

Depresión y Epilepsia ¿Una bi-direccionalidad?

Dr. Juan Salinas

Hospital Barros Luco-Trudeau

Email jsalinas99@yahoo.com

Abstract

Mood disorders are the most frequent psychiatric comorbidity in epilepsy, for a long time, depressive disorders were considered to be the expression of a reactive process to the obstacles of a life with epilepsy. Data obtained in the last decades, however, have demonstrated biochemical, neuropathological, and neurophysiologic changes mediating the development of mood disorders and epilepsy, which in fact can be tested in animal models. Such a relationship can only be explained by the existence of common pathogenic mechanisms that are operant in both conditions. Depression in epilepsy is phenomenologically different from the usual forms. Depression in epilepsy may be managed more effectively if the relationship to the ictus is better understood. The newer antidepressants, SSRIs such as sertraline, citalopram and paroxetine do not lower seizure threshold and can be safely used to treat depression in epileptic individuals.

Resumen

Los desórdenes del humor son la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en epilepsia, por mucho tiempo, los desórdenes depresivos fueron considerados la expresión de un proceso reactivo a los obstáculos de una vida con epilepsia. Los datos obtenidos en las últimas décadas, sin embargo, han demostrado cambios bioquímicos, neuropatológicos y neurofisiológicos que median el desarrollo de los trastornos depresivos y epilepsia, lo que puede ser probado en modelos animales. Tal relación solo puede ser explicada por la existencia de mecanismos patogénicos comunes que operan en ambas condiciones. La depresión en epilepsia es fenomenológicamente diferente de las formas usuales. La depresión en epilepsia puede ser manejada más efectivamente si la relación con las crisis es bien entendida. Los nuevos antidepresivos ISRS tales como sertralina, citalopram y paroxetina no dismi-

nuyen el umbral convulsivo y pueden ser usados con seguridad para tratar la depresión en personas con epilepsia.

Introducción

Los trastornos del humor son la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en los pacientes con epilepsia. La idea de que los trastornos depresivos son consecuencia de la epilepsia ha sido la conceptualización convencional de la relación entre las dos condiciones; sin embargo existe evidencia que la ocurrencia de esta asociación también obedece a mecanismos patogénicos comunes (1).

La observación de la asociación de epilepsia y depresión ha sido realizada por muchos observadores por siglos, ya Hipócrates y Galeno observaron la común ocurrencia de convulsiones y melancolía en la misma persona (2). Hace 24 siglos, Hipócrates escribió: “Los melancólicos normalmente se hacen epilépticos y los epilépticos melancólicos: lo que determina la preferencia es la dirección que la enfermedad toma, si va al cuerpo, la epilepsia, si a la inteligencia, la melancolía” En esta declaración, Hipócrates sugiere que, al igual que la epilepsia es un factor de riesgo para la depresión, la depresión puede ser un factor de riesgo para la epilepsia. En otras palabras, describía “una relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia”(3).

Epidemiología

Los trastornos de humor afectan en general entre un 24 y 72% de las personas con epilepsia en algún momento de su vida, esta gran variabilidad entre los diferentes estudios radica en las considerables variaciones metodológicas entre ellos, como: nosología, métodos de evaluación de casos, marco temporal, tamaño y características de la muestra, selección de grupos de control, tipos de epilepsia y efectos del tratamiento. (4) (5). Estas variaciones

hacen difícil poder realizar comparaciones entre los diferentes estudios y sacar conclusiones definitivas; sin embargo, la mayoría de la información disponible muestra que el riesgo de desórdenes depresivos es mayor a lo esperado.

Tellez-Zenteno et al., presentan uno de los pocos estudios disponibles en la literatura para explorar comorbilidades psiquiátricas en personas con epilepsia de la población general, ellos comparan individuos con y sin epilepsia, mediante una entrevista estructurada sobre la base de los criterios DSM-IV. La prevalencia de vida para desorden depresivo mayor resultó en 17,4% versus un 10,7% en la población sin epilepsia, la prevalencia de un desorden del humor en el último año también refleja diferencias con un 14,1% versus un 5,2%, entre las personas con y sin epilepsia (6).

Fuller-Thomson y Brennenstuhl, por su parte entregan los resultados sobre la prevalencia de depresión en una muestra representativa de la población canadiense. Un 13% de las personas con epilepsia estaban con depresión en comparación a un 7% de las personas sin epilepsia. El riesgo era mayor para mujeres, minorías y personas mayores. Además sus datos reflejan que un 38% de las personas con epilepsia y depresión no tenían consultas de salud mental el año previo (7).

Si bien estos estudios tienen algunas limitaciones, como la manera de determinar si la persona presenta epilepsia, son consistentes con todos los estudios realizados en poblaciones no seleccionadas que muestran sistemáticamente tasas más altas de depresión en personas con epilepsia en comparación con la población general.

En el caso de niños y adolescentes con epilepsia, los desórdenes depresivos también presentan una mayor prevalencia y son frecuentemente subdiagnosticados y subtratados (8). Rutter(1970), en su estudio de la Isla de Wight, ya demostró una prevalencia mayor de desórdenes psiquiátricos en la población infantil que presentaba enfermedades físicas crónicas distintas a la epilepsia, una tasa de 6,6% en la población general aumentaba aun 11,6%; pero cuando se consideraba a los niños con epilepsia, había un fuerte incremento hasta un 34,6%. En el grupo de niños con epilepsia, además se notaba una clara diferencia de un 28,6% para los con epilepsia no complicada versus un 58,3% para aquellos en

que se asociaba daño del SNC (9).

Jones et al. comparando a un grupo de niños con inicio reciente de epilepsia (menos de un año de duración) y de etiología idiopática, con un grupo de controles sanos, encuentran que los niños con epilepsia mostraban tasas mayores de prevalencia de trastornos depresivos 22,6% v/s 4%. Un 45% de los niños con epilepsia presentaban algún trastorno del Eje I del DSM IV, antes de la primera crisis reconocida. Kanner hace un profundo comentario del artículo, planteando la interrogante ¿Comorbilidad psiquiátrica en niños con epilepsia? o ¿Epilepsia comórbida en niños con trastornos psiquiátricos? Revisa los datos de múltiples estudios, desde los de Rutter en adelante, que muestran evidencia de la mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en niños con epilepsia, así como, del aumento que también se observa en la población antes del inicio de las crisis. Dichos datos le llevan a plantear que la epilepsia podría tener mecanismos patogénicos comunes con el síndrome de déficit atencional con hiperactividad, desórdenes depresivos y ansiosos. Ello facilitaría la ocurrencia de un desorden convulsivo en la presencia de desórdenes psiquiátricos y viceversa. Además plantea que los desórdenes psiquiátricos presentes al momento de inicio de la epilepsia no solo son un factor de riesgo para el futuro ajuste psicosocial, sino que también para la respuesta a tratamiento (10).

Lo demuestran Hitiris et al., en 780 pacientes, aquellos en que se detecta una historia de desórdenes psiquiátricos al momento del diagnóstico de epilepsia, había casi 2,5 veces más probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria. La moraleja "La evaluación de pacientes con epilepsia no puede restringirse a los datos relacionados con las crisis, sino que debe incluir una cuidadosa investigación de los antecedentes de previas perturbaciones cognitivas y psiquiátricas.....aún en pacientes con inicio reciente de la epilepsia" (11).

La circunstancia de padecer una enfermedad crónica en general se ha visto que aumenta la frecuencia de trastornos psiquiátricos, entre ellos los trastornos depresivos; pero cuando se compara con otras enfermedades crónicas con características episódicas como asma bronquial, Ettinger et al. en un estudio de base comunitaria, con una tasa de respuestas de aproximadamente 50%, encuentra que la presencia de síntomas depresivos es mayor en ambas pobla-

ciones de enfermedades crónicas con respecto a controles, al comparar epilepsia y asma se encuentran scores de síntomas depresivos mayores en el grupo de epilepsia sin alcanzar niveles significativos estadísticamente (12).

Los estudios también reflejan que una historia de enfermedad psiquiátrica aumenta el riesgo de suicidio en una persona con epilepsia, pero también han demostrado que el riesgo de suicidio en personas con epilepsia es mayor en ausencia de antecedentes psiquiátricos. Los datos han sugerido que la relación entre las convulsiones y la depresión o el comportamiento suicida puede ser bidireccional, y tanto la depresión mayor y el intento de suicidio aumentan el riesgo de desarrollar convulsiones. La normalización forzada y la psicosis postictal también pueden contribuir a comportamientos suicidas. Los fármacos antiepilépticos se han implicado en la causa de los efectos adversos psiquiátricos y el comportamiento suicida (13).

Etiopatogenia

La elevada incidencia de depresión en epilepsia comparada con otras enfermedades crónicas de gran impacto es consistente con la posibilidad que no sea únicamente una consecuencia de tener una enfermedad crónica. El hecho que la depresión no es siempre secundaria a la epilepsia o crisis es apoyada por la observación que el inicio de la depresión puede preceder al inicio de la epilepsia y que las crisis intratables no predicen la presencia de síntomas depresivos (14).

Los síntomas depresivos en la epilepsia se atribuyen a varias causas, no mutuamente excluyentes, entre las que se mencionan: (14)

- Efectos endocrinos y/o metabólicos de las crisis.
- Respuesta psicosocial a la epilepsia y las complicaciones asociadas físicas, mentales y sociales.
- Mecanismos patógenos comunes entre epilepsia y depresión.
- Los efectos de ciertos fármacos antiepilépticos, particularmente los gabaérgicos como VG, TG, TP y FB.

Los sustratos biológicos comunes incluyen una reducción de la función noradrenalina (NA) y serotonina (5HT) y anomalías de los lóbulos temporales y frontales (14) (1) (15) (16).

Una disminución de las funciones serotoninérgicas y noradrenérgicas se ha identificado como mecanismo patogénico fundamentales de la depresión y una disminución de la actividad de estos mismos neurotransmisores se ha demostrado que facilita el proceso de kindling de focos, exacerbando la gravedad de las crisis, e intensifican la predisposición a crisis en algunos modelos animales de epilepsia. Parece, por tanto, que cambios paralelos de 5-HT y NA podrían estar operando en la fisiopatología de los trastornos depresivos y epilepsia. (1) (15) (16).

Además, se han identificados cambios en estructuras comunes incluyendo atrofia de lóbulos temporales y frontales en pacientes con trastorno depresivo mayor y trastornos bipolares y en personas con epilepsia. Estos cambios han sido identificados con RNM de alta resolución y mediciones volumétricas en amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, neocórtex temporal -lateral, así como de la corteza prefrontal, orbitofrontal y mesial- frontal, y en menor grado, de los núcleos talámicos y ganglios basales. (15,16).

Los estudios de neuroimágenes funcionales, también demuestran alteraciones, tanto en la epilepsia y la depresión se han identificado en estructuras subcorticales comunes, así como regiones similares de los lóbulos frontal y temporal (2, 16).

Clínica

La primera descripción organizada de trastornos psiquiátricos en la epilepsia fue intentada por Falret (1860/1861) y Morel (1860). Estos autores hicieron hincapié en la periodicidad de los cambios mentales en la epilepsia y la prominencia de estallidos de ira y furia en sus pacientes. Kraepelin (1923), indica que las disforias periódicas representan el trastorno psiquiátrico más común en la epilepsia. Estos episodios disfóricos se caracterizan por irritabilidad, con o sin estallidos de furia. Estados de ánimo depresivo, ansiedad, cefalea, insomnio fueron descritos como frecuentes acompañamientos. Kraepelin también describió los episodios disfóricos como de principio y término repentinos, bastante recurrentes en intervalos regulares de manera uniforme y duradera, por unas horas a dos días. Episodios interictales alucinatorios y delirantes fueron vistos como una mera ampliación de los estados de ánimo disfórico por Kraepelin. Bleuler (1949) dio una descripción similar del trastorno disfórico de la epilepsia (17).

Los síntomas depresivos se pueden categorizar de acuerdo a su relación con los episodios convulsivos en ictales (síntomas depresivos como una manifestación clínica de la crisis), peri-ictales (los síntomas depresivos preceden o siguen a la crisis) o interictales (los síntomas depresivos se dan en un período independiente de las crisis). La depresión interictal es la más frecuentemente observada; sin embargo un porcentaje significativo de casos presentan un cuadro clínico atípico que no logra satisfacer todos los criterios de los sistemas de clasificación psiquiátricos, lo que lleva a sugerir que los síndromes depresivos en las personas con epilepsia puede diferir en su presentación respecto a las personas sin epilepsia (1,2,14).

Depresión ictal

Es la manifestación clínica de crisis parciales simples en los que los síntomas depresivos constituyen el componente único o predominante de la semiología. A veces, los cambios de humor representan la única expresión de las crisis parciales simples, y por lo tanto puede ser difícil reconocerlos como fenómenos epilépticos. Son de corta duración, estereotipados, se producen fuera de contexto y se asocian a otros fenómenos ictales. Los síntomas más frecuentes incluyen sentimientos de culpa, anhedonia e ideación suicida. Sin embargo, lo más habitual es que los síntomas ictales depresivos sean seguidos por alteración de la conciencia cuando el ictus pasa de una crisis parcial simple a una compleja (1).

Depresión pre-ictal

Hay poca información de esta forma de trastorno depresivo, que se presenta típicamente como un estado de ánimo disfórico previo a las convulsiones. A veces, los síntomas prodrómicos pueden durar horas o incluso 1-2 días antes del inicio de una convulsión. En los niños, esos estados de ánimo disfórico adoptan la forma de irritabilidad, mala tolerancia a la frustración y conducta agresiva (1).

Depresión pos-ictal

La depresión post-ictal es un fenómeno reconocido desde largo tiempo, pero muy pobremente estudiado. (1). Blumer la describe como sentimientos depresivos que ocurren horas o días posterior a una crisis, pero enfatiza que la depresión interictal está también usualmente presente y postula que sería provocada por mecanismos inhibitorios desencadenados por las convulsiones (5). Kanner et al. Investigaron la prevalencia y tipo de síntomas post

ictales de depresión en 100 pacientes consecutivos con epilepsia parcial pobremente controlada y que no recibían psicotrópicos, identifican un 43% de pacientes con una media de 5 síntomas depresivos en el cuestionario aplicado, en un 26% se trata de una agravación de síntomas interictales. Concluyen que los síntomas depresivos pos-ictales son frecuentes en pacientes con epilepsia pobremente controlada (1).

Depresión interictal

La depresión interictal es la forma de presentación de síntomas depresivos más comúnmente encontrada en personas con epilepsia. La opinión generalizada en la literatura es que con más frecuencia se presenta como una depresión crónica que tiende a semejar un trastorno disfórico con características endógenas y un curso intermitente. Estos episodios de depresión tienen períodos sintomáticos que van desde horas hasta días, interrumpido por períodos libres de síntomas de duración similar. Blumer se refiere a ella como trastorno disfórico interictal y lo describe como un trastorno que se caracteriza por irritabilidad prominente, anhedonia, desesperanza, miedo y ansiedad. La importancia de este síndrome es que no pueden cumplir los criterios para el diagnóstico de depresión mayor del DSM-IV y puede tener un curso crónico e incapacitante similar a la distimia. Para Blumer un tercio a la mitad de los pacientes con epilepsia que buscan atención médica por esta causa tienen un problema suficientemente severo como para requerir tratamiento farmacológico (1,2).

Diagnóstico

Como hemos mencionado la depresión es una condición comórbida prevalente en los niños con epilepsia, así como la ideación suicida; frecuentemente no se diagnostica y no se trata aún cuando a veces se haya hecho el diagnóstico. Esto se ve complicado porque los criterios de los sistemas de clasificación más usados para el diagnóstico de los trastornos de ánimo (DSM-IV y CIE-10), son insuficientes para el diagnóstico en niños, los que en general tienden a presentar cuadros de evolución más crónica y con frecuencia la irritabilidad juega un rol más relevante que la disforia en la presentación clínica (18).

Otro elemento que complica el reconocimiento de estos cuadros se relaciona con las dificultades que presentan los adultos para reconocer problemas de

tipo internalizados como los que se manifiestan en estos trastornos. Es común, principalmente en el caso de niños, que la preocupación por algún tipo de trastorno de la salud mental surja de los padres y no directamente del niño, la baja sensibilidad que se presenta en el reconocimiento de síntomas lleva a que se soslaye la búsqueda activa de problemas en esta esfera. También podemos mencionar la interpretación que los padres o profesionales entreguen para explicar las conductas observadas en los niños, pudiendo atribuir estas a características propias de vivir con una condición como la epilepsia.

En la “Declaración de Consenso: La evaluación y el tratamiento de las personas con epilepsia y trastornos afectivos” (18), los autores plantean la necesidad de buscar esta comorbilidad y el tratamiento adecuado. Para ello se entregan las siguientes recomendaciones:

Identificación de síntomas

Para identificar la irritabilidad el médico puede realizar las siguientes preguntas:

- ¿Tiene usted mal genio?
- ¿A veces se enoja sin motivo?
- ¿Si las cosas van un poco mal, le molesta que sea durante mucho tiempo?

En la investigación de un ánimo depresivo se pueden plantear preguntas como las siguientes:

- ¿Es usted tan feliz como los demás?
- ¿Crees que puede tener un futuro brillante?
- ¿Alguna vez ha pensado que la vida no vale la pena vivirla?

Otros elementos que se plantean, y que son de uso común en la práctica clínica es recoger información de distintos informantes y el uso de instrumentos de screening, de estos mencionan el Children’s Depression Inventory (CDI) como un instrumento que ha demostrado buenos niveles de sensibilidad.

Tratamiento

La depresión es un cuadro que al igual que la epilepsia presenta un fenómeno de kindling, de manera que la presentación de sucesivos episodios va siendo desencadenada por factores de stress cada vez menos intensos y produciendo cambios neurobiológicos que contribuyen a una cronificación. Por ello, una identificación y tratamiento oportunos juegan un rol fundamental en el pronóstico futuro. El trata-

miento debe iniciarse tan pronto el cuadro sea reconocido y continuar hasta su completa remisión. Sin embargo, no hay datos basados en evidencia sobre la eficacia del tratamiento y la seguridad en niños con epilepsia y trastornos del estado de ánimo comórbido, ya que estos niños suelen ser excluidos de los estudios (18).

Las recomendaciones de tratamiento entregadas en “La evaluación y el tratamiento de las personas con epilepsia y trastornos afectivos” (18), se basa en los parámetros expuestos por la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), considerando la premisa básica que las intervenciones en salud mental infantil deben ser de tipo multimodal.

Psicoeducación

Esta intervención para la epilepsia pediátrica debe aumentar los conocimientos de los padres sobre los trastornos del estado de ánimo pediátrico, así como acerca de la epilepsia, los fármacos antiepilépticos, las dificultades de aprendizaje asociadas y el estigma. Aumentar el conocimiento puede mejorar la conciencia y el reconocimiento de los padres de los trastornos del humor en sus hijos, y disminuir su ansiedad. También mejora el comportamiento de los niños, las competencias, habilidades de afrontamiento, independencia, sensación de dominio, y la calidad de vida percibida.

Además, un debate abierto sobre cómo los niños perciben el estigma asociado con la epilepsia puede mejorar su adaptación a la enfermedad mediante la prevención del impacto negativo en su autoestima, la evitación de las actividades normales de su edad y el aislamiento social. Por otra parte, esa discusión puede disminuir el miedo de los padres al estigma, mejorar las bajas expectativas respecto a sus hijos y disminuir las limitaciones que establecen en sus hijos para las actividades normales del desarrollo.

Terapia de apoyo

Este tipo de intervención ayuda a los niños a adaptarse tanto a la epilepsia como al estado de ánimo, mejorar sus habilidades de solución de problemas y afrontamiento y garantizar el cumplimiento del tratamiento. Para lograr estos objetivos, el tratamiento de soporte debe tratar los sentimientos negativos relacionados con la enfermedad, los sentimientos secretos acerca de la epilepsia, y los sentimientos de vergüenza relacionados con la epilepsia, los cua-

les son más comunes en epilepsia pediátrica que en otras enfermedades crónicas pediátricas.

Terapia cognitivo-conductual y psicoterapia interpersonal

La terapia cognitiva-conductual (TCC) y la psicoterapia interpersonal (PIT) son igualmente eficaces como la terapia de apoyo en los niños con depresión leve, pero superior a esa modalidad de tratamiento cuando los pacientes tienen una depresión más severa con desesperanza y suicidalidad. Basado en los parámetros de la AACAP, tanto la psicoterapia (por ejemplo, la TCC o PIT) y el tratamiento farmacológico se requieren para depresión moderada a severa. Hay evidencia de que en comparación con la terapia de apoyo, la TCC reduce significativamente los síntomas de la depresión en adolescentes con epilepsia.

Terapia familiar

El aumento de problemas en las familias de niños con epilepsia en comparación con niños con enfermedades crónicas incluye la mala organización del entorno familiar y la adaptación de la familia a la enfermedad, estilo de crianza controlador, reducción de apoyo de los padres al niño y depresión materna. Aunque no hay datos sobre la terapia familiar para niños con epilepsia, la participación de la familia debe ser un componente esencial del tratamiento, especialmente en aquellos niños con trastornos del estado de ánimo.

Intervenciones en la escuela

Las intervenciones en la escuela son importantes dada la alta tasa de dificultades de aprendizaje sutiles a graves en niños con epilepsia. No se mencionan otras situaciones como el matonaje o la educación frente a una posible crisis.

Tratamiento farmacológico

Antes de iniciar tratamiento psicofarmacológico para los trastornos del estado de ánimo en los niños con epilepsia, es importante obtener una historia detallada para determinar si los síntomas anímicos del niño reflejan una abstinencia de fármacos antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina), politerapia en altas dosis o el uso de fármacos antiepilépticos con efectos secundarios conocidos en el comportamiento en pacientes con una historia de trastornos del humor. En estos casos se recomienda cambio en el antiepiléptico, ajustar las dosis o cambia a uno con propiedades de es-

tabilizador del ánimo. También debe establecerse si el niño tiene antecedentes de un diagnóstico y tratamiento psiquiátrico y la respuesta a ese tratamiento.

Los ISRS son fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión y la ansiedad en los niños e incluyen fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.

En una segunda línea, agentes mixtos, o ISRSN, como la venlafaxina, mirtazapina y duloxetina, si bien no se recomiendan para el inicio del tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en los niños por la falta de estudios aleatorizados y controlados. Estos medicamentos pueden ser útiles para los adolescentes mayores y aquellos con depresión resistente.

Los antidepresivos tricíclicos y el bupropion no se recomiendan para uso en niños con epilepsia, por el riesgo de sufrir convulsiones. Además, estos medicamentos tienen efectos secundarios anticolinérgicos, un alto riesgo de una sobredosis letal y falta de eficacia clínica en comparación con placebo.

En el caso del trastorno bipolar, no hay ensayos controlados y las recomendaciones son de farmacoterapia asociada con psicoterapia y vigilancia de los signos vitales, glucosa y lípidos. Dado la falta de datos específicos farmacológicos, en caso necesario es posible el uso de aquellas drogas que han mostrado efectividad como litio, ácido valproico, quetiapina, risperidona, lamotrigina. Debería evitarse el uso de clozapina y el litio no sería una elección de primera línea.

Bibliografía

1. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-98
2. Gilliam F. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy *Curr Opin Neurol* 2005; 18:129-133.
3. Kanner A. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy *Epilepsy & Behavior* 2009; 15 83-87
4. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-220

5. Harden CL, Goldstein MA. Mood Disorders in Patients with Epilepsy Epidemiology and Management CNS Drugs 2002; 16 (5): 291-302
6. Tellez-Zenteno J, Patten S, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis Epilepsia 2007; 48(12):2336–2344
7. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample Epilepsia; 2008; 49: 1–8
8. Ekinci O, Titus JB, Rodopman A, Berkem M, Trevathan E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: Prevalence, risk factors, and treatment Epilepsy & Behavior 2009; 14: 8–18
9. Rutter M, Taylor E, Hersov L. Child and Adolescent Psychiatry. Blackwell Science, 1995
10. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R et al. Psychiatric Comorbidity in Children with New Onset Epilepsy Dev Med Child Neurol 2007; 49(7): 493–497
11. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie M. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. Epilepsy Res 2007;75:192–196
12. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. Neurology 2004;63:1008–1014
13. Bell GS, Sander JW. Suicide and epilepsy. Curr Opin Neurol.2009; 22(2):174-8
14. Miller JM, Kustra R, Vuong A, Hammer A, Messenheimer J. Depressive Symptoms in Epilepsy Prevalence, Impact, Aetiology, Biological Correlates and Effect of Treatment with Antiepileptic Drugs; Drugs 2008; 68 (11): 1493-1509
15. Sean T Hwang, Frank G. Gilliam. Is Depression in Epilepsy the Expression of a Neurological Disorder?. En Kanner A, Schachter S (eds). Psychiatric Controversies in Epilepsy. Boston. Academic Press. 2008. pp 67-87
16. Kanner A. Epilepsy and mood disorders Epilepsia 2007; 48(Suppl. 9):20–22
17. Seethalakshmi R, Ennapadam S, Krishnamoorthy J. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management; Epileptic Disord 2007; 9 (1): 1-10
18. Barry J, Ettinger A, Friel P, et al. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders Epilepsy & Behavior 2008; 13: S1–S29.