

Comorbilidad psiquiátrica en adolescentes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

Paula Pérez, Sandra Oltra, Verónica Gómez, Marcelo Devilat
Centro de Epilepsia Infantil, Servicio de Neurología y Psiquiatría.
Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago. Chile.

Abstract

Introduction

We report that children and adolescents with epilepsy are at greater risk of developing psychopathology. Studies in adults have reported that 20-49% of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) have developed psychiatric comorbidity as well. We have not found reports concerning the stage of adolescence and EMJ in literary references.

Objective:

To identify psychiatric comorbidity in adolescents with EMJ. To describe the proper relationship between crisis control and psychiatric comorbidity and the relationship between psychiatric problems and personal or family history of psychiatric illness.

Material and method

Cross-sectional and prospective study of 19 patients with JME. Medical history were evaluated and applied through KID MINI interview, which allowed us to survey axis I related to children and adolescents' psychiatric disorders.

Results

Twelve patients (63.2%) met the diagnostic criteria for Axis I comorbidity of DSM-IV and ICD-10, including nine (47.4%) corresponded to the type comorbid anxiety disorder (separation anxiety disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder, specific phobia) or mood disorders (dysthymic disorder, depressive episode) and three (15.8%) met diagnostic criteria for ADHD. There were not statistically significant differences between crisis management and the presence or absence of comorbidity. No statistically significant differences either between family or personal history of psychiatric illness and current comorbidity.

Conclusions

The high frequency of psychiatric disorders in our

group is highly related to cases described in literary references. Most of the times in adults, crisis of control, personal or family history were not related to psychiatric illnesses.

Introducción

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) se presenta con una frecuencia estimada de 5-10% de los síndromes epilépticos¹ (7-9%, Janz²) y una incidencia de alrededor de 1 por 100.000 personas.¹ Clínicamente se presenta entre los 6-22 años pero el 50% lo hace entre los 13 y 16 años.³ Si bien esta es la edad más frecuente de presentación, también se describe inicio de las manifestaciones en la edad adulta.⁴ La primera serie de casos en Chile la publicó uno de nosotros (MD), el año 1983.⁵

La Liga Internacional contra la Epilepsia clasifica la EMJ dentro del grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipo variable.⁶ Es un síndrome de buen pronóstico pero requiere tratamiento permanente pues la tasa de recaídas alcanza el 73-80% cuando se suspende el fármaco antiepiléptico.⁷⁻⁸

La relación entre epilepsia y enfermedad psiquiátrica es una importante área de investigación por su alta frecuencia. Niños y adolescentes con epilepsia, tienen mayor riesgo de desarrollar psicopatología tal como depresión, trastornos de conducta y TDAH.⁹ Se describe en la literatura que los problemas de salud mental en general son subdiagnosticados y subtratados. Algunos sugieren que el mal control de crisis sería un factor de riesgo de psicopatología pero esto es aún controversial.¹⁰

En pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, ya en la descripción inicial Janz y Christian (1957) describen características de personalidad que los hace lábiles emocionalmente, con conductas inmaduras y dificultades en la adaptación social.¹¹ Se describen dificultades en su tratamiento que pueden

ser atribuidas a algunos aspectos psicosociales, psicológicos y psiquiátricos.

Un estudio en pacientes adultos, realizado en Brasil, encontró que 49% de los pacientes con EMJ tenía comorbilidad psiquiátrica del Eje I, es decir trastornos clínicos como los trastornos del estado de ánimo, trastornos ansiosos, trastornos adaptativos, trastornos de conducta alimentaria entre otros, correspondiendo 23% a trastornos de ansiedad y 19% a trastornos de ánimo.¹¹

Otro estudio realizado en pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil reportó que 19% de ellos presentan una o más comorbilidades del Eje I y 23% presenta trastornos de personalidad.¹²

No hemos encontrado publicaciones en la literatura referidas a la etapa de adolescencia, por lo que entendiendo la importancia de la búsqueda dirigida de la comorbilidad psiquiátrica decidimos evaluar la frecuencia de estos trastornos en nuestro grupo de pacientes adolescentes con epilepsia mioclónica juvenil.

Los objetivos de esta investigación consistieron en identificar la comorbilidad psiquiátrica en adolescentes con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, describir la relación entre el buen control de crisis y la comorbilidad psiquiátrica y la relación entre comorbilidad psiquiátrica y el antecedente personal o familiar de enfermedad psiquiátrica.

Pacientes y método

La investigación es un estudio descriptivo transversal y prospectivo realizado en el Centro de Epilepsia Infantil del Servicio de Neurología y Psiquiatría del Hospital Luis Calvo Mackenna en el período de marzo de 2008 a julio de 2009. Se revisó el registro computacional de 638 niños con epilepsia en control 2008-2009, encontrando catorce pacientes con diagnóstico de EMJ. Se complementó este dato con la búsqueda, en los registros de EEG realizados durante los años 2008-2009, de pacientes con diagnóstico de EMJ llegando a un total de 21 pacientes. Se revisó retrospectivamente las fichas clínicas de estos pacientes y se confirmó que 100% se encuentra en control por dicho diagnóstico.

Se contactó telefónicamente a 19 (90.5%), se les

explicó las características del estudio y se les invitó a participar en forma voluntaria de una entrevista clínica.

Esta entrevista se realizó al paciente y sus padres, con el fin de obtener antecedentes clínicos personales y familiares. Diecinueve pacientes manifestaron interés y asistieron a la entrevista clínica.

A estos 19 niños se les aplicó una entrevista estructurada M.I.N.I Kid (*Mini Internacional Neuropsychiatric interview Kid*) que está dividida en módulos identificados por letras; cada uno corresponde a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo, se presentan una o varias preguntas "filtro" correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos. El "M.I.N.I. KID", permite pesquisar alteraciones psiquiátricas del Eje I por DSM-IV y CIE-10, en niños y adolescentes tales como: episodio depresivo mayor, riesgo suicidio, trastorno distímico, episodio maníaco, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno de ansiedad de separación, fobia social, fobia específica, trastorno obsesivo compulsivo, estado por estrés postraumático, abuso y/o dependencia de alcohol, abuso y/o dependencia de drogas, trastorno de tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de la conducta, trastorno opositor desafiante (TOD), trastornos psicóticos, anorexia y bulimia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno adaptativo y trastorno penetrante del desarrollo.¹³ El MINI fue validado en español con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de episodio depresivo mayor de 94,4 y 62,2 respectivamente y para el trastorno de ansiedad generalizada de 92,3 y 64,6 respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo para estos trastornos fue el siguiente: episodio depresivo mayor 41 y 97,4, trastorno de ansiedad generalizada 34,2 y 97,6 respectivamente.¹⁴

Posterior a la aplicación de MINI KiD se evalúan los antecedentes clínicos de cada uno de los pacientes. Interrogamos dirigidamente por la presencia o no de mioclonías durante los últimos 6 meses y fecha de última crisis tónico clónico generalizada y/o crisis de ausencia. Los autores definen como buen control de crisis el no presentar crisis mioclónicas, crisis tónico clónico generalizadas o crisis de ausencia, por un periodo superior a 6 meses.

De los antecedentes clínicos, nos enfocamos en el antecedente personal de control o tratamiento previo a la entrevista, por alguna comorbilidad de las evaluadas con MINI KID, interrogando dirigidamente al tutor acompañante y mediante revisión de ficha clínica. En relación al antecedente familiar, se preguntó por control o tratamiento de comorbilidades evaluadas, en familiar de primer o segundo grado. Las entrevistas fueron aplicadas por médico en formación de neurología pediátrica (PP) y el MINI KID por psicóloga (SO).

Para la comparación de las variables dicotómicas se utilizó la prueba de Fisher-Irwin, considerando estadísticamente significativo valores $p < 0.05$.

Se entrevistó a diecinueve adolescentes entre 11 y 18 años de edad (Md 15 años), que se mantenían en control por el diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, trece mujeres (68.4%) y seis hombres (31.6%). La mediana de tiempo en control clínico que tienen estos pacientes en nuestro Centro de Epilepsia es de 26 meses (6 meses -64 meses).

Al momento del estudio dieciséis pacientes (84.3%) estaban en monoterapia con ácido valproico y tres pacientes (15.7%) en monoterapia con lamotrigina.

Resultados

De los diecinueve pacientes a los que se les aplicó la MINI KID, doce (63.2%) cumplieron los criterios diagnósticos para comorbilidad del eje I DSM-IV y CIE-10, de los cuales nueve (47.4%) corresponden a comorbilidad del tipo trastorno ansioso (trastor-

no ansiedad de separación, trastorno de angustia, trastorno ansiedad generalizada, fobia específica) o trastorno del ánimo (trastorno dístímico, episodio depresivo) y tres (15.8%) cumplieron criterios diagnósticos para TDAH. Un paciente además cumplió criterios para abuso de alcohol y drogas. Un paciente cumplió criterios de TOD y trastorno conducta (tablas 1 y 2).

En relación al control de crisis, la mediana de tiempo sin crisis es de 24 meses con un rango entre 1-48 meses, encontrando un buen control de crisis en quince (78.9%) de nuestros pacientes. Evaluamos relación entre el control de crisis y la presencia o no de comorbilidad, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en este aspecto. $p = 0.39$ (ver tabla 3).

En relación a los antecedentes personales del total de entrevistados, 5 pacientes presentaban antecedentes de TDAH, uno de ellos en control y tratamiento por esta patología (*Paciente 7*). Un enfermo tenía antecedente de trastorno conductual en controles irregulares (*Paciente 2*) y otro presentaba un probable trastorno de angustia, pero estaba inasistente a controles en la Unidad de Psiquiatría (*paciente 13*). Además, un enfermo (*paciente 8*) tenía antecedente de control por TDAH en la edad escolar de lo cual fue dada de alta, previo al diagnóstico de EMJ y no cumplió criterios diagnósticos DSM-IV actuales, al aplicar MINI KID. Al buscar relación entre la presencia de comorbilidad psiquiátrica actual y el antecedente personal de enfermedad psiquiátrica o TDAH, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con o sin este antecedente. (tabla 4)

Tabla 1.
Comorbilidad psiquiátrica en 19 pacientes con EMJ según MINI KID

<i>Comorbilidad Psiquiátrica</i>	<i>N</i>	<i>% del total de pacientes</i>
Trastorno ansioso	6	31.6
Trastorno de ánimo	3	15.8
TDAH	3	15.8
Total con comorbilidad	12	63.2
Sin comorbilidad	7	36.8
Total	19	100

Tabla 2.
Descripción de comorbilidad psiquiátrica en cada paciente con EMJ (según MINI KID)

Paciente	Descripción	Comorbilidades		
		Comorbilidad 1	Comorbilidad 2	Comorbilidad 3
1	Tr. Ansiedad Separación			
2	Tr. angustia	Abuso Alcohol y Drogas	Tr. Conducta	
3	Tr. Distímico			
4	TDAH			
5	Sin Comorbilidad			
6	Fobia específica			
7	TDAH	TOD		
8	Sin Comorbilidad			
9	Sin Comorbilidad			
10	Tr. Ansiedad Separación			
11	Sin Comorbilidad			
12	Sin Comorbilidad			
13	Episodio Depresivo Actual	Tr. Angustia con Agorafobia	Riesgo suicida	
14	Tr. Ansiedad Generalizada			
15	Tr. Dístimico	Tr. Conducta	TOD	
16	TDAH			
17	Sin Comorbilidad			
18	Tr. de angustia	Fobia específica		
19	Sin Comorbilidad			

Tr: trastorno

Tabla 3
Relación entre control de crisis y presencia o no de comorbilidad en 19 pacientes con EMJ

	Comorbilidad	Psiquiátrica	
Control de crisis	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	TOTAL
Buen control crisis	9	6	15
Mal control crisis	3	1	4
TOTAL	12	7	19

$P = 0.39$ (Fisher-Irwin)

El antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica o TDAH fue referido por seis de los diecinueve entrevistados. Cinco pacientes con criterios de comorbilidad por MINI KiD tenían antecedente de familiar de primer grado con enfermedad psiquiátrica. Un paciente sin criterio actual de comorbilidad tenía un familiar de segundo grado afectado por comorbilidad.

Al comparar el antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica con la presencia de comorbilidad psiquiátrica actual en pacientes con EMJ, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

Tabla 4
Antecedente personal de enfermedad psiquiátrica y comorbilidad psiquiátrica en 19 pacientes con EMJ

Antecedente personal de enfermedad psiquiátrica o TDAH	Comorbilidad		Total
	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	
Con antecedente	6	1	7
Sin antecedente	6	6	12
Total	12	7	19

$P=0.12$ (Fisher)

Tabla 5
Pacientes con antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica y resultado al evaluar MINI KiD

	Familiar afectado y patología	Tipo Comorbilidad Paciente
Paciente 4	Padre- alcohólico	TDAH
Paciente 7	Hermana- depresión	TDAH y TOD
Paciente 10	Madre- esquizofrenia	Trastorno ansiedad separación
Paciente 12	Tía - depresión	Sin comorbilidad
Paciente 15	Mamá- depresión	Trastorno distímico, trastorno conducta, depresión

Tabla 6
Antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica y comorbilidad psiquiátrica en 19 pacientes con EMJ

Antecedente familiar enfermedad psiquiátrica	Comorbilidad		Total
	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	
Con antecedente	5	1	6
Sin antecedente	7	6	13
Total	12	7	19

$P=0.20$ (Fisher)

Discusión

A pesar del pequeño tamaño de nuestra muestra, queremos destacar el interés de los adolescentes y sus padres por evaluar aspectos de salud mental, lo que se refleja en que, el total de pacientes invitados a participar asistió a la entrevista clínica.

De los pacientes entrevistados un 47,4% cumplía criterios diagnósticos de comorbilidad psiquiátrica del eje I del tipo trastorno ansioso, trastorno del ánimo y trastorno de conducta lo que es similar a los descrito por Araujo *et al* en 100 pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil.¹¹ Varios estudios muestran que la comorbilidad psiquiátrica es muy común en niños y adolescentes con epilepsia, estimándose una prevalencia de 23-26% de síntomas depresivos y 15-20% de síntomas ansiosos mediante cuestionarios de autorreporte.¹⁵ Creemos que nuestros resultados son explicables porque buscamos comorbilidad psiquiátrica en forma dirigida y a veces los síntomas de salud mental son subvalorados incluso por los propios pacientes y sus tutores, lo que puede subestimar resultados.

En relación a TDAH y epilepsia mioclónica juvenil al momento de la evaluación 3 pacientes (15,8%) cumplía criterios DSM-IV para esta comorbilidad, si bien 5 (26,3%) tenían el antecedente de evaluación y tratamiento previo por TDAH, uno de los cuáles estaban de alta por esta patología y el otro no cumplía criterios de patología actual. No encontramos referencias específicas en relación a EMJ y TDAH, tal vez por que los instrumentos de evaluación fueron diferentes y también porque los grupos etarios estudiados difieren con el de nuestro estudio. Sin embargo, cuando se ha determinado diagnóstico de TDAH en pacientes con epilepsia, este alcanza una prevalencia de 30-40%.¹⁰

Al evaluar la relación entre el mal control de crisis y la presencia o no de comorbilidad psiquiátrica, nuestro grupo no mostró diferencias estadísticamente significativas, lo que en la literatura es controversial, principalmente porque las definiciones de buen control de crisis varían de un estudio a otro. Estudios prospectivos realizados en adolescentes con epilepsia no han demostrado relación entre trastornos emocionales y buen control de crisis.¹⁵ Si embargo el estudio de Araujo *et al* encontró que la comorbilidad psiquiátrica se correlaciona con una alta frecuencia de crisis. A su vez encuentran que

pacientes adultos con EMJ en monoterapia con ácido valproico tendrían menos comorbilidad psiquiátrica que aquellos en politerapia.¹¹ El 84,3% de nuestro grupo está en monoterapia con ácido valproico.

En relación a los antecedentes personales y familiares de enfermedad psiquiátrica, previo a la aplicación de la entrevista, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo con comorbilidad, al comparar aquellos con o sin antecedentes descritos, lo que hace independiente la presencia de comorbilidad de los antecedentes.

Nuestros resultados, similares a lo descrito en la literatura, hoy en día tienen múltiples explicaciones neurobiológicas, dentro de ellas, investigaciones previas muestran que los pacientes con EMJ tienen una reducción de uniones a receptores de serotonina en corteza prefrontal dorsolateral, núcleos del rafe e hipocampo comparados con grupo control, lo que sugiere la afección de este sistema en pacientes con EMJ¹⁶ y que podría explicar un probable sustrato anatómico de la comorbilidad psiquiátrica.

En conclusión, la alta frecuencia de trastornos psiquiátricos de nuestro grupo coincide con lo descrito en la literatura en adultos y no se relaciona con el control de crisis o con el antecedente personal o familiar de enfermedad psiquiátrica.

Consideramos fundamental optimizar la pesquisa de comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, preguntando en forma dirigida por síntomas específicos de esta área, lo cual sin duda favorecerá el tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Jallon P, Latour P. Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2005, 46 (Suppl. 9):10-14
2. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-59
3. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsies with predominantly myoclonic seizures. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:58-80.
4. Devilat M y col. Epilepsia Mioclónica Juvenil: una comparación entre niños y adultos. *Rev Chil Pediatr* 1992. 63;6: 316-320.

5. Devilat M y col. Pequeño Mal Impulsivo, Síndrome de Janz. *Rev Chil Pediatr* 1983. 54:11-15.
6. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1):S5-S10.
7. Sokic D., Ristic A. et al. Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission. *Seizure* 2007; 16: 533—537.
8. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499–524.
9. Turky E Psychopathology in children and adolescents with epilepsy: An investigation of predictive variables. *Epilepsy & Behavior* 2008;12: 136–144.
10. Pellock J Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2004;5: S3–S9.
11. De Araujo GM, Pascalicchio T, et al. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy & Behavior* 2007;10:437-441.
12. Trinka E, Kienpointner G et al. Psychiatric Comorbidity in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:2086–2091.
13. Lecrubier Y, Sheehan DV et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to de CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224-231.
14. Bobes J A Spanish validation study of the MINI international Neuropsychiatric Interview. University of Oviedo. Spain. No publicado.
15. Ekinci O Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: Prevalence, risk factors, and treatment. . *Epilepsy & Behavior*, 2009 ;14 : 8-18.
16. Meschatks A, Lindstrom P et al. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol*, 2005; 62: 946-950.