ther Adv Neurol Disorders* 2013; 6(4): 211-227.
38. Pandolfo M. Pediatric epilepsy genetics. *Current Opinion in Neurology* 2013; 26(2): 137-145.
39. Nariño D, Quintero R. Status Epilepticus: new concepts about definition, classification and clinical presentation. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27: 2-10.
40. Lowenstein D. Status Epilepticus: An overview of the clinical problem. *Epilepsia* 40 (suppl.1): S3-S8, 1999.
41. Gomez A, Bellas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE): Un paso en la dirección equivocada?. *Rev Neurol* 2011; 52: 541-7.

42. Berg A. Classification and Epilepsy: The future awaits. *Epilepsy Curr.* 2011; 11(5): 138-140.
43. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross J, van Emde B, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 2010; 51: 676–685.
44. Schmidt D, Loscher W. Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiologic and mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858-877.
45. Tellez J, Dhar R, Hernandez L, Wiebe S. Long term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130: 334-345.
46. Salinsky M, Kanter R, Dashieff R. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-334.
47. Newfeld M, Chritik V, Vishne T, Korczyn A. The diagnostic aid of routine EEG findings in patients presenting with a presumed first-ever unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2000; 42: 197-202.
48. Shorvon S. The temporal aspects of prognosis in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1157-1165.
49. Shih T, Lowenstein D. Pharmacoresistant epilepsy: if at first you don't succeed. *Ann Neurol* 2007; 62: 311-313.
50. Luciano A, Shorvon S. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-381.
51. Shorvon S. The treatment of chronic epilepsy: a review of recent studies of clinical efficacy and side-effects. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 159-163.
52. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-139.
53. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 4): 31–37.
54. Perucca E, Tomson T. Monotherapy trials with the new antiepileptic drugs: study designs, practical relevance and ethical implications. *Epilepsy Res* 1999; 32: 247–262.
55. Perucca E. Designing clinical trials to assess antiepileptic drugs as monotherapy: difficulties and solutions. *CNS Drugs* 2008; 22: 917–938.
56. Sander JW. The use of antiepileptic drugs – principles and practice. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 6): 28–34.

57. French J, Kanner A, Bautista J. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy – report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 401–409.
58. French J, Kanner A, Bautista J. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy – report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 410–423.
59. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–1120.
60. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897–908.
61. van Breemen M, Wilms E, Vecht C. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421–430.
62. Bhigjee A, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology* 2006; 67(Suppl. 4): S19–S22.
63. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246–255.
64. Perucca E, Dulac O, Shorvon S. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs* 2001; 15: 609–621.
65. Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy. *Br Med J* 2004; 329: 1199–1200.
66. Cohen M, Cobs S. Anticonvulsive action of azosulfamide in patients with epilepsy. *Arch Neurol Psychiatr* 1941; 46: 676–691.
67. Ansell B, Clarke E. Acetazolamide in the treatment of epilepsy. *Br Med J* 1956; 1: 650–661.
68. Livingston S, Peterson D, Boks L. Ineffectiveness of diamox in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatrics* 1956; 17: 541.
69. Golla F, Hodge SR. Control of petit mal by acetazolamide. *J Ment Sci* 1957; 103: 214–217.
70. Lombroso CT, Forsythe I. A long-term follow-up of acetazolamide (Diamox) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 493–500.
71. Gamble JL. Epilepsy: evidences of body fluid volume disturbance. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 23: 915–919.
72. Ansell B, Clarke E. Epilepsy and menstruation: the role of water retention. *Lancet* 1956; 2: 1232–1235.
73. Poser CM. Modification of therapy for exacerbation of seizures during menstruation. *J Pediatr* 1974; 84: 779.

74. Millichap J, Woodbury D, Goodman L. Mechanism of the anticonvulsant action of acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor. *J Pharmacol Exper Ther* 1955; 115: 251–258.
75. Katayama F, Miura H, Takanashi S. Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies. *Brain Dev* 2002; 24: 150–154.
76. Sweeney K, Chapron D, Brandt J, Gomoling I, Feig P, Kramer P. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 518–524.
77. Syversen G, Morgan J, Weintraub M, Myers G. Acetazolamide induced interference with primidone absorption. Case reports and metabolic studies. *Arch Neurol* 1977; 34: 80–84.
78. Maren T. Acetazolamide and advanced liver disease. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 672–673.
79. Rogawski M, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Rev Neurosci* 2004; 5: 553–564.
80. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–1120.
81. Morselli P. Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995; 515–528.
82. Faigle J, Feldman K. Carbamazepine, chemistry and biotransformation. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995; 499–513.
83. Patsalos P, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 347–356.
84. Patsalos P, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 473–481.
85. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223–1244.

86. Tomson T, Battino D, French J, Harden C, Holmes L, Morrow J, et al. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: the role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 277–282.
87. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy – dosage optimization. *CNS Drugs* 2001; 15: 609–621.
88. Chebib M, Johnston GAR. The ‘ABC’ of GABA receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 937–940.
89. Mehndiratta M, Krishnamurthy M, Rajesh K, Singh G. Clobazam monotherapy in drug naïve adult patients with epilepsy. *Seizure*. 2003; 12(4): 226-8.
90. Tinuper P, Aguglia U, Gastaut H. Use of clobazam in certain forms of status epilepticus and in startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1986; 27(Suppl. 1): S18–S26.
91. Bawden H, Camfield C, Camfield P, Cunningham C, Darwish H, Doodley J, et al. The cognitive and behavioral effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 33: 133–143.
92. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 347–355.
93. Rogawski M, Porter R. Antiepileptic drugs. Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental state compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 223–286.
94. Posner E, Mohamed K, Marson A. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 19; (4): CD003032.
95. White H. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl. 5): S2–S10.
96. Macdonald R, Kelly K. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 5): S1–S8.
97. Davies J. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure* 1995; 4: 267–271.
98. Weinstein A, Allen R. Ethosuximide treatment of petit mal seizures. A study of 87 pediatric patients. *Am J Dis Child* 1966; 111: 63–67.
99. Giaccone M, Bartoli A, Gatti G, Marchiselli R, Pisani F, Latella M, et al. Effect of enzyme inducing anticonvulsants on ethosuximide pharmacokinetics in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 575–579.

100. Sherwin A. Ethosuximide: clinical use. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1995: 667–673.
101. Taylor C, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137–150.
102. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539–542.
103. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292–2298.
104. Goa K, Sorkin E. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409–427.
105. Eldon M, Underwood B, Randinitis E, Sedman A. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Neurology* 1998; 50: 1146–1148.
106. McLean M, Gidal B. Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Clin Ther* 2003; 25: 1382–1406.
107. Macdonald R. Cellular actions of antiepileptic drugs. In: Eadie M, Vajda F (eds). *Antiepileptic Drugs: Pharmacology and Therapeutics*. Berlin: Springer, 1999: 123–150.
108. DeLorenzo R, Sun D. Phenytoin and other hydantoin: mechanisms of action. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E (eds). *Antiepileptic Drugs*, 5th edn. New York: Raven Press, 2002: 551–564.
109. Shorvon S, Chadwick D, Galbraith A, Reynolds E. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978; 1: 474–476.
110. Marson A, Chadwick D. Comparing antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 103–106.
111. Kamali F, Thomas S. Effect of saliva flow rate on phenytoin concentrations: implications for therapeutic monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 565–567.
112. Kinobe R, Parkinson O, Mitchell D, Gillam, E. P450 2C18 catalyzes the metabolic inactivation of phenytoin. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 1868–1875.
113. Bauer L, Blouin R. Phenytoin Michaelis–Menten pharmacokinetics in Caucasian pediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 545–549.

114. Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F. Diphenylhydantoin metabolism, blood levels, and toxicity. *Arch Neurol* 1964; 11: 642–648.
115. Shorvon S, Reynolds E. Anticonvulsant peripheral neuropathy. A clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982; 47: 621–626.
116. Meraw S, Sheridan P. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1196–1199.
117. Meadow S. Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. *Proc R Soc Med* 1970; 63: 48–49.
118. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005; 4: 781–786.
119. Schmidt D, Einicke I, Haenel F. The influence of seizure type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. *Arch Neurol* 1986; 43: 263–265.
120. Seeman P. Membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 583–656.
121. Delorey T, Olsen R. γ -aminobutyric acid. A receptor structure and function. *J Biol Chem* 1992; 267: 6747–6750.
122. VanOrman C, Darrvish H. Efficacy of phenobarbital in neonatal seizures. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 95–99.
123. Jalling B. Plasma concentrations of phenobarbital in the treatment of seizures in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 514–524.
124. Anderson G. Phenobarbital and other barbiturates: chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E (eds). *Antiepileptic Drugs*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 496–503.
125. Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 118–121.
126. Mattson R, Cramer J, Collins J, Smith D, Delgado-Escueta A, Browne T, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145–151.
127. Farwell J, Lee Y, Hirtz D, Sulzbacher S, Ellenberg J, Nelson K. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322: 364–369.

128. Vining E, Mellits E, Dorsen M, Cataldo M, Quaskey S, Spielberg S, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbitone and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165–174.
129. Battino D, Avanzini G, Bossi L, Croci D, Cusi C, Gomeni C, et al. Plasma levels of primidone and its metabolite phenobarbital: effect of age and associated therapy. *Ther Drug Monit* 1983; 5: 73–79.
130. Gutierrez-Alvarez A, Sagarra-Mur D, Jimenez-Corral C. Lacosamida, nuevo antiepileptico con amplias perspectivas. *Rev Neurol*. 2011; 26 (9).
131. Errington A, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 157–169.
132. Beyreuther B, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 21–42.
133. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–453.
134. Biton V, Rosenfeld W, Whitesides J, Fountain N, Vaiciene N, Rudd G. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 418–424.
135. Nickel B, Zisowsky J, Cawello W, Lovern M, Sargentini-Maier M. Population pharmacokinetics of lacosamide (Vimpat) in subjects with partial-onset seizures: results from two phase II trials. Presented at the 37th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology, September 14–16, 2008, Philadelphia, PA. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1129.
136. Gavatha M, Ioannou I, Papavasiliou A. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 20 (4): 691-693.
137. Smith D, Baker G, Davies G. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312–322.
138. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen W. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 356–363.
139. Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G, Brodie M. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 921–924.

140. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares J, Chang G, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1018–1025.
141. Cunnington M, Tennis P; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955–960.
142. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992; 13: 107–112.
143. Wang S, Huang C, Hsu K, Tsai J, Gean P. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdalar neurones. *Neuroreport* 1996; 7: 3037–3040.
144. Waldmeier P, Baumann P, Wicki P, Feldtrauer J, Stierlin C, Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45: 1907–1913.
145. Cunningham M, Jones R. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2139–2146.
146. Dalby N, Nielsen E. Comparison of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res* 1997; 28: 63–72.
147. Wong I, Chadwick D, Fenwick P, Mawer G, Sander J. The long-term use of gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1439–1445.
148. Lhatoo S, Wong I, Polizzi G, Sander J. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1592–1596.
149. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie M. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000; 9: 375–379.
150. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–512.
151. Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer A. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *J Child Neurol* 2003; 18: 133–139.

152. Biton V, Sackellares J, Vuong A, Hammer A, Barrett P, Messenheimer J. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 2005; 65(11): 1737-43.
153. Ramsay R, Pellock I, Garnett W, Sanchez R, Valakas A, Wargin W, et al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10: 191-200.
154. Cohen A, Land G, Breimer D, Yuen W, Winton C, Peck A. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 535-541.
155. Chen C, Casale E, Duncan B, Culverhouse E, Gilman J. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 437-441.
156. Messenheimer J, Giorgi L, Risner M. The tolerability of lamotrigine in children. *Drug Saf* 2000; 22: 303-312.
157. Messenheimer J, Mullens E, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998; 18: 281-296.
158. Yuen A, Land G, Weatherley B, Peck A. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br Clin Pharmacol* 1992; 33: 511-513.
159. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 433-443.
160. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamics consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 191-199.
161. Reimers A, Skogvoll E, Sund J, Spigset O. Drug interactions between lamotrigine and psychoactive drugs: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 342-348.
162. Brodie M, Overstall P, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87.
163. Rowan A, Ramsay R, Collins J, Pryor F, Boardman K, Uthman B, et al. VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-1873.
164. Marson A, Al-Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, Baker G, Chadwick D, et al. SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or

- topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026.
165. Kanner A, Chkenkely I, Frey M. Is there a relationship between the occurrence of adverse events from lamotrigine and its serum concentrations? *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 6): S72–S73.
 166. Pisani F, Oteri G, Russo M, Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141–1146.
 167. Hamilton M, Cohen A, Yuen A, Harkin N, Land G, Weatherly B, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993; 34: 166–173.
 168. Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh S, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861–9866.
 169. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236–242.
 170. Shorvon S, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 1179–1186.
 171. Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavaskiy L, et al. Levetiracetam XR N01235 Study Group . Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 406–414.
 172. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough W, Schiemann-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607–616.
 173. Berkovic S, Knowlton R, Leroy R, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751–1760.
 174. Cavitt J, Privitera M. Levetiracetam induces a rapid and sustained reduction of generalized spike-wave and clinical absence. *Arch Neurol* 2004; 61: 1604–1607.
 175. Altenmüller D, Kühn A, Surges R, Schulze-Bonhage A. Termination of absence status epilepticus by low-dose intravenous levetiracetam. *Epilepsia* 2008; 49: 1289–1290.

176. Patsalos P. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–724.
177. Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen J, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734–744.
178. Doheny H, Ratnaraj N, Whittington M, Jefferys J, Patsalos P. Blood and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the rat. *Epilepsy Res* 1999; 34: 161–168.
179. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Mechachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of Levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111–1116.
180. Johannessen S, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–777.
181. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42: 36–39.
182. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80–87.
183. Cramer J, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble M. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 124–132.
184. Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier M, Stockis A. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 503–512.
185. Gidal B, Baltés E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res* 2005; 64: 1–11.
186. Otoul C, De Smedt H, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 2111–2115.
187. Koch M, Polman S. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4): CD006453.
188. Schmidt D, Elger C. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 627–635.

189. Houtkooper M, Lammertsma A, Meyer J, Goedhart D, Meinardi H, van Oorschot C, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693–698.
190. Dickinson R, Hooper W, Dunstan P, Eadie M. First dose and steady-state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 69–74.
191. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff B, Brodie M, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451–460.
192. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jacobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70–76.
193. Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195–204.
194. Cloyd J, Remmel R. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20(Suppl. 2): S139–S151.
195. Sonnen A. (1990) Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 1990; 82(Suppl. 133): S34–S37.
196. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido G, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783–787.
197. Reinikainen K, Keranen T, Halonen T, Komulainen H, Riekkinen P. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 284–289.
198. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45: 13–18.
199. Warner G, Figgitt D. Pregabalin: as adjunctive treatment of partial seizures. *CNS Drugs*, 2005; 19: 265–272.
200. Dooley D, Donovan C, Meder W, Whetzel S. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45: 171–190.
201. Errante L, Petroff O. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure* 2003; 12: 300–306.

202. Ryvlin P. Defining success in clinical trials – profiling pregabalin, the newest AED. *Eur J Neurol* 2005; 12: 12–21.
203. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: findings from 7 randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448–1454.
204. Zin C, Nissen L, Smith M, O’Callaghan J, Moore B. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008; 22: 417–442.
205. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456–472.
206. Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 499–511.
207. Mease P, Russell I, Arnold L, Florian H, Young J, Martin S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008; 35: 502–514.
208. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 263–272.
209. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 769–781.
210. Elger C, Brodie M, Anhut H, Lee C, Barrett J. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46: 1926–1936.
211. Sirven J, Fife T, Wingerchuck D, Drazkowski J. Second-generation antiepileptic drugs’ impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 40–47.
212. Hitiris N, Barrett J, Brodie M. Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: five case reports. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 418–421.
213. Malaga I, Sanmarti F. Two cases of painful gynecomastia and lower extremity pain in association with pregabalin therapy. *Epilepsia* 2006; 47: 1576–1579.
214. Brodie M, Wilson E, Wesche D, Alvey C, Randinitis E, Posvar E, et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of

- carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1407–1413.
215. Ferrendelli J. Concerns with antiepileptic drug initiation: safety, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2001; 42: 28–30.
 216. Lozsadi D, Hemming k, Marson A. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD 007302.
 217. Zhang X, Velumian A, Jones O, Carlen P. Modulation of high voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 1): S52–S60.
 218. Kawasaki H, Tancredi V, D’Arcangelo G, Avoli M. Multiple actions of the novel anticonvulsant drug topiramate in the rat subiculum in vitro. *Brain Res* 1998; 807: 125–134.
 219. White H, Brown S, Woodhead J, Skeen G, Wolf H. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997; 28: 167–179.
 220. McLean M, Bukhari A, Wamil A. Effects of topiramate on sodium-dependent action-potential firing by mouse spinal cord neurons in cell culture. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 1): S21–S24.
 221. Dodgson S, Shank R, Maryanoff B. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 1): S35–S39.
 222. Gibbs J III, Sombati S, DeLorenzo R, Coulter D. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 1): S10–S16.
 223. Biton V, Montouris G, Ritter F, Riviello J, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic–clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1330–1337.
 224. Elterman R, Glauser T, Wyllie E, Reife R, Wu S, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1338–1344.
 225. Faught E, Wilder B, Ramsay R, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1684–1690.
 226. Sachdeo R, Glauser T, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A doubleblind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882–1887.

227. Glauser T, Clark P, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 1): S91–S94.
228. Cross J. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002; 11: 406–410.
229. Caldwell G, Wu W, Masucci J, McKown L, Gauthier D, Jones W, et al. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, Topiramate in animals and humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 30: 151–164.
230. Biton V, Edwards K, Montouris G, Sackellares J, Harden C, Kamin M. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173–179.
231. Lee S, Sziklas V, Andermann F, Farnham S, Risse G, Gustafson M, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339–347.
232. Naritoku D, Hulihan J, Schwarzman L, Kamin M, Olson W. Effect of cotherapy reduction on tolerability of epilepsy add-on therapy: a randomized controlled trial. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 418–423.
233. Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744–747.
234. Banta J, Hoffman K, Budenz D, Ceballos E, Greenfield D. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 112–114.
235. Sachdeo R, Sachdeo S, Walker S, Kramer L, Nayak R, Dose D. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996; 37: 774–780.
236. Rosenfeld W, Dose D, Walker S, Nayak R. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317–323.
237. Dodson W, Kamin M, Kraut L, Olson W, Wu S. Topiramate titration to response: analysis of individualized therapy study (TRAITS). *Ann Pharmacother* 2003; 37: 615–620.
238. Ueda Y, Willmore L. Molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins by valproic acid in rat hippocampus during epileptogenesis. *Exp Brain Res* 2000; 133: 334–339.
239. Vreugdenhil M, Wadman W. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999; 40: 1512–1522.

240. Henriksen O, Johannessen S. Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate: a 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 504–523.
241. Callaghan N, Kenny R, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 639–644.
242. Dean J, Penry J. Valproate monotherapy in 30 patients with partial seizures. *Epilepsia* 1988; 29: 140–144.
243. Beydoun A, Sackellares J, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. *Neurology* 1997; 48: 182–188.
244. Covanis A, Gupta A, Jeavons P. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693–720.
245. Turnbull D, Howel D, Rawlins M, Chadwick D. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J* 1985; 290: 816–819.
246. Ramsey R, Wilder B, Murphy J, Holmes G, Uthman B. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. *J Epilepsy* 1992; 5: 55–60.
247. Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B, de la Cruz N, Despland P, Egli M, et al. Monotherapy with valproate in primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl. 2): S8–S11.
248. Iivanainen M, Himberg J. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39: 236–238.
249. Bruni J, Willmore L, Wilder B. Treatment of postanoxic intention myoclonus with valproic acid. *Can J Neurol Sci* 1979; 6: 39–42.
250. Rollinson R, Gilligam B. Post-anoxic action myoclonus (Lance-Adams syndrome) responding to valproate. *Arch Neurol* 1979; 36: 44–45.
251. Fahn S. Post-anoxic action myoclonus: improvement with valproic acid. *N Engl J Med* 1978; 299: 313–314.
252. Sato S, White B, Penry J, Dreifuss F, Sackellares J, Kupferberg H. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32: 157–163.

253. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Dally M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 830–836.
254. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45: 1049–1053.
255. Lyseng-Williamson K, Yang L. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs* 2007; 67(15): 2231-56.
256. Bilo L, Meo R. Polycystic ovary syndrome in woman using valproate: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24 (10): 562-70.
257. Cloyd J, Fischer J, Kriel R, Kraus D. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 22–29.
258. Sugimoto T, Muro H, Woo M, Nishida N, Murakami K. Metabolite profiles in patients on high-dose valproate monotherapy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 107–112.
259. Kanner A, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55: 588–591.
260. Jackson M. Depression and anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (1): 45-47.
261. Durá T. Epilepsy and epileptic syndromes among primary school children (6-12 years). *An Pediatr* 2007; 66: 11-6.
262. Rivas A, Tobon A, Rivas J, Miranda A. Frecuencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan dos instituciones de tercer nivel en Cali Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatria* 2010; 39(4): 693-704.
263. Chalen V. Estudio descriptivo de la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan el Hospital Psiquiátrico Universitario del valle y la liga contra la Epilepsia en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2007; 31 - 49.
264. Hesdorffer D, Hauser W, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Epilepsy and suicide risk. *Lancet Neurol.* 2007; 6(10): 847.
265. Bell G, Sander J. Suicide risk in epilepsy: where do we stand? *Lancet Neurol.* 2007; 6(8): 666-667.
266. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen P, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8) 693-698.

267. Guerrero E, Guerrero S. Epilepsia y depresión. Un enfoque desde la atención primaria. *Rev Chilena de Epilepsia* 2006; 7(1): 8-12.
268. Hermann B, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbid in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 2: S31-S41.
269. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Epilepsia*. 2001; 42(4): 464-75.
270. Orozco C, Verdejo A, Sanchez J, Altazurra A, Perez M. Neuropsicología clínica en la cirugía de lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2002; 35(12): 1116-1135.
271. Gaitatzis A, Trimble M, Sander J. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-220.
272. Karseski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: experts opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7 Suppl 1: S1-S64.
273. Kessler R, McGonagle K, Zhao S, Nelson C, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 617-626.
274. Bijl R, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-595.
275. Offord D, Boyle M, Campbell D, Goering P, Lin E, Wong M, et al. One-year prevalence of psychiatric disorder in Ontarians 15 to 64 years of age. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 559-563.
276. Perini G, Tosin C, Carraza C, Bernasconi G, Canevini M, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 601-605.
277. Shukla G, Srivastava O, Katiyar B, Joshi V, Mohan P. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 411-417.
278. Manchanda R, Shaefer B, McLachlan R, Blume W, Wiebe S, Girvin J, et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 82-89.
279. Blumer D, Wakhu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998; 39: 478-486.

280. Patten S, Wang J, Williams J, Currie S, Beck C, Maxwell C, et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J psychiatry* 2006; 51: 84-90.
281. Hasin D, Woodwin R, Stinson F, Grant B. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on alcoholism and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097-1106.
282. Kesler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-3105.
283. Kanner A. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 21-27.
284. Weissman M, Merikangas K. The epidemiology of anxiety and panic disorder: an update. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(suppl): 11-17.
285. Lieb R, Becker E, Altamira C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 445-452.
286. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45: 1613-1622.
287. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 95-101.
288. Samuels J, Nestadt G, Romanoski A, Folstein M, McHugh P. DSM-III personality disorders in the community *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1055-1062.
289. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-596.
290. Lenzenwenger M, Lane M, Loranger A, Kessler R. DSM-IV personality disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2007; 62(6): 553-564.
291. Weissman M, Bland R, Canino G, Greenwald S, Hwu H, Joyce P, et al. Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychol Med* 1999; 29: 9-17.
292. Kessler R, Borges G, Walters E. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 617-626.
293. Jones J, Hermann B, Barry J, Gilliam F, Kanner A, Meador K. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempt in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4(suppl 3): S31-S38.

294. Grabowska A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 411-417.
295. Campos-Castello J. Neuropsicología de la epilepsia: ¿qué factores están implicados? *Rev Neurol.* 2006; 43 (Suple 1): S59-S70.
296. Preskorn S, Fast G. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 381-384.
297. Dailey J, Naritoku D. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow Neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323-1329.
298. Alper K, Schuartz K, Kolts R, Khan A. Seizures incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drugs Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (4): 345-354.
299. Kelly C, Dhaun N, Laing W, Strachan F, Good A, Bateman D. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 67-71.
300. Isbister G, Bowe S, Dawson A, Whyte I. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277-285.
301. Boyer E, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120.
302. Jacob S, Spinler S. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618-1622.
303. Lange S, Julien R, Fowler G. biphasic effects of imipramine in experimental models of epilepsy. *Epilepsy* 1976; 17: 183-195.
304. Leander J. Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine and ameltolide (LY201116). *Epilepsia* 1992; 33: 573-576.
305. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (Supple 10): S48-S56.
306. Ojemann L, Baugh Bookman C, Dudley D. Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology* 1987; 37: 1525-1527.
307. Specchio L, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 133-136.

308. Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 1995; 45: 1926-1927.
309. 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: 316-318.
310. Kanner A. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol* 2006; 5: 107-108.
311. Post R. Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 2): 5-14.

INDICE DE CUADROS

Cuadro No. 1 PREVALENCIA DE DEPRESION EN EPILEPSIA	55
Cuadro No. 2 SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	56
Cuadro No. 3 EDAD CLASIFICADA DE LOS PACIENTES	57
Cuadro No. 4 EDAD CLASIFICADA SEGÚN SEXO	58
Cuadro No. 5 RESULTADOS DE LA NDDI-E	59
Cuadro No. 6 NIVEL DE RIESGO SUICIDA	60
Cuadro No. 7 ESCALA DE DEPRESION SEGÚN NDDI-E	61
Cuadro No. 8 ESCALA DE ANSIEDAD SEGÚN GAD-7	62
Cuadro No. 9 DEPRESION SEGÚN SEXO	63
Cuadro No. 10 DEPRESION SEGÚN EDAD	64
Cuadro No. 11 FRECUENCIA DE CRISIS PREVIAS	65
Cuadro No. 12 FRECUENCIA DE CRISIS A LOS 3 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO	66
Cuadro No. 13 COMPARACION DE LOS VALORES DE NDDI-E INICIAL Y ALOS 6 MESES ..	67

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico No. 1 PREVALENCIA DE DEPRESION EN EPILEPSIA	55
Gráfico No. 2 SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	56
Gráfico No. 3 EDAD CLASIFICADA DE LOS PACIENTES	57
Gráfico No. 4 EDAD CLASIFICADA SEGÚN SEXO	58
Gráfico No. 5 RESULTADOS DE LA NDDI-E	59
Gráfico No. 6 NIVEL DE RIESGO SUICIDA	60
Gráfico No. 7 ESCALA DE DEPRESION SEGÚN NDDI-E	61
Gráfico No. 8 ESCALA DE ANSIEDAD SEGÚN GAD-7	62
Gráfico No. 9 DEPRESION SEGÚN SEXO	63
Gráfico No. 10 DEPRESION SEGÚN EDAD	64
Gráfico No. 11 FRECUENCIA DE CRISIS PREVIAS	65
Gráfico No. 12 FRECUENCIA DE CRISIS A LOS 3 Y 6 MESES DE TRATAMIENTO	66
Gráfico No. 13 COMPARACION DE LOS VALORES DE NDDI-E INICIAL Y ALOS 6 MESES ..	67

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1

CLASIFICACION DEL ESTADO EPILEPTICO DE LA CONFERENCIA DE SANTA MONICA 1979	22
---	----

Tabla No. 2

PROPUESTA DE LA COMISION SOBRE CLASIFICACION Y TERMINOLOGIA DE LA ILAE 2001	23
--	----

Tabla No. 3

CLASIFICACION SEMIOLOGICA DEL “STATUS EPILEPTICUS” SEGÚN LOS TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS	24
---	----

CLASIFICACION SEMIOLOGICA DEL ESTADO EPILEPTICO ILAE	25
---	----

ANEXOS

MINI

Mini Internacional Neuropsychiatric Interview

(Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional)

A. Episodio Depresivo Mayor

A1 En las últimas 2 semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días?

NO SI 1

A2 ¿En las últimas 2 semanas, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban?

NO SI 2

¿CODIFICÓ SI EN A1 O A2? NO => SI

(Si codificó SI, seguir con la pregunta siguiente A3, si no, pasar a módulo B).

A3 En las últimas 2 semanas, cuando se sentía deprimido o sin interés en las cosas:

- a. ¿Disminuyó o aumentó su apetito casi todos los días? Perdió o ganó peso sin intentarlo? Por ejemplo variaciones en el último mes de $\pm 5\%$ de su peso corporal o $\pm 3,5$ Kg. para una persona de 70 kg.
CODIFICAR SI, SI CONTESTÓ SI EN ALGUNA.

NO **SI** **3**

- b. ¿Tenía dificultad para dormir casi todas las noches (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche, se despertaba temprano en la mañana o dormía excesivamente)?

NO **SI** **4**

- c. ¿Casi todos los días, hablaba o se movía usted más lento de lo usual, o estaba inquieto o tenía dificultades para permanecer tranquilo?

NO **SI** **5**

- d. ¿Casi todos los días, se sentía la mayor parte del tiempo fatigado o sin energía?

NO **SI** **6**

- e. ¿Casi todos los días, se sentía culpable o inútil?

NO **SI** **7**

- f. ¿Casi todos los días, tenía dificultad para concentrarse o tomar decisiones?

NO **SI** **8**

- g. ¿En varias ocasiones, deseó hacerse daño, se sintió suicida, o deseó estar muerto?

NO **SI** **9**

CODIFICÓ SI EN 5 O MÁS RESPUESTAS (A1-A3)?

NO

SI

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL

SI EL PACIENTE CODIFICA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL, CONTINUE CON A4, DE LOS CONTRARIO CONTINUE CON EL MÓDULO B:

A4 a. ¿En el transcurso de su vida, tuvo otros períodos de dos o más semanas, en los que se sintió deprimido o sin interés en las mayoría de las cosas y que tuvo las mayoría de los problemas de los que acabamos de hablar?

NO

SI

10

b. ¿Ha tenido alguna vez un período de por lo menos dos meses, sin depresión o sin la falta de interés en la mayoría de las cosas y ocurrió este período entre dos episodios depresivos?

NO

SI

11

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR RECIDIVANTE

Episodio depresivo mayor con síntomas melancólicos

SI EL PACIENTE CODIFICA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL (A3=SI), EXPLORAR LO SIGUIENTE:

A5 a. ¿CODIFICÓ SI EN A2?

NO

SI

b. ¿Durante el período más grave del episodio depresivo actual, perdió la capacidad de reaccionar a las cosas que previamente le daban placer o le animaban? Si **NO**, ¿Cuándo algo bueno le sucede, no logra hacerle sentirse mejor aunque sea temporalmente?

NO **SI** **12**

¿CODIFICÓ SI EN A5a O A5b?

NO => **SI**

A6 ¿Durante las últimas 2 semanas, cuando se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas:

a. ¿Se sentía deprimido de una manera diferente al tipo de sentimiento que ha experimentado cuando alguien cercano a usted se ha muerto?

NO **SI** **13**

b. ¿Casi todos los días, por lo regular se sentía peor en las mañanas?

NO **SI** **14**

c. ¿Casi todos los días, se despertaba por lo menos dos horas antes de su hora habitual, y tenía dificultades para volver a dormirse?

NO **SI** **15**

d. ¿CODIFICÓ SI EN A3c (ENLENTECIMIENTO O AGITACIÓN PSICOMOTORA)?

NO **SI**

e. ¿CODIFICÓ SI EN A3a (ANOREXIA O PÉRDIDA DE PESO)?

NO **SI**

- f. ¿Se sentía excesivamente culpable o era su sentimiento de culpa desproporcionado con la realidad de la situación?

NO SI 16

¿CODIFICÓ SI EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE A6?

NO => SI

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS ACTUAL

B. Trastorno distímico

SI LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE ACTUALMENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR, **NO** EXPLORE ESTE MÓDULO.

- B1 ¿En los últimos 2 años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo?

NO => SI 17

- B2 ¿Durante este tiempo, ha habido algún período de 2 meses o más, en el que se haya sentido bien?

NO SI 18

- B3 Durante este período en el que se sintió deprimido la mayor parte del tiempo:

- a. ¿Cambió su apetito notablemente?

NO SI 19

C. Riesgo de suicidio

Durante este último mes: Puntos

C1	¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?	NO	SI	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

SUME EL NÚMERO TOTAL DE PUNTOS DE LAS RESPUESTAS (C1-C6) Y ESPECIFICAR EL NIVEL RIESGO SUICIDIO:

1-5 puntos: Leve. 6-9 puntos: Moderado. ≥10: Alto

NDDI-E

NEUROLOGICAL DEPRESIVE DISORDER INVENTORY IN EPILEPSY

(INVENTARIO NEUROLOGICO DE DESORDENES DEPRESIVOS EN EPILEPSIA)

Marcar el número que mejor describa los síntomas presentes en las últimas 2 semanas inclusive hoy

SINTOMAS	SIEMPRE	ALGUNA VEZ	RARA VEZ	NUNCA
Todo es un esfuerzo	4	3	2	1
Me he sentido frustrado	4	3	2	1
Nada de lo que hago me sale bien	4	3	2	1
Me he sentido culpable	4	3	2	1
Tengo dificultad para encontrar placer	4	3	2	1
He pensado que estaria mejor muerto	4	3	2	1

GAD-7

GENERALIZED ANXIETY DISORDER

(DESORDEN GENERALIZADO DE ANSIEDAD)

Marcar el número que mejor describa los síntomas presentes en las últimas 2 semanas inclusive hoy

SINTOMAS	TODOS LOS DIAS	MAS DE LA MITAD DE LOS DIAS	MENOS DE LA MITAD DE LOS DIAS	NUNCA
Me he sentido nervioso, ansioso o tenso	3	2	1	0
No puedo controlar mis emociones	3	2	1	0
Muy preocupado por distintos motivos	3	2	1	0
Tengo problemas para relajarme	3	2	1	0
Es difícil quedarme quieto	3	2	1	0
Me molesto o irrito fácilmente	3	2	1	0