

Epilepsia y depresión

Juan José Poza

Resumen

Epilepsia y depresión con frecuencia aparecen asociadas. La relación entre ambas parece ser biunívoca, pues la epilepsia predispone a sufrir depresión y no es raro que los pacientes con depresión desarrollen una epilepsia poco tiempo después de comenzar con los trastornos de ánimo. La causa de esta relación es múltiple. Por un lado, hay factores neurobiológicos que pueden ocasionar ambos trastornos. Así, algunas estructuras encefálicas, entre las que destacan el hipocampo, la amígdala, la región orbitofrontal y el cerebelo, están implicadas en el control de las emociones, y su disfunción, a menudo, provoca epilepsia. Además, el desbalance de varios neurotransmisores, especialmente serotonina, glutamato y GABA, está implicado en ambos trastornos. Finalmente, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también se ve alterado en ambos procesos. Por otro lado, los pacientes con epilepsia sufren un estigma que bien puede inducir trastornos depresivos. Los fármacos antiepilépticos tienen también un perfil psicotrópico, variable de unos a otros, que puede inducir o agravar la depresión. Detectar precozmente la depresión en pacientes con epilepsia es importante, pues condiciona su calidad de vida y puede repercutir negativamente en el control de la epilepsia al disminuir la adherencia a fármacos y aumentar la sensibilidad de efectos secundarios. Además, es un factor a tener en cuenta a la hora de elegir el fármaco antiepiléptico más adecuado para no agravar un trastorno del ánimo subyacente. En caso de que se presente, la depresión debe ser tratada de forma paralela a la epilepsia. La prevención que recoge la literatura sobre los riesgos de acentuar las crisis por el uso de fármacos antidepresivos se ha demostrado infundada.

Palabras clave: Epilepsia. Depresión. Suicidio. Fármacos antiepilépticos. Antidepresivos.

Abstract

Epilepsy and depression are frequently associated. The relationship between them seems to be reciprocal. Epilepsy predisposes to depression and people with depression have a higher risk of developing epilepsy than general population. Seizures usually start in the first months after the debut of depression. The cause of this association is multiple. In one way, numerous neurobiological factors may be responsible simultaneously of both disorders. Some encephalic structures, like hippocampus, amygdala, orbitofrontal cortex, and cerebellum are implicated in emotional control and pathogenesis of seizures. Moreover, the disequilibrium in the action of different neurotransmitters, like glutamate, GABA and serotonin, is related with both depression and epilepsy. Finally, dysfunction in hypothalamus-pituitary-adrenal axis is also related with both diseases. People with epilepsy are also exposed to social discrimination and stigma, which can be in part responsible of mood disorders. Antiepileptic drugs have a psychotropic profile, different from one to another, which can induce or aggravate depression. Early diagnosis of mood disorders in people with epilepsy is crucial, because they determine the quality of life, may worsen the adherence to the treatment and increase the sensitivity to side effects of drugs. Moreover, it is important to consider this possibility when choosing the most adequate antiepileptic drug without aggravating psychiatric comorbidity. If depression is detected, it should be treated effectively. Nowadays we know that most antidepressants are secure in people with epilepsy. (Kranion. 2019;14:17-23)

Corresponding author: Juan José Poza, jpozaa@gmail.com

Key words: Epilepsy. Depression. Suicide. Antiepileptic drugs. Antidepressants.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos en general, especialmente la ansiedad y la depresión, son frecuentes en los pacientes con epilepsia¹. Podría interpretarse que esto se debe a la reacción ante una enfermedad crónica y, en ocasiones, invalidante, como puede ser la epilepsia, con la limitación que supone poder sufrir, sin previo aviso y en cualquier situación, una crisis, a menudo, muy aparatoso. Sin embargo, esta no es la única razón, ni probablemente la más importante, de la asociación entre epilepsia y depresión. De hecho, la frecuencia con la que aparecen síntomas depresivos en pacientes con epilepsia es mucho mayor que la que se ha determinado en otras enfermedades crónicas, también potencialmente limitantes², tanto médicas, como pueden ser el cáncer, la diabetes o el asma, como neurológicas, como por ejemplo la esclerosis múltiple³. Además, la comorbilidad es similar en niños y adultos^{4,5}. Esto hace sospechar que existe un mecanismo neurobiológico detrás de esta asociación, de modo que la misma lesión cerebral que provoca las crisis ocasiona el trastorno de ánimo. Los efectos psicótropos de los fármacos antiepilepticos también pueden influir en la aparición de alteraciones psiquiátricas en pacientes con epilepsia. En cualquier caso, identificar precozmente esta comorbilidad tiene gran importancia, pues es uno de los determinantes fundamentales en la calidad de vida del paciente, la cual se verá beneficiada con la instauración de un tratamiento específico si fuera necesario y puede condicionar la elección del tratamiento antiepileptico más adecuado, ya que el perfil psiquiátrico de los distintos fármacos antiepilepticos difiere de unos a otros.

PREVALENCIA DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EPILEPSIA

La asociación epidemiológica entre epilepsia y depresión está ampliamente documentada en la literatura científica. Los estudios realizados tienen algunos sesgos importantes, pues los más detallados proceden de unidades de epilepsia muy especializadas, en las que se atienden preferentemente los casos más complejos y refractarios, mientras que los realizados en poblaciones más amplias suelen tener menor nivel de detalle y cabe la posibilidad de más falsos positivos, tanto en lo que se refiere al diagnóstico de epilepsia como de depresión. Podemos tomar como referencia una cifra aproximada de un 22-29% de pacientes con epilepsia que sufren

depresión, procedente de estudios epidemiológicos comunitarios amplios, que duplica, e incluso llega a triplicar, la prevalencia de la depresión en población general (6-12%)^{6,7}. Además, las cifras de prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia superan con mucho a las encontradas en otras enfermedades crónicas, tanto no neurológicas, como el asma o la diabetes, como neurológicas, como la migraña o la esclerosis múltiple.

Se observa una relación entre la frecuencia de las crisis y la presencia de depresión. Así, se detectan trastornos del ánimo en el 3-5% de los pacientes libres de crisis, el 10% de los que sufren menos de una crisis mensual y el 21-55% de los que sufren una epilepsia refractaria con abundantes crisis^{8,9}.

Por otro lado, hay una relación con el tipo de epilepsia. La depresión es más frecuente en las epilepsias focales que en las generalizadas, y, dentro de las parciales, se presenta más a menudo en las epilepsias del lóbulo temporal que en las extratemporales.

También se ha publicado que la ideación suicida y la mortalidad por suicidio en pacientes con epilepsia duplican la cifra encontrada en la población general. El riesgo de suicidio es mayor en los casos diagnosticados previamente de trastorno psiquiátrico, tanto depresión como ansiedad, los que tienen antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, en los que han manifestado ideación suicida previa y en los pacientes con epilepsia refractaria. Paradójicamente, se ha observado un repunte de casos de suicidio al conseguir un buen control de las crisis en pacientes con epilepsias previamente farmacorresistentes. Los eventos suicidas ocurren preferentemente en los seis primeros meses tras el diagnóstico de la epilepsia^{10,11}. Otro periodo especialmente crítico son los seis primeros meses tras una cirugía de la epilepsia, incluso cuando esta ha sido exitosa¹².

Un fenómeno diferente son los trastornos de ánimo asociados a la crisis epiléptica. Algunos pacientes, especialmente con crisis originadas en el lóbulo límbico, pueden presentar trastornos psiquiátricos, como depresión, ansiedad o psicosis, tanto preictales como ictales o postictales. Las alteraciones preictales pueden anteceder en varias horas, o incluso días, a la propia crisis. Los fenómenos ictales surgen de forma paroxística y son incongruentes con el estado emocional del sujeto en ese momento. La depresión postictal es la más frecuente de las tres. Puede persistir durante horas e incluso una semana, puede llegar a ser muy intensa, especialmente en las primeras 72 h, y puede incluso provocar ideación suicida.

LA DEPRESIÓN COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA SUFRIR EPILEPSIA

Varios estudios epidemiológicos, realizados en diferentes países, han encontrado en los pacientes con epilepsia una elevada prevalencia de trastornos de ánimo, que preceden a la aparición de las crisis¹³⁻¹⁵. En los pacientes con ansiedad o depresión el riesgo de desarrollar una epilepsia idiopática o criptogenética triplica al encontrado en la población general. Estas cifras se mantienen tanto en la población pediátrica como en la edad adulta. Se podría pensar que los fármacos antidepresivos, supuestamente capaces de reducir el umbral epileptógeno, podrían ser los responsables de esta situación. Sin embargo, en un metaanálisis de ensayos clínicos se observó que el riesgo de sufrir epilepsia era mayor en los pacientes con depresión tratados con placebo que en aquellos que habían recibido un fármaco antidepresivo¹⁶. De hecho, en varios estudios animales y en ensayos abiertos, algunos antidepresivos, como la fluoxetina, la sertralina o el citalopram, han mostrado actividad antiepileptica¹⁷⁻¹⁹. Por tanto, parece que es la propia depresión, y no la intervención farmacológica, lo que favorece el desarrollo de la epilepsia. Con frecuencia, el proceso depresivo se seguía, al poco tiempo de su inicio, de la aparición de crisis, lo que sugiere una causa común que podría haber provocado uno y otro, o, alternativamente, que el cuadro depresivo hubiera facilitado el desarrollo de la epilepsia. Efectivamente, en los modelos animales de depresión, el *kindling* amigdalar se consigue con mucha mayor facilidad en los animales sometidos a un elevado nivel de estrés, lo que da apoyo experimental a esta hipótesis.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS COMUNES EN LA EPILEPSIA Y LA DEPRESIÓN

Desde la antigüedad, se sospecha que la epilepsia y la depresión comparten mecanismos fisiopatológicos. Ya Hipócrates afirmaba que eran las dos caras de la misma moneda y que, según del lado que esta cayera, se manifestaban unos síntomas u otros. A partir de esta teoría, buscando la forma de inducir crisis epilépticas para dar la vuelta a la moneda de la melancolía, se llegó al *electroshock* como medida terapéutica de la depresión.

El conocimiento ha evolucionado desde entonces, y hoy sabemos que ambos trastornos no solo no son excluyentes, sino que, a menudo, coinciden. Pero los mecanismos neurobiológicos

relacionados con su génesis siguen siendo, en gran medida, desconocidos.

El hipocampo y la amígdala son dos estructuras cerebrales intensamente relacionadas con el procesamiento de las emociones y frecuentemente implicadas en la génesis de la epilepsia. En pacientes con epilepsia mesial temporal, la tendencia a sufrir depresión comórbida se correlaciona con el grado de atrofia y disfunción hipocampal^{20,21}. También el cerebelo está implicado tanto en la epileptogénesis como en el procesamiento de las emociones. La disfunción en las conexiones entre el hipocampo, el cerebelo y los lóbulos frontales se ha implicado recientemente en la aparición de depresión en pacientes con epilepsia²².

El desbalance en la acción de algunos neurotransmisores también puede provocar tanto trastornos de ánimo como crisis. Por ejemplo, la serotonina, diana principal de la acción de la mayoría de los antidepresivos, está relacionada con la epileptogénesis. Los receptores 5-HT1A se encuentran localizados principalmente en las estructuras límbicas, y su hipoactividad favorece tanto los trastornos de ánimo como la génesis de crisis epilépticas del lóbulo temporal. Por otro lado, el glutamato, principal neurotransmisor excitador, relacionado con la hiperexcitabilidad neuronal que favorece la epileptogénesis, está significativamente elevado en pacientes con depresión y, especialmente, en aquellos que han presentado intentos de suicidio²³. Finalmente, tanto los pacientes con epilepsia como los que sufren depresión, especialmente aquellos con las formas más refractarias al tratamiento, presentan una hipoactividad GABAérgica. La actividad de todos estos neurotransmisores está íntimamente ligada entre sí, de modo que la acción de uno controla la estimulación o inhibición de los otros. Otro sistema que también parece implicado en la génesis de la depresión y la epilepsia sería el opioide, de modo que los polimorfismos en los diferentes tipos de receptores predispondrían al desarrollo de ambas enfermedades.

Un tercer mecanismo que relaciona ambas enfermedades es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal. El exceso de glucocorticoides que se produce en consecuencia ocasiona una disminución de la densidad glial y neuronal en distintas zonas de la corteza cerebral, con hiperactividad glutamatérgica e hipoactividad serotoninérgica y GABAérgica. Así, en pacientes con ambas enfermedades se aprecia un significativo adelgazamiento cortical bilateral en la región periorbital, la cingular y los lóbulos temporales. La acción de los corticoides provoca alteraciones inflamatorias, que se han implicado en la génesis de ambos trastornos.

En cualquier caso, aunque la frecuencia de la asociación es elevada, muchos pacientes con epilepsia no sufren depresión, y a la inversa, lo que sugiere que se precisa una coincidencia simultánea de varios de estos factores, o de otros aún desconocidos, para que ambas enfermedades afecten a la vez a un mismo paciente.

FACTORES PSICOSOCIALES QUE FACILITAN LA APARICIÓN DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad crónica que lleva aparejado un importante estigma social. El hecho de poder perder la conciencia sin previo aviso y llevar a cabo conductas anómalas incontrolables, frecuentemente muy aparatosas, supone una carga difícil de llevar y puede ser complicado compatibilizarlo con una vida social activa. Así pues, no es de extrañar una tendencia a la retracción e introversión en estos pacientes. Por otro lado, la enfermedad puede suponer una serie de limitaciones que recortan la autonomía o la actividad laboral. El acceso a la conducción de vehículos puede estar limitado, con la dependencia que esto supone en algunos casos. Por otro lado, el diagnóstico de epilepsia ocasiona, de hecho, la imposibilidad de ejercer determinadas profesiones, como la conducción profesional de vehículos o aquellas que lleven aparejado el uso de armas de fuego. Como consecuencia de todo esto, el paciente puede sentirse desmoralizado, tener una baja autoestima y una percepción negativa del futuro. En efecto, la ausencia de actividad laboral y la limitación de las relaciones sociales son factores que se asocian a mayor riesgo de depresión en pacientes con epilepsia²⁴.

EFFECTOS PSICOTRÓPICOS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Los fármacos antiepilepticos, además de sus obvios efectos anticrisis, llevan aparejado un perfil psicotrópico, en ocasiones muy evidente. Muchos de ellos, fundamentalmente los que actúan bloqueando los canales de sodio, como las carboxamidas o la lamotrigina, tienen un efecto estabilizador del ánimo y, de hecho, se utilizan ampliamente en psiquiatría con este propósito. Lo mismo ocurre con el ácido valproico. Por el contrario, otros pueden inducir trastornos depresivos, en ocasiones intensos. En este grupo incluiríamos el topiramato, la zonisamida, el levetiracetam y los barbitúricos. En 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA), tras revisar 199 ensayos clínicos

controlados con placebo de 11 antiepilepticos diferentes, lanzó una alerta al detectar un incremento de la presencia de ideación suicida y el riesgo de suicidio en los pacientes que habían tomado estos fármacos²⁵. Estudios posteriores sugieren que el uso de antiepilepticos no añade un riesgo adicional de suicidio en pacientes con epilepsia^{26,27}.

Además del perfil psicotrópico del fármaco, en el desarrollo de depresión inducida por antiepilepticos influye la velocidad de titulación: es mayor cuanto más rápidos son el escalado²⁸, la dosis total y el uso de politerapia, especialmente cuando la carga farmacológica es muy elevada²⁹. Los pacientes con lesiones límbicas serían más susceptibles de sufrir este efecto secundario. El déficit de folato parece ser un factor predisponente, lo mismo que los antecedentes familiares de depresión.

A parte de por su mecanismo de acción intrínseco, los antiepilepticos podrían provocar depresión por una normalización forzada, es decir, por una supresión rápida de la actividad epiléptica en un paciente en el que previamente era muy abundante. Si bien este fenómeno se presenta habitualmente con un brote psicótico, puede hacerlo también con un cuadro depresivo. Curiosamente, mientras que la psicosis se asocia a una supresión completa de la actividad epiléptica, la depresión se manifiesta más frecuentemente en los casos en los que la reducción de la actividad es muy importante pero no completa.

Conocer el perfil psicológico del enfermo es importante a la hora de decidir el fármaco más adecuado para él, desde el inicio del tratamiento. Si presenta una tendencia depresiva previa, será preferible elegir un fármaco estabilizador del ánimo y evitar aquellos con perfil depresógeno, pues el trastorno de ánimo, aparte de hacer sufrir al paciente, dificultará el control de la epilepsia, ya que añade un componente de sobredimensión de los posibles efectos secundarios y de mala adherencia al tratamiento. Por otro lado, en el caso de que haya que sustituir un fármaco antiepileptico por otro, debido a una falta de respuesta adecuada de la epilepsia, habrá que considerar también el perfil psicológico del paciente y los efectos de los fármacos que se cambian sobre este perfil, para evitar agravar o inducir un cuadro depresivo por retirar un fármaco estabilizante del ánimo o por añadir un antiepileptico de perfil depresógeno.

CONSECUENCIAS DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE CON EPILEPSIA

Multitud de estudios han encontrado que la coexistencia de depresión es uno de los principales

factores que disminuyen la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, incluso más que las propias crisis³⁰⁻³³.

Probablemente, la mayor complicación que puede provocar un trastorno depresivo sea el riesgo de suicidio. En pacientes con epilepsia, se ha reportado un riesgo de suicidio que multiplica 2-7 veces el de la población general. Como hemos indicado, algunos fármacos antiepilepticos pueden incrementar este riesgo.

Se observa una tendencia a mayor refractariedad de la epilepsia en los pacientes que sufren concomitantemente depresión^{34,35}. Esto puede deberse, por un lado, a los mecanismos neurobiológicos citados, con la disfunción de neurotransmisores y la activación de inflamación, de modo que las formas más graves serían las que cursan con mayor variedad de síntomas, incluyendo crisis rebeldes y trastorno de ánimo³⁶. Además, factores como el estrés pueden ser simultáneamente causa de depresión y acentuar las crisis. Así pues, el control de estos factores puede ayudar a controlar tanto una como otra enfermedad. Por último, los pacientes con depresión, en general, tienen menor adherencia al tratamiento antiepileptico, lo que, obviamente, disminuye la respuesta a este³⁷. Esto lleva a un círculo vicioso, pues la persistencia de las crisis acentúa la depresión y provoca la pérdida de confianza en la medicación, con un peor cumplimiento, que agrava aún más la tendencia a sufrirlas.

A menudo, los pacientes con epilepsia asociada a depresión son más sensibles a los efectos secundarios de los antiepilepticos. Por un lado, un ánimo bajo disminuye la motivación para soportar los efectos adversos iniciales, frecuentes hasta que se produce la adaptación a la medicación. Por otro, la coexistencia de fármacos antidepresivos puede provocar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, así como la suma de efectos secundarios comunes a ambas familias farmacológicas. Finalmente, la disfunción neurobiológica que provoca simultáneamente epilepsia y depresión puede facilitar la aparición de efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

CÓMO EVALUAR LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE CON EPILEPSIA

De todo lo dicho, se extrae que es de capital importancia detectar precozmente los trastornos de ánimo en los pacientes con epilepsia, de manera que se puedan abordar adecuadamente los problemas asociados a la depresión, incluyendo el riesgo de suicidio, y se pueda orientar el tratamiento antiepileptico con base en el perfil psicológico del paciente.

Existen varias herramientas validadas para la detección de síntomas depresivos en epilepsia. Quizá la más empleada por su sencillez sea la escala *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*, de la que existe una versión validada y de uso libre en español^{38,39}. El inventario de Beck o la escala de ansiedad y depresión de Hamilton también se emplean, fundamentalmente en estudios de investigación, pero su mayor complejidad dificulta su utilización en la práctica clínica.

Dada la trascendencia de los trastornos psiquiátricos en los pacientes con epilepsia, sería recomendable realizar un test de despistaje al menos una vez al año⁴⁰.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EPILEPSIA

Cuando en un mismo paciente coexisten epilepsia y depresión, ambas entidades deben ser abordadas adecuadamente de forma paralela, si se quiere tener éxito en el objetivo final, que es el bienestar del paciente. La literatura clásica recogía un riesgo de empeoramiento de las crisis con los antidepresivos, pues estos parecían rebajar el umbral epileptógeno. Esta asunción procedía de datos experimentales en modelos animales. Sin embargo, tras una extensa experiencia clínica recogida y publicada, no parece existir un riesgo de empeoramiento de las crisis asociado al uso de antidepresivos, salvo quizás con dosis elevadas de clomipramina y de bupropión de liberación inmediata⁴¹. El considerable riesgo de crisis asociado al uso de litio, reportado en textos clásicos con base en casos anecdotáticos, no se confirma en las revisiones sistemáticas⁴².

Con algunos fármacos, como la fluoxetina o el citalopram, se ha observado un efecto bifásico. A dosis bajas, terapéuticas, muestran cierta actividad antiepileptica, probablemente porque reducen el riesgo de crisis asociada a la propia depresión. Por el contrario, a dosis elevadas, tóxicas, presentan actividad proepiléptica⁴³.

Un problema que puede surgir es la interacción farmacocinética entre algunos antiepilepticos y antidepresivos⁴⁴. Los antiepilepticos inductores enzimáticos potentes, como la carbamazepina, la fenitoína o el fenobarbital, pueden disminuir de forma significativa los niveles de antidepresivos y, por tanto, afectar a su eficacia. Al contrario, el valproato, por su efecto inhibidor, incrementa los niveles de antidepresivos y puede provocar farmacopatología. Por su parte, los antidepresivos, en su mayoría, son inhibidores de diversas subunidades del CYP450, especialmente de CYP2D6, con lo que podrían aumentar los niveles de

antiepilepticos de metabolismo hepático y favorecer la aparición de efectos secundarios. Los fármacos antiepilepticos de eliminación preferentemente renal y que no afecten al metabolismo hepático serán los que menos capacidad de interacción tendrán con los antidepresivos.

Otro aspecto a considerar es la posibilidad de efectos secundarios comunes en algunos antiepilepticos y antidepresivos, que podrían sumarse. Así, es frecuente que muchos antidepresivos, especialmente la mirtazapina y la paroxetina, provoquen un aumento de peso, que puede ser también un efecto secundario de varios antiepilepticos, como el valproato, la pregabalina, la gabapentina o la carbamazepina. La disfunción sexual, frecuentemente asociada al uso de antidepresivos, puede agravarse con los antiepilepticos inductores enzimáticos, como la carbamazepina, la fenitoína o el fenobarbital. Los antidepresivos tricíclicos y los antiepilepticos que contienen en su molécula un anillo aromático, como las carboxamidas, la fenitoína o la lamotrigina, pueden provocar reacciones alérgicas y existe riesgo de que se produzcan reacciones cruzadas⁴⁵.

La tianeptina es un antidepresivo especial, con un mecanismo de acción diferente al del resto de medicamentos con esta indicación, basado en la modulación de la actividad glutamatérgica e independiente de las monoaminas, como serotonina, noradrenalina o dopamina. A pesar de que su acción glutamatérgica pudiera hacer temer un empeoramiento de las crisis, el seguimiento de una serie de 74 pacientes con epilepsia tratados con este fármaco demostró que no empeoraba la enfermedad⁴⁶. Es más, en modelos animales de crisis inducidas por pentylenetetrazol o por *electroshock*, la tiapeneptina mostró cierta actividad antiepileptica^{47,48}. El efecto antiepileptico se antagoniza con cafeína, lo que podría indicar que estaría mediado por la acción de la tianeptina sobre el receptor A1 de adenosina⁴⁹. Esto, junto con la ausencia de interacciones farmacocinéticas con los diferentes antiepilepticos, lo convierte en un fármaco especialmente atractivo para el tratamiento de la depresión asociada a epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salpekar JA, Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy Behav*. 2018; [Epub ahead of print].
2. Josephson CB, Jette N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):409-24.
3. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, et al. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res*. 1996;25(2):113-8.
4. Jones JE, Siddarth P, Almane D, Gurbani S, Hermann BP, Caplan R. Identification of risk for severe psychiatric comorbidity in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(11):1817-25.
5. Hesdorffer DC, Baldwin E, Caplan R, Berg AT. How do we measure psychiatric diagnoses? Implications of the choice of instruments in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014; 31:351-5.
6. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry*. 1987;151: 95-101.
7. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-44.
8. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia*. 1996;37(2):148-61.
9. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract*. 1999;49(440):211-4.
10. Lim HW, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP, et al. Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *J Clin Neurol*. 2010;6(2):81-8.
11. Christensen J, Vestergaard M, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case - control study. *Lancet Neurology*. 2007;6(8):693-8.
12. Malmgren K, Starmark JE, Ekstedt G, Rosén H, Sjöberg-Larsson C. Nonorganic and organic psychiatric disorders in patients after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2002;3(1):67-75.
13. Hesdorffer DC, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, Kjartansson O. Depression and attempted suicide as risk factors for incident unprovoked seizures and epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;59(1):35-41.
14. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012; 72(2):184-91.
15. Adelöw C, Anderson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 2012; 78(6):396-401.
16. Alper KR, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345-54.
17. Fava M, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*. 2003;12(5):316-8.
18. Specchio LM, 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(3):133-6.
19. Fava M, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. The anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. 1995;45(10):1926-7.
20. Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, WH T. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia*. 2009;50(5):1067-71.
21. Gilliam FG, Maton BM, Martin RC, Sawrie SM, Faught RE, Hugg JW, et al. Hippocampal 1H-MRSI correlates with severity of depression symptoms in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2007;68(5):364-8.
22. Peng W, Mao L, Yin D, Sun W, Wang H, Zhang Q, et al. Functional network changes in the hippocampus contribute to depressive symptoms in epilepsy. *Seizure*. 2018; 60:16-22.
23. Peng WF, Ding J, Mao LY, Li X, Liang L, Chen CZ, et al. Increased ratio of glutamate/glutamine to creatine in the right hippocampus contributes to depressive symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):144-9.
24. Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Nagańska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(2):411-7.
25. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics (2008). Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality. 2008. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>. Y disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM192556.pdf>.
26. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2010;363(6):542-51.
27. Raju Sagiraju HK, Wang CP, Amuan ME, Van Cott AC, Altalib HH, Pugh MJV. Antiepileptic drugs and suicide-related behavior: Is it the drug or comorbidity? *Neurol Clin Pract*. 2018;8(4):331-9.
28. Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1072-6.
29. Reijns R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2004;5 Suppl 1:S66-76.
30. Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol*. 1995;52(10):997-1003.
31. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodter R. Patient validated content of epilepsy specific quality of life measurement. *Epilepsia*. 1997; 38(2):233-6.
32. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62(2):258-61.
33. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol*. 2008;7(2):151-60.
34. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2-3):192-6.
35. Petrovski S, Szoekie CEI, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75(11):1015-21.

36. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure.* 2017;49:79-82.
37. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;36:138-43.
38. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):399-405.
39. Di Capua D, Garcia-Garcia ME, Reig-Ferrer A, Fuentes-Ferrer M, Toledoano R, Gil-Nagel A, et al. Validation of the Spanish version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2012;24(4):493-6.
40. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):409-24.
41. Steinert T, Fröscher W. Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(4):121-35.
42. De Haro L, Roelandt J, Pommier P, Prost N, Arditti J, Hayek-Lanthois M, et al. Circonstances d'intoxication par sels de lithium : expérience du centre antipoison de Marseille sur 10 ans. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003;22(6):514-9.
43. Steinert T, Baier H, Fröscher W. Epileptic seizures under treatment with antidepressants and neuroleptics. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011;79(3):138-43.
44. Górska N, Słupski J, Cubala WJ, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M. Antidepressants in epilepsy. *Neurof Neurochir Pol.* 2018. [Epub ahead of print].
45. Tallian K. Three clinical pearls in the treatment of patients with seizures and comorbid psychiatric disorders. *Ment Health Clin.* 2018;7(6):235-45.
46. Moon J, Jung KH, Shin JW, Lim JA, Byun JI, Lee ST, et al. Safety of tianeptine use in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;34:116-9.
47. Borowicz KK, Banach M, Piskorska B, Czuczwar SJ. Effect of acute and chronic tianeptine on the action of classical antiepileptics in the mouse maximal electroshock model. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):379-88.
48. Reeta Kh, Prabhakar P, Gupta YK. Anticonvulsant activity of the antidepressant drug, tianeptine, against pentylenetetrazole-induced seizures mitigates cognitive impairment in rats. *Behav Pharmacol.* 2016;27(7):623-32.
49. Uzbay TI, Kayir H, Ceyhan M. Effects of tianeptine on onset time of pentylenetetrazole-induced seizures in mice: possible role of adenosine A1 receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(2):412-6.