

FRECUENCIA DE SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES CON EPILEPSIA TRATADOS EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE LA FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA Y FUNDACIÓN LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA

Carolina Ñungo^{a,c}, Adolfo Álvarez^{a,c,d}, Rafael Vásquez^{b,d},
Mauricio Espitia^{a,c}, Carlos Medina Malo^{a,c,d}, Álvaro Izquierdo^{a,d}

*Este artículo está basado en la tesis de especialización de Carolina Ñungo bajo la dirección del segundo y tercer autor. Fragmentos de este artículo fueron presentados como poster en el XIV Congreso Nacional de Epilepsia en Medellín, Colombia, Septiembre de 2008.

Resumen

La epilepsia es una condición neurológica crónica que debido a su etiología, mecanismo fisiopatológico, a la clínica y al tratamiento tiene importantes repercusiones en el estado biopsicosocial de las personas que la padecen. En las últimas décadas se ha llamado la atención hacia el deterioro mental, emocional y en general en la calidad de vida de estos pacientes al padecer diferentes trastornos psicológicos. El tipo de comorbilidad psiquiátrica que con mayor frecuencia se diagnóstica en los pacientes con epilepsia es el trastorno depresivo. Este estudio permite demostrar que la frecuencia de síntomas de depresión en un grupo de adolescentes entre 13 y 17 años con epilepsia es 4 veces mayor al compararlos con un grupo de personas de la misma edad sin epilepsia. Además el padecer epilepsia es el factor de

asociación más importante para presentar síntomas depresivos de forma independiente con respecto a la edad o estrato socioeconómico. Debido al tamaño de la muestra (90 pacientes) no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas con respecto a los distintos tipos de epilepsia, su evolución y tratamiento, aunque se halló una mayor tendencia a la depresión en aquellos pacientes con diferentes tipos de crisis (focales y generalizadas), con epilepsia mal controlada y los que requieren politerapia. Este el primer estudio en adolescentes realizado en nuestro país que demuestra la relevancia que tiene este tipo de trastornos en nuestros pacientes como se había demostrado en otros estudios a nivel mundial.

Palabras clave

Síntomas depresivos, epilepsia, adolescentes.

^a Departamento de Pediatría, Unidad de Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

^b Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

^c Fundación Liga Central contra la Epilepsia, Bogotá, Colombia.

^d Docentes Universidad Nacional de Colombia.

Summary

The epilepsy is a chronic neurological condition that due to its aetiology, physiopathological mechanism, the clinic and the treatment it has important repercussions in the biopsychosocial state of the people suffer who it. In the last decades the attention has been called towards the mental deterioration, emotional and generally in the quality of life of these patients when suffering different psychological disorders. The type of psychiatric comorbidity that most frequently is diagnosticated in the patients with epilepsy is the depressive disorder. This study shows that the frequency of symptoms of depression in a group of adolescents between 13 and 17 years with epilepsy is 4 times greater when comparing them with a group of people of the same age without epilepsy. In addition suffering epilepsy is the factor of association more important to present depressive symptoms of independent form with respect to the age, sort or socioeconomic layer. Due to the sample size (90 patients) statistically significant differences with respect to the types of epilepsy, their evolution and treatment could not be found, although there are a greater tendency to the depression in those patients with different types from crisis (focal and generalized), with epilepsy not controlled and those that require politerapy. This first study in adolescents realized in our country that demonstrates the relevance that has east type of disorders in our patients since it had been demonstrated in other studies to world-wide level.

Key words

Depressive symptoms, epilepsy, adolescents

1. Introducción

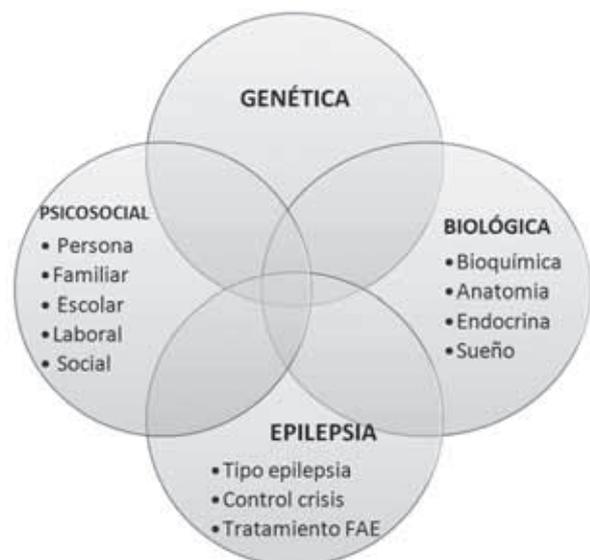
La epilepsia ha sido estigmatizada desde tiempos inmemorables y cuando se le empezó a considerar como una enfermedad, se pensaba que era un trastorno mental y no una condición o manifestación de múltiples cuadros agudos o crónicos [1]. Todo el rechazo y discriminación que se ha generado alrededor de esta enfermedad afecta el entorno psicosocial de los pacientes llevándolos en muchos casos a

tener cambios en su conducta, en su ánimo, en su vida cotidiana y laboral que finalmente los limita y los lleva a sentirse relegados. Esto es evidente desde los tiempos de Hipócrates quien reconoció en estos pacientes un ánimo “melancólico” o una personalidad especial que los diferenciaba implacablemente de otras personas, y en muchas ocasiones se les atribuía incluso la tendencia a cometer crímenes y delitos [2-5].

La epilepsia como muchas otras patologías en neurología, es una enfermedad compleja [6-13], (Figura 1) y debe sus manifestaciones a la interacción de muchos factores: genéticos [14-21], biológicos [22-29], psicosociales [30-37] e inherentes a la enfermedad [38-40], que hacen que cada caso sea realmente único y amerite la vigilancia de las complicaciones más frecuentes como la depresión, que cuando se presenta de forma severa requiere tratamiento especializado, hospitalización y la toma de decisión acerca de dar o no dar fármacos como reto de difícil resolución para el neurólogo o psiquiatra [41-47].

La prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia oscila entre 23 – 33% de acuerdo a los estudios mundiales [48-49] y con una mayor frecuen-

Figura 1. La epilepsia como enfermedad compleja cambia sus manifestaciones de acuerdo a las interacciones de diversos factores genéticos, biológicos, psicosociales, etc.



cia de ideación e intentos de suicidio generando un aumento de la tasa de mortalidad en 3 veces con respecto a la población general y en 9 veces el riesgo de suicidio [50-56]. También se ha visto que los pacientes que han requerido manejo con fármacos psicotrópicos u hospitalizaciones para controlar los cuadros psiquiátricos tienen 10 veces más riesgo de suicidio ya que presentan cuadros de mayor severidad sobre todo en aquellos con síntomas interictales o peri-ictales [57-64].

Cada día aparecen más estudios en niños y adolescentes que relacionan estas dos patologías y se encuentra una inmensa dificultad para diagnosticarlos de forma temprana porque sus síntomas son muy particulares y distintos de los del adulto (irritabilidad, ira, baja de rendimiento académico, ansiedad, comportamientos regresivos, hipersomnio, cambios de peso, etc.) [65-75].

Se ha encontrado que los pacientes que inician la epilepsia durante la adolescencia, con una alta frecuencia de crisis y con múltiples medicamentos anticonvulsivantes presentan mayor riesgo de intentos de suicidio sobre todo en el primer año que sigue a su diagnóstico [35, 67, 76-77]. También, aquellos que presentan epilepsia del lóbulo temporal presentan 25 veces más riesgo de depresión [78-93].

Todos estos factores de riesgo descritos que permiten buscar pacientes con una mayor tendencia a presentar depresión y así llevar a cabo un seguimiento más estrecho en estos casos [94-98] (Tabla 1).

Siendo Colombia un país en desarrollo con unas condiciones sociales y económicas bien conocidas por nosotros, la situación de las personas con enfermedades crónicas es crítica, más cuando se trata de enfermedades neurológicas que por el estigma social y por el temor de la comunidad ha hecho que se les discrimine, se les rechace, se les sobreproteja o inclusive se trate de ocultar su condición [1].

Teniendo en cuenta lo anterior no es de sorprenderse que no haya datos claros en nuestro país sobre la incidencia o prevalencia de las comorbilidades en estos pacientes y menos en adolescentes, lo que lleva a la preocupante situación de que en definitiva no se esté buscando este tipo de complicaciones.

Teniendo en cuenta el contexto anterior decidimos realizar este estudio buscando obtener datos estadísticos sobre nuestros pacientes en la Fundación Hospital de la Misericordia y la Liga Central contra la Epilepsia y destacar la importancia de la coexistencia de estas dos condiciones que disminuyen notoriamente la calidad de vida de nuestros pacientes.

2. Objetivo General

Determinar la frecuencia de síntomas depresivos en pacientes adolescentes con epilepsia tratados en estas dos instituciones y compararlos con pacientes sin epilepsia entre abril del 2007 – abril del 2008.

Tabla 1. Diversos factores relacionados con el desarrollo de depresión en pacientes con epilepsia

Asociados	No asociados	Indefinidos
Edad: 12 – 18 años Tipo epilepsia: lóbulo temporal y mioclónica juvenil Edad inicio más temprana Antecedentes familiares psicopatología Factores familiares Percepción pacientes Estigmatización	Lateralidad de las crisis Culturas o países	Genero Tipo de crisis Frecuencia/recurrencia crisis Nivel socioeconómico Fármacos antiepilépticos

3. Objetivos específicos

- Caracterizar las variables clínicas, demográficas y epidemiológicas en pacientes adolescentes con epilepsia manejados en la Fundación Hospital de la Misericordia y la Fundación Liga Central Contra la Epilepsia.
- Determinar las variables clínicas, demográficas y epidemiológicas que están asociadas a la presencia de síntomas depresivos en pacientes adolescentes con epilepsia tratados en estas 2 instituciones.
- Determinar si los pacientes con epilepsia tienen una mayor predisposición para presentar depresión que los niños sin epilepsia en la población adolescente bogotana.

4. Metodología

Diseño: Estudio de cohorte transversal de asociación (cross sectional)

Antes de proceder con la recolección de datos, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Fundación Hospital de la Misericordia, la Fundación Liga Central Contra la Epilepsia y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Se consideró que no presentaba riesgos de tipo físico, social o legal, puesto que el estudio no implicó procedimientos más allá de responder las preguntas que se hicieron o autorizar la revisión de la historia clínica. Se garantizó total confidencialidad y sólo los investigadores tuvieron acceso a los cuestionarios.

Entre mayo del 2007 y abril del 2008 se identificaron los pacientes adolescentes con epilepsia en el servicio de consulta externa de neuropediatría de las 2 instituciones que cumplían con los criterios de inclusión.

Previo consentimiento informado de los padres y de los pacientes se tomaron datos demográficos y variables clínicas de interés y se aplicó el *Children's*

Depression Inventory (CDI) (el cual ya está validado en español y en nuestro país) 99,100. Se calificó tomando como punto de corte para positividad un puntaje de 12 o más confirmando que el tiempo de evolución de los síntomas era de 6 meses o más para evitar confusión con otros trastornos con síntomas depresivos agudos. Estos pacientes fueron remitidos prioritariamente al servicio de psiquiatría infantil para su valoración, confirmación del diagnóstico y posterior tratamiento.

Se aplicó la misma escala a un grupo de adolescentes de un colegio de Bogotá con nivel académico entre 8° y 11° de secundaria que cumplieran con los criterios de inclusión y firmaran el consentimiento junto a sus padres. De igual manera se calificó la escala, se averiguó acerca del tiempo de evolución de los síntomas en caso de resultados positivos y se remitió a psiquiatría infantil (Fig. 2).

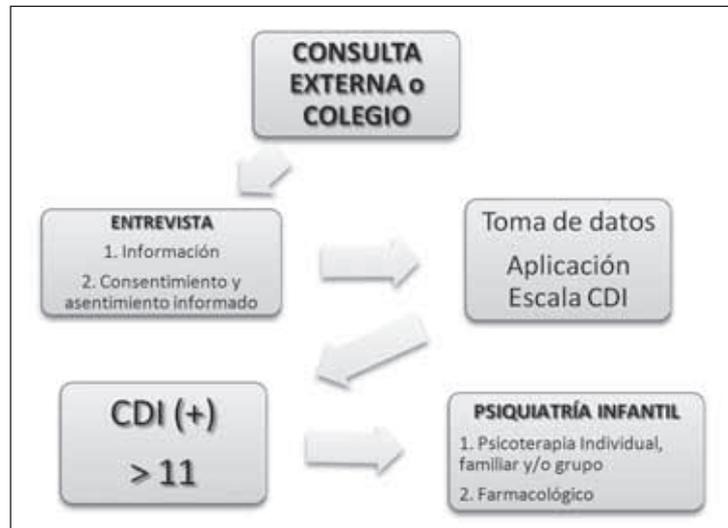
Con los datos obtenidos se realizaron estadísticas descriptivas en variables clínicas y sociodemográficas. Para variables continuas se realizaron diferencia de medias por medio de una prueba t student para variables con distribución normal o prueba de Wilcoxon para variables sin distribución normal, para datos categóricos se realizó una prueba de diferencia de proporciones. Con el fin evaluar independencia entre la presencia de síntomas depresivos y las variables medidas en este estudio se realizará una prueba χ^2 , en caso de que la prueba sea significativa se calcularán OR. Para los análisis multivariados se empleará regresión logística para determinar que variables clínicas y sociodemográficas pueden estar asociadas al desarrollo de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia. Las pruebas serán a dos colas con un $\alpha = 0,05$.

Para el análisis de los datos se usó paquete estadístico STATA.

Criterios de inclusión para pacientes con epilepsia

- Diagnóstico clínico de epilepsia con o sin tratamiento para la epilepsia.
- Más de seis meses de evolución clínica.

**Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de los pacientes evaluados en el estudio.
Cuando los síntomas resultaban positivos se remitía a psiquiatría infantil para iniciar tratamiento**



- Paciente de consulta externa.

Criterios de inclusión para adolescentes sin epilepsia

- Sujetos sanos sin epilepsia entre los 13 y 17 años

Criterios de exclusión para ambos grupos

- Pacientes que no den el asentimiento
- Pacientes cuyos padres que no den el consentimiento informado.
- Pacientes analfabetas.
- Pacientes que estén imposibilitados para realizar la encuesta por trastornos motores, cognitivos, sensoriales (IMOC, RM, sordera, ceguera).

5. Resultados

Adolescentes con epilepsia

Se aplicó la escala a 93 pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia de los cuales 3 no se incluyeron pues posteriormente se encontró que

tenían retardo mental confirmado por pruebas de coeficiente intelectual. (Figura 3).

Las datos demográficos mostraron que 49 pacientes eran mujeres (54.4%) y 41 hombres (45.5%). El 77.8% vivían en la ciudad de Bogotá, la mayoría en estrato socioeconómico 3 (55.5%). El 60% eran estudiantes y el 95.6% habían alcanzado la secundaria como nivel académico máximo.

En cuanto a las variables relacionadas con la epilepsia se encontró que el 53.3% de los pacientes tenían crisis generalizadas, el 30% crisis focales, el 6.7% crisis focales con generalización secundaria y 10% con crisis focales y generalizadas. El 73.4% fueron diagnosticados hacia más de un año y el 59% presentaban al menos una crisis al año.

86 pacientes de los 90 evaluados permanecían en tratamiento farmacológico, 69 en monoterapia y 17 en politerapia, usando como medicaciones de elección el ácido valproico o la carbamazepina según el tipo de síndrome epiléptico. Solo 4 pacientes no usaban ningún fármaco pues sus crisis estaban controladas completamente.

Solamente 2 pacientes habían cursado con diagnóstico de depresión previamente al inicio de la

epilepsia, y en 1 solo caso había antecedentes de depresión en la familia.

Los resultados del Children's Depression Inventory (CDI) fueron positivos en el 60% de los pacientes. Al hacer el análisis de variables demográficas como factores de asociación para presentar síntomas depresivos no se encontró ninguna relación significativa en cuanto al género, nivel socioeconómico, ocupación o escolaridad (Tabla 2).

En cambio se encontró que todos los pacientes con crisis focales con generalización secundaria y con crisis mixtas (focales y generalizadas) tenían síntomas de depresión. También se evidenció una tendencia mayor a presentar depresión en los pacientes con más tiempo de evolución de la epilepsia, pero no se pudo establecer una p estadísticamente significativa (p 0.098) que permitiera confirmar el resultado. No hubo asociación en cuanto al uso o no de tratamiento de la epilepsia ni al fármaco antiepiléptico

Tabla 2. Factores asociados a síntomas de depresión en paciente con epilepsia

Variables		Síntomas de Depresión				Valor p
		Positivos		Negativos		
Edad (media; SD; años)		15,4 (1.53)		15.16 (1.6)		0,51 ^α
Género	Mujer	29	53.7%	20	55.6%	0.863 ^β
	Hombre	25	46.3%	16	44.4%	
Tipo de crisis	Focales	18	33.3%	15	41.7%	0.035 ^β
	Generalizadas	27	50%	21	58.3%	
	Mixta	9	16.7%	0	0%	
Frecuencia de Crisis	Diaria	8	14.8%	5	13.9%	0.596 ^β
	Semanal	6	11.1%	2	5.6%	
	Mensual	11	20.4%	5	13.9%	
	Anual	29	53.7%	24	66.6%	
Tiempo de evolución	De 2 – 12 meses	11	20.4%	13	36.1%	0.098 ^β
	Más de 12 meses	43	79.6%	23	63.9%	
Tipo de síndrome	Extra - frontal	10	18.5%	7	19.4%	0.847 ^β
	Frontal	11	20.4%	9	25%	
	Generalizado	33	61.1%	20	55.6%	
Tratamiento con antiepilépticos	No	1	1.8%	3	8.3%	0.174 ^μ
	Si	53	98.2%	33	91.7%	
Tipo de fármaco	Primera línea ^λ	46	86.8%	29	87.9%	1 ^μ
	Segunda línea	7	13.2%	4	12.1%	
	Monoterapia	43	81.1%	26	78.8%	0.788 ^μ
	Politerapia	10	18.9%	7	21.2%	
Antecedentes personales depresión	No	53	98.1%	35	97.2%	0.77 ^μ
	Si	1	1.9%	1	2.8%	
Antecedentes familiares de depresión - epilepsia	No	28	51.8%	22	61.1%	0.386 ^β
	Si	26	48.2%	14	38.9%	

^α Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann Whitney), ^β Prueba Chi2, ^μ Prueba exacta de Fisher's, ^λ Primera línea: ácido valproico o carbamazepina

Figura 3. Número de pacientes evaluados con epilepsia

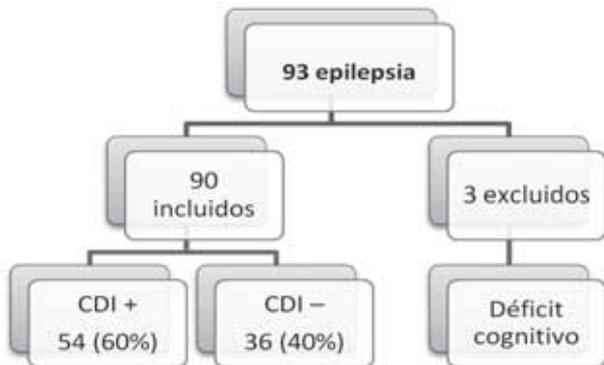


Figura 4. Número de adolescentes evaluados sin epilepsia



utilizado. Tampoco con los antecedentes personales o familiares de depresión (Tabla 2).

Adolescentes sin epilepsia

Se reunieron 108 encuestas de adolescentes sin epilepsia y se excluyeron 8 pues no firmaron consentimiento informado o no llenaron de forma completa los datos solicitados (Figura 4).

De los 100 incluidos se analizaron los datos de edad, género y estrato socioeconómico los cuales fueron similares y sin diferencias estadísticas significativas con respecto a los pacientes con epilepsia (Tabla 3).

Los resultados del Children's Depression Inventory (CDI) fueron positivos para síntomas de depresión en 26% de los adolescentes sin epilepsia con un puntaje significativamente más bajo ($p < 0.0001$)

en sujetos sin epilepsia que en los pacientes con epilepsia (media 9,48 vs 14.1).

Posteriormente se calcularon las OR para las diferentes características demográficas evaluadas en los 2 grupos mostrado que:

1. La edad ni el estrato socioeconómico son variables de de asociación para sufrir síntomas de depresión.
2. El ser de género masculino se convierte en un factor protector ya que la OR es menor de 1 (0.27) con una p de 0.0001 y un IC de 0.14 – 0.52.
3. Los pacientes con epilepsia tienen una frecuencia 4.3 veces mayor de padecer síntomas de depresión que los adolescentes sin epilepsia (Tabla 4).

Tabla 3. Comparación de las variables demográficas y el resultado del CDI en paciente con y sin epilepsia

Variables		Sin epilepsia		Con epilepsia		Valor p
Edad (media; SD; años)		15,31 (1.55)		15.32 (1.56)		0,96 ^α
Género	Mujer	42	42%	49	54.4%	0.086 ^β
	Hombre	58	58%	41	45,6%	
Estrato	1 - 2	37	37%	33	36.7%	0.729 ^β
	3	52	52%	50	55.6%	
	4 - 6	11	11%	7	7.7%	
CDI (media; SD)		9.48 (5.7)		14.1 (6,23)		0,0001 ^α

^α Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann Whitney), ^β Prueba Chi²

Tabla 4. Comparación de las variables demográficas y el resultado del CDI en paciente con y sin epilepsia

Variables	Síntomas depresión				Valor p	OR μ (IC 95%)	OR λ (IC 95%)	
	Positivo		Negativa					
Edad (media; SD; años)	15,33 (1.56)		15.28 (1.56)		0,77 α	0.98 (0.81 – 1.18)	0.94 (0.76 – 1.16)	
Genero	Mujer	53	66.2%	38	54.4%	0.0001 β	1	1
	Hombre	27	33.8%	72	45,6%		0.26 (0.15 – 0.49)	0.27 (0.14 – 0.52)
Estrato	1 - 2	25	31.2%	45	36.7%	0.366 β	1	1
	3	46	57.5%	56	55.6%		1.48 (0.79 – 2.76)	1.6 (0.79 – 3.3)
	4 - 6	9	11.3%	9	7.7%		1.8 (0.63 – 5.12)	2.2 (0.74 – 6.9)
Sin epilepsia	26	32.5%	74	67.3%	0,77 α	1	1	
Con epilepsia	54	67.5%	36	32.7%	0,0001 α	4.27 (2.3 – 7.9)	4.3 (2.2 – 8.3)	

α Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann Whitney), β Prueba Chi2, μ OR crudo, λ OR ajustado. Se ajustaron por las variables genero, edad, estrato y epilepsia

6. Discusión y conclusiones

La prevalencia mundial de epilepsia en niños oscila entre el 0.05 y el 1%, cursando con cualquier tipo de comorbilidad psiquiátrica en el 28.6 – 58.3% de los casos [43, 67]. Esta asociación es 3 a 6 veces más frecuente que en la población general (6.6%) y que en otras enfermedades crónicas (11.6%) [35, 50-54, 77].

Inicialmente se atribuyeron estos síntomas a la pobre adaptación social de estos pacientes y el estigma que aun hoy en día se mantiene ante las personas que padecen epilepsia [1, 4]. Posteriormente se ha visto que estos síntomas no solo son consecuencia de las complicaciones psicosociales sino que hacen parte de la sintomatología que produce la epilepsia como enfermedad [71,101-102].

Esta comorbilidad altera importantemente la calidad de vida de los pacientes con epilepsia [20,103] y aumentan la tasa de mortalidad por la mayor prevalencia de ideación suicida en estas personas que llega hasta un 20% [55, 61, 64, 104-107]. Estos síntomas son más evidentes en aquellos niños o adolescentes que han tenido una mayor duración de la epilepsia sin control.

Además la depresión afecta negativamente la respuesta al tratamiento antiepiléptico disminuyen-

do el umbral de crisis y la respuesta a los fármacos antiepilépticos provocando que la epilepsia se torne refractaria [108-110].

En nuestro país poco a poco se ha ido mostrando la preocupación con respecto al diagnóstico de este tipo de comorbilidades en los pacientes con epilepsia. En Cali se desarrollo un estudio similar en adultos que evidenció también la alta, prevalencia (59%) de depresión en estos pacientes [111].

De igual manera que los artículos publicados en Estados Unidos, Europa y Latinoamerica [45, 57, 112-118], nuestro estudio reporta una muy alta frecuencia de síntomas de depresión en adolescentes (60%) lo cual consideramos está asociado a la alta complejidad de los casos que se atienden en las 2 instituciones que son centro de referencia de todo el país.

Se demostró además que tienen una frecuencia 4 veces mayor de síntomas de depresión que en los adolescentes sin epilepsia, lo que nos permite confirmar sin lugar a dudas que estos síntomas están directamente asociados con la epilepsia y no con otras variables demográficas o clínicas analizadas.

El ser de género masculino resultó ser un factor protector, ya que en conjunto los adolescentes varones con o sin epilepsia padecen menos de síntomas

de depresión. Este hallazgo es concordante también con otros datos publicados previamente.

El mal control de crisis con un mayor tiempo de duración de la epilepsia es el factor que con mayor frecuencia favorece la aparición de depresión [119-120]. En nuestro estudio no pudimos llegar a demostrar esta asociación pero los análisis estadísticos revelaron una tendencia mayor a presentar síntomas depresivos en aquellos casos que persistían las crisis por más de 12 meses. Estos datos vienen a reforzarse por el hecho de que los 9 pacientes con crisis focales y generalizadas (y de más difícil control) cursaban todos con síntomas depresivos.

Este estudio nos ha permitido entender la epilepsia no como una enfermedad simple, si a una condición compleja que presenta múltiples complicaciones. La depresión, por supuesto, es una de las más importantes porque deteriora implacablemente la calidad de vida, aumentan la mortalidad y disminuye la probabilidad de tener un adecuado control de la epilepsia.

Por tanto es necesario, desarrollar programas dentro de las clínicas de epilepsia que permitan identificar los pacientes en riesgo de padecerla de manera que se detecte y se trate de forma temprana [121-122].

7. Limitaciones

Los resultados de este estudio solo son aplicables únicamente a los grupos de adolescentes estudiados por lo cual no podemos generalizar los datos a una mayor población.

A pesar de ello los datos son tan contundentes que es recomendable ampliar este tipo de estudios a otras instituciones y otras poblaciones para tener un contexto más real de la depresión y la epilepsia en nuestra ciudad y de ser posible en nuestro país.

Lo ideal sería realizar un estudio multicéntrico que amplié el tamaño de muestra para poder analizar la asociación real de otras variables con los síntomas

de depresión que permitan caracterizar mejor los grupos de riesgo.

No se analizaron datos sociales ya que hacían parte de otro proyecto asociado a este que se desarrolló previamente por la Dra. Ana María Shapiro, Psiquiatra Infantil [123].

8. Consideraciones

Este estudio nos permitió obtener resultados importantes para las dos instituciones, que dada su complejidad deben atender casos más complejos y con mayores comorbilidades.

Es necesario desarrollar un protocolo para diagnóstico precoz de esta comorbilidad y de ser posible complementar el análisis con la búsqueda de otras entidades psiquiátricas concomitantes con la epilepsia que sean susceptibles de tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A largo plazo se requiere un seguimiento de todos los casos con o sin depresión para ver su evolución, la respuesta al tratamiento iniciado y su pronóstico.

El diagnóstico precoz es importante pero es también necesario conocer las diferentes opciones de tratamiento, sus indicaciones y posibles complicaciones [30, 124-130].

9. Referencias bibliográficas

1. Austin JK, MacLeod J, Dunn DW, Shen J, Perkins SM. Measuring stigma in children with epilepsy and their parents: instrument development and testing. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 472 – 482.
2. Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S2 – S12.
3. Cabaleiro AP, Fernandez G, Saenz MP. Depresión y subjetividad. Universidad Nacional del Mar de Plata. Facultad de Psicología. 06/12/00.
4. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005; 4: 171 – 178.
5. Stafstrom CE, Havlena J. Seizure drawings: insight into the self-image in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 43 – 56.

6. Boylan LS, Devinsky O, Barry JJ, Ketter TA. Psychiatric uses of antiepileptic treatments. *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) S54 – S59.
7. Castrén E. Is mood chemistry? *Nature Reviews* Volume 6 March 2005 241 – 246.
8. Celada P, Puig V, Amargós M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29 (4): 252 – 265.
9. Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 702 – 707.
10. Critchley HD. The human cortex responds to an interoceptive challenge. *PNAS/ April 27, 2004/Vol 101/Nº 17/6333 – 6334.*
11. Damasio AR. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews* 26 (1998) 83 – 86.
12. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Currents*, Vol 6, Nº 5 (Sep – Oct) 2006 pp 141 – 146.
13. Lai CH, Trimble MR. Stress and Epilepsy. *J Epilepsy* 1997; 10: 177 – 186.
14. Rodenburg R, Meijer AM, Dekovic M, Aldenkamp AP. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: A literature review. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 488 – 503.
15. Thompson PJ, Upton D. The impact of chronic epilepsy on the family. *Seizure* 1992; 1: 43 – 48.
16. Leonard B. Estres, citoquinas y depresión. Simposio internacional de la asociación mundial de psiquiatría. Agosto 13 – 15, 2003.
17. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*: 2005: 111: 94 – 105.
18. Morkeberg F, Vedel L, Pert T. On the increased risk of developing late-onset epilepsy for patients with major affective disorder. *Journal of Affective Disorder* 76 (2003) 39 – 48.
19. Mortazavi F, Ericson M, Story D, Hulce VD, Dunbar GL. Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylenetetrazole-kindled rats. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 629 – 638.
20. Mulas F, Hernández S, Morant A. Alteraciones neuropsicológicas en los niños epilépticos. *Rev Neurol Clin* 2001; 2 (1): 29 – 41.
21. Soyuer F, Erdogan F, Senol V, Arman F. The relationship between fatigue and depression, and event-related potentials in epileptics. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 581 – 587.
22. Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency-or vice versa? *Journal of Psychosomatic Research* 59 (2005) 269 – 274.
23. Turner K, Piazzini A, Franza A, Fumarola C, Chifari R, Marconi AM, Canevini MP, Canger F. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 293 – 297.
24. Giovagnoli AR, Meneses RF, Martins da Silva A. The contribution of spirituality to quality of life in focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 133 - 139
25. Goldstein LH, Holland L, Soteriou H, Mellers JDC. Illness representations, coping styles and mood in adults with epilepsy. *Epilepsy Research* 67 (2005) 1 – 11.
26. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) S2 – S6.
27. Hoshi Y, Chen SJ. Regional cerebral blood flow changes associated with emotions in children. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 275 - 281.
28. Jacobs BL. Serotonin, motor activity and depression – related disorders. *American Scientist*, Volume 82, 1994 September – October.
29. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S14 – S24.
30. Kalogjera-Sackellares D, Sackellares JCh. Improvement in depression associated with partial epilepsy in patients treated with lamotrigine. *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) 510 – 516.
31. Kanner AM, Barry JJ. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S3 – S13.
32. Kanner A. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look of depression and epilepsy. *Clinical neuroscience research* 4 (2004) 31 – 37.
33. Kanner A. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 636 – 644.
34. Nieto K, Mantilla C. Psiquiatría y epilepsia en Epilepsia: Aspectos clínicos y Psicosociales de Medina M, C. *Editorial Médica Panamericana*, 2.004: 388 – 392, 397 – 402.
35. Nubukpo P, Preux PM, Houinato D, Radji A, Grunitzky EK, Avodè G, Clément JP. Psychosocial issues in people with epilepsy in Togo and Benin (West Africa) I. Anxiety and depression measured using Goldberg's scale. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 722 – 727.
36. Pedroso EA, Barioni PC. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 232 – 238.
37. Snead K, Ackerson J, Bailey K, Schmitt MM, Madan-Swain A, Martin RC. Taking charge of epilepsy: the development of a structured psychoeducational group intervention for adolescents with epilepsy and their parents. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 547 – 556.
38. López-Gómez M, Ramirez-Bermudez J, Campillo C, Sosa AL, Espinola M, Ruiz I. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 413 – 416.
39. Morrell M, Flynn K, Done S, Flaster E, Kalayjian L, Pack AM. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 360 – 365.
40. Rösche J, Uhlmann C, Weber R, Fröscher W. The influence of folate serum levels on depressive mood and mental processing in patients with epilepsy treated with enzyme – inducing anti – epileptic drugs. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 63 – 67.

41. Ali S, Moriarty J, Mullatti N, David A. Psychiatric comorbidity in adult patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 111 – 118.
42. Archila R. Epilepsia y trastornos del aprendizaje. *Rev Neurol* 2000; 31 (4): 382 – 388.
43. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia* 48 (9): 1639 – 1651, 2007.
44. Bortz JJ. Neuropsychiatric and memory issues in epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 781 -787.
45. Gutierrez AM. Epilepsia y trastornos depresivos. *Acta Neurol Colomb* 2005; 21: 121 – 125.
46. Hecimovic H, Goldstein JD, Sheline YI, Gilliam FG. Mechanisms of depression in epilepsy from a clinical perspective. *Epilepsy and Behavior* 4 (2003) S25- S30.
47. Kandel ER. Trastornos del estado del ánimo: depresión, manía y trastornos de ansiedad in *Principles of neural science* of Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. McGraw – Hill Interamericana, 4° edición, 2001: 1209 – 1226.
48. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 213 – 219.
49. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord* 2007; 9 (1): 1 – 10.
50. Harden CL. The co – morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology and treatment. *Neurology* Vol 59 N° 6 September 24 2002.
51. Kanner A, Balabonov A. Depression and epilepsy: How closely related are they? *Neurology* Vol 58 Number 8 April 23 2002.
52. Kanner AM. Psychiatric comorbidity in patients with developmental disorders and epilepsy: a practical approach to its diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) S7 - S13.
53. Kanner AM. Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanism, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388 – 398.
54. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S11 – S19.
55. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurology* Vol 5 February 2006.
56. Mayor LC, Davila J, Quijano CA. Depresión y epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22: 278 – 282.
57. Alwash RH, Hussein MJ, Matloub FF. Symptoms of anxiety and depression among adolescents with seizures in Irbid, Northern Jordan. *Seizure* 2000; 9: 412 – 416.
58. Barry JJ, Jones JE. What is effective treatment of depression in people with epilepsy ? *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 520 – 528.
59. Fatoye F, Mosaku KS, Komolafe M, Adewuya AO. Interictal anxiety and depression symptoms in Nigerians with epilepsy: A controlled study. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 312 – 316.
60. Hughes J, Devinsky O, Feldmann E, Bromfield E: Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure* 1993; 2: 201 – 203.
61. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S31 – S38.
62. Kanner A, Soto A, Gross – Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* Vol 62 Number 5 March 9 2004.
63. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy & Behavior* 5 (2002) 303 – 308.
64. Mazza M, Mazza S. Depression and suicide in epilepsy: fact or artifact? *Journal of the Neurological Science* xx (2007) xxx – xxx.
65. Artigas J. Manifestaciones psicológicas de la epilepsia en la infancia. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S 135 – 141.
66. Austin JK, Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM. Behavioral issues involving children and adolescents with epilepsy and the impact on their families: recent research dates. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) S33 – S41.
67. Baker GA, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 556 – 562.
68. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* Mar 2000; 10: 295 – 307.
69. Bewley J, Murphy PN, Mallows J, Baker GA. Does alexithymia differentiate between patients with nonepileptic seizures, patients with epilepsy, and non patient controls? *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 430 – 437.
70. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 563 – 569.
71. Dilorio C, Osborne P, Letz R, Henry TR, Schomer DL, Yeager K, for the Project EASE Study Group. Behavioral, social, and affective factors associated with self-efficacy for self-management among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 1587 – 163.
72. Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) S10 – S17.
73. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153 – 67.
74. Hankin BJ. Adolescent depression: Description, causes and interventions. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 102 – 114.
75. Hardan A, Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE, Ambrosini P, Rabinovich H, Neal R. Prolactin secretion in depressed children. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 506 - 511.
76. Baki O, Erdogan A, Kantarci O, Akisik G, Kayaalp L, Yalainkaya C. Anxiety and depression in children with

- epilepsy and their mothers. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 958 – 964.
77. Lagges AM, Dunn D. Depression in children and adolescents. *Neurol Clin N Am* 21 (2003) 953 – 960.
 78. Baxendale S, Thompson P, Duncan JS. Epilepsy & depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume – A pilot study. *Seizure* (2005) 14, 435 – 438.
 79. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen G. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta – analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598 – 607.
 80. Devinsky O. The myth of silent cortex and the morbidity of epileptogenic tissue: implications for temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 383 – 389.
 81. Dulay MF, Schefft BK, Fargo JD, Privitera MD, Yeh H. Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 522 – 531.
 82. Getz K, Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Dow Ch, Jones J, Woodard A, Rufecki P, Shet R, O'Leary D, Magnotta V. Negative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 2002; 644 – 651.
 83. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A. 5 – HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 2007 Dic 1; 62 (11): 1258 – 1264.
 84. Heimer L, Van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30 (2006) 126 – 147.
 85. Helmstaedter Ch, Sonntag-Dillender M, Hoppe Ch, Elger ChE. Depressed mood and memory impairment in temporal epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 696 – 701.
 86. Kühn K-U, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger ChE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 674 – 679.
 87. Meldolesi GN, Picardi A, Quarato PP, Grammaldo LG, Esposito V, Mascia A, Sparano A, Morosini P, Di Genaro G. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 69 (2006) 135 - 146.
 88. Monaco F, Cavanna A, Magli E, Barbagli D, Collimediaglia L, Cantello R, Mula M. Obsessionality obsessive-compulsive disorder, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 491 – 496.
 89. Mula M, Sander JW, Trimble MR. The role of hippocampal sclerosis in antiepileptic drug-related depression in patients with epilepsy: a study with levetiracetam. *Seizure* (2006) 15, 405 – 408.
 90. Reynders HJ, Broks P, Dickson JM, Lee CE, Turpin G. Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 419 – 429.
 91. Reuber M, Andersen B, Elger ChE, Helmstaedter Ch. Depression and anxiety before and after temporal lobe surgery. *Seizure* 2004; 13: 129 – 135.
 92. Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *PNAS/October 23, 2001/ Vol 98/Nº 22*.
 93. Willard KS, Licht BG, Gilmore RL, Licht MH, Sackellar JCh, Eisenschenk SJ, Bowers D, Hyson L, Kirsch L. Affect in patients with epilepsy undergoing video/EEG monitoring: Retrospective versus momentary assessment and temporal relationship to seizures. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 625 – 634.
 94. Barry JJ. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia*, 44 (Suppl 4): 30 – 40, 2003.
 95. Dunn DW, Austin JK. Behavioral issues in pediatric epilepsy. *Neurology Vol 53(5) Supplement 2 September 22 1999*.
 96. Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 411 - 417.
 97. Jagadheesan K, Garg AK, Nizamie H. Risk factors and outcome of mood disorders in epilepsy: a case-control study. *Seizure* 2003; 12: 121-125.
 98. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F Jr, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, Valente KD. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 988 – 994.
 99. Davanzo P, Kerwin L, Nikore V, Esparza C, Forness S. Spanish translation and reliability testing of the child depression inventory. *Child Psychiatry and Human Development, Vol 35 (1), 2004*.
 100. Vinaccia S, Gaviria AM, Atehortúa LF, Martínez PH, Trujillo C et al. Prevalencia de depresión en niños escolarizados entre 8 y 12 años del oriente antioqueño a partir del "child depression inventory" – CDI. *Diversitas – Perspectivas en Psicología Vol 2, Nº 1, 2006*.
 101. Plioplys S. Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S39 – S45.
 102. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanism? *Epilepsy Research* 50 (2002) 203 – 219.
 103. Rios JR, Hernandez M. Prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia y su calidad de vida. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59 (5) Sep – Oct: 311 – 317.
 104. Beghi E, Roncolato M, Visoná G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 45 (1): 64 – 70, 2004.
 105. Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 337 – 342.
 106. Gonzalez AG. Deterioro neuropsicológico en niños con epilepsia. *Investigación en salud Vol VIII Nº 1 Abril 2006*.
 107. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 976 – 980.
 108. Attarian H, Vahle V, Carter J, Hykes E, Gilliam F.

- Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 298 – 301.
109. Griffith NM, Szaflarsky JP, Szaflarsky M, Kent GP, Schefft BK, Howe SR, Privitera MD. Measuring depressive symptoms among treatment-resistant seizure disorder patients: POMS Depression scale as an alternative to the BDI-II. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 266 – 272.
 110. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* (2006) 15, 504 – 508.
 111. Chacon V, Muñoz CX, Rivas JC, Miranda CA. Estudio descriptivo de la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan al Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle (HPUV) y la Liga contra la Epilepsia (LCE) en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, Vol XXXVI/N° 1/2007.
 112. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger ChE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 161 – 171.
 113. Buelow JM, McNelis A. Should every child with epilepsy undergo a neuropsychological evaluation? *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) 210 – 213.
 114. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 10 (2007) 349 – 353.
 115. Pellock JM. Understanding co – morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology* Vol 62 Number 5 March 9 2004.
 116. Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) S3 – S9.
 117. Stagno SJ. Psychiatric aspects of epilepsy in The treatment of epilepsy. Principles and practice of Wyllie E. Lippincott Williams & Wilkins, 3° edición, 2001: 1227 – 1242.
 118. Swinkels WAM, Duijsens IJ, Spinhoven Ph. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 587 – 594.
 119. Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, López-Ayala T, López-Mesa E, López-Gómez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 481 - 485.
 120. Szaflarski M, Meckler JM, Privitera MD, Szaflarski JP. Quality of life in medication-resistant epilepsy: The effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 547 – 551.
 121. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *The Lancet* Vol 5 May 2006.
 122. Guerrero E, Guerrero S. Epilepsia y depresión: un enfoque desde la atención primaria. *Revista Chilena de Epilepsia* Año 7, N° 1, Junio 2006.
 123. Shapiro AM, Nungo N, Alvarez A, Izquierdo A, Vasquez R. Tratamiento de la depresión en adolescentes con epilepsia atendidos en la Fundación Hospital de la Misericordia en el periodo comprendido entre febrero y octubre de 2007. Tesis de Postgrado, U Bosque, 2008.
 124. Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) S2 – S9.
 125. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosèn I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* (2005) 14, 504 – 513.
 126. Husum H, Bolwig TG, Sanchez C, Mathè AA, Hansen SL. Levetiracetam prevents changes in levels of brain-derived neurotrophic factor and neuropeptide Y mRNA and of Y1- and Y5-like receptors in the hippocampus of rats undergoing amygdala kindling: implications for antiepileptogenic and mood-stabilizing properties. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 204 – 215.
 127. Kanner AM. Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 303 – 311.
 128. Krishnamoorthy ES. Treatment of depression in patients with epilepsy: problems, pitfalls, and some solutions. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) S46 – S54.
 129. Marangell LB, Martinez JM, Niazi ShK. Vagus nerve stimulation as a potential option for treatment-resistant depression. *Clinical Neuroscience Research* 4 (2004) 89-94.
 130. Newman T. A black – box warning for antidepressants in children. *N Engl J Med* 351: 16 Oct 14 2004: 1595 – 1598.