

EPILEPSIA Y DEPRESIÓN

¿Desde cuándo se describe el vínculo entre epilepsia y depresión?

La epilepsia, es una enfermedad neurológica de carácter crónico y no transmisible, que fue considerada hasta no hace mucho tiempo una “enfermedad de la mente” (Ver historia y estigmas) y no es hasta 1978 en la Novena Clasificación de Enfermedades Mentales (CIE-9) que comienza a desaparecer este conjunto de síndromes de las clasificaciones de enfermedades psiquiátricas para quedar solo dentro de las clasificaciones neurológicas(1, 2).



La relación epilepsia con los trastornos psiquiátricos fue descrito por los asirios XX siglos antes de nuestra era, en la biblioteca iniciada por estos y diseñada en arcilla estos “escritos cuneiformes” en la parte correspondiente a la ciencia y incluían el “**Sakkiku**” como era llamado el “**libro de todas las enfermedades**” ,donde consideraban que en pacientes con “**Antashube**” (como era denominada la epilepsia) se describían los diferentes tipos de crisis de epilepsia y se hacía referencia a la aparición de enfermedades mentales entre una crisis y otra, en lo que hoy se considera el período intercrisis o interictal(3).



Entre los trastornos psiquiátricos que se presentan en el paciente con epilepsia se destaca la depresión, también las primeras referencias de la asociación de ambas enfermedades se remontan a la antigüedad, en el Hipocratic Corpus, donde su autor manifestaba “...Los melancólicos se convierten en epilépticos y los epilépticos en melancólicos...” (2). Esta constituye la primera referencia directa a la relación existente entre las epilepsia y los estados depresivos.

Sin embargo aunque en el siglo XIX se vieron los primeros estudios que daban un carácter de lesión cortical a las crisis de epilepsia y se rechazaba el concepto mágico religioso de esta enfermedad, la relación o vínculo entre epilepsia y depresión comienza a ser ignorada a fines del siglo XIX y principios del XX cuando la psiquiatría y la neurología separaron sus caminos. Finalmente en la postrimerías del siglo XX y hasta nuestros días cada día se estudia más la relación entre epilepsia y depresión, como lo planteara el propio Hipócrates

¿Hay más trastornos psiquiátricos en los pacientes con epilepsia que en la población supuestamente sana?

Aunque existe consenso de que en los pacientes con epilepsia hay más trastornos psiquiátricos que en la población supuestamente sana, no existen estudios epidemiológicos confiables, que indiquen, la prevalencia exacta de los trastornos psicopatológicos en estos enfermos. Algunos estudios, sobre este tema indican que la prevalencia de estas enfermedades es mayor en aquellos enfermos que sufren de crisis recurrentes de epilepsia, que en la población general(4-6).

¿Cuáles son los principales trastornos psiquiátricos en los pacientes con epilepsia?

Entre los trastornos psicopatológicos que con más frecuencia se presentan en estos enfermos están: los trastornos de personalidad, las psicosis, los trastornos cognitivos, las pseudocrisis o crisis psicógenas, la ansiedad y la depresión. Desde 1990 se comienzan a publicar trabajos(7, 8), en los cuales se demuestra que en grupos que sufren de depresión, la aparición de epilepsia a “posteriori” es siete veces superior, a la de un grupo de controles que tenían edad y sexo similar. Diez años después, otros autores observaron que la probabilidad de presentar depresión antes del diagnóstico de epilepsia era 3,7 veces superior que en los controles(9). Otros estudios avanzan por encontrarla depresión asociada a la epilepsia y que factores presentes en un paciente con epilepsia puede provocar depresión. En fin, se abren innumerables estudios del vínculo de estas enfermedades

¿Cuál es la prevalencia de la depresión en pacientes con epilepsia?.

Las cifras de prevalencia de la depresión resultan algo diferentes según los autores y se considera que estas pueden aparecer en el 20% en las epilepsia focales del lóbulo temporal (10) y alcanzar a más de un 62% en pacientes con crisis parciales complejas de difícil control medicamentoso (11), o en pacientes que se atienden en centros especializados(12).

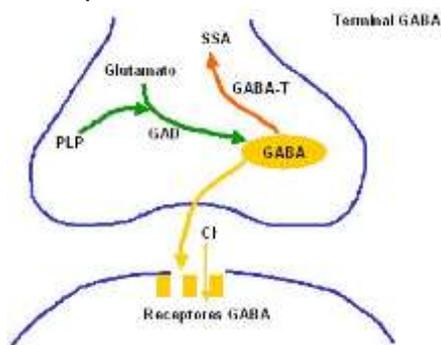
En diversos estudios con pacientes que asisten a la consulta de epilepsia (Consulta especializada en el 2do nivel de atención), el primer corte en el 2003 señalaba que un 30% de los pacientes con epilepsia sufrían depresión asociada (13), en otros cortes realizados en el 2007 y 2009 aparece la depresión, en formas ligera, moderada y severa, en más del 70%(13, 14), estos resultados recientes son similares a los de autores de otras latitudes que plantean entre el 50 y 60% de depresión en estos pacientes(12, 15)

La asociación de la depresión a la epilepsia, produce efectos colaterales como el aumento de las crisis de epilepsia, una mala calidad de vida o el riesgo suicida que tienen estos enfermos y que se presenta entre 4 a 5 veces más que en la población general.(16, 17) . El dato más importante resulta que muy poco de los pacientes con epilepsia que acuden al médico, es un médico de

barrio o un especialista de 3er Nivel, lo hace quejándose de la depresión, sino quizás por el aumento de las crisis de epilepsia o por otras causas alejadas a la depresión o a las ideas suicidas

¿Cuáles son las causas que motivan la elevada frecuencia de depresión en los pacientes con epilepsia?

Entre las causas biológicas, hay una serie de estudios que indican el vínculo epilepsia-depresión:



regiones del sistema nervioso central. La serotonina (5-HT), noradrenalina, dopamina, ácido gammaaminobutírico y glutamato intervienen en la patogenia de ambos trastornos(18-22). Así, por ejemplo, la disminución de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica facilita el proceso de kindling de los focos epilépticos, lo que aumenta la gravedad de las crisis e intensifica la predisposición a las crisis en modelos animales de epilepsia (23).

- Las relaciones entre epilepsia y depresión además se establecen por alteraciones anatómicas comunes (24), especialmente aquéllas que se relacionan con el sistema límbico, como son la región mesial de los lóbulos temporales y frontales, y la corteza orbitofrontal. Alteraciones en la morfología y el tamaño de estas estructuras se describen en el trastorno depresivo mayor primario (25) . La atrofia del hipocampo es



frecuente en algunas formas de epilepsia focal y también en pacientes con depresión, si bien el patrón histológico de cada una de ellas es probablemente diferente. Por otra parte, existe una relación directa entre la gravedad de la depresión y la afectación del hipocampo y la amígdala, ya sea medida por resonancia magnética estructural, espectroscopia, PET o tomografía computarizada por emisión de fotón único (26-29). No obstante, la

mayoría de los autores coincide en que la disminución del hipocampo en la epilepsia es más marcada que en el trastorno depresivo mayor. En el trastorno depresivo mayor, la atrofia del hipocampo se atribuye a una alteración de los factores neurotróficos derivados del cerebro y a tasas elevadas de glucocorticoides en el sistema nervioso central, mientras que en el hipocampo está relacionada con mecanismos excitotóxicos mediados principalmente por glutamato.

Por último, aunque, ambas enfermedades tienen similares alteraciones estructurales y neurotransmisores afectados no debemos menospreciar la depresión que se produce en estos pacientes debido a la influencia social negativa producida por los estigmas de esta enfermedad (ver capítulo de Historia y estigmas de la epilepsia).

También existe la depresión secundaria a los medicamentos antiepilépticos ya que se describen efectos eutimizantes y depresógenos (14, 30, 31), incluso aparecen una lista de medicamentos antiepilépticos como causantes de tendencias suicidas lo cual explicaremos posteriormente.

¿Existen factores de riesgo de depresión en la epilepsia?

Según las leyes de la epidemiología, las enfermedades nunca se asocian al azar, esto se ve cuando existen un conjunto de factores de riesgo y evidentemente en esta agrupación pueden influir factores biológicos, psicosociales y la medicación antiepiléptica.

Desde los estudios iniciales de Whitman y Hermman en 1984 (32), se enumeran una serie de factores de riesgo que se describen como “multietiológicos” y que son capaces de ser predictores de las enfermedades neuropsiquiátricas en general. En un trabajo más reciente el propio autor relaciona estos factores con la depresión y divide los factores “multicausales” en cuatro grupos (uno más que los que inicialmente describiera en los primeros trabajos)(10):

Biológicos

Edad de inicio de la epilepsia	Lateralización del foco de epilepsia
Causa de la epilepsia	Tipo de crisis

Sociales y psicosociales

Adaptación familiar	Adaptación a la enfermedad
Adaptación al médicos y medicación	Relaciones interpersonales
Ajuste social	Situación económica

Medicamentosos.

Monoterapia v/s politerapia	Uso de barbitúricos
Niveles en sangre de FAEs	

Socio demográficos.

Edad	Genero
Educación	

Todas estas variables han sido y seguirán siendo estudiadas en relación con la depresión y con otras enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la epilepsia.

Factores biológicos:

El vínculo de los factores biológicos o neurobiológicos como predisponente de trastornos psiquiátricos y de depresión en específico es un tema que tiene estudios que corroboran esta relación o que no encuentran ningún vínculo.

Tipo de crisis:

En algunos trabajos se observa vínculo de depresión en las epilepsia focales del lóbulo temporal en comparación con las generalizadas y con otras epilepsia focales extratemporales (33).

Lateralización del foco de epilepsia:

Los estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), y tomografía por emisión de fotón único (SPECT) muestran más depresión en aquellos casos que hay hipofuncionalidad en el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo en relación con el derecho(33)

Frecuencia e intensidad de las crisis:

La relación frecuencia de crisis de epilepsia y depresión tiene varias aristas:

- Estudios que ven una disminución de la depresión antes de que aparezcan las crisis(30).
- Pacientes con epilepsia con buen control de las crisis que incrementan la frecuencia e intensidad de estas ante un estado depresivo(14).
- Pacientes que la depresión es el preámbulo de una epilepsia(7, 27)

En este aspecto podemos concluir que el aumento de intensidad de crisis, con o sin depresión, es perjudicial para la calidad de vida de estos enfermos, si este incremento de las crisis se acompaña de la depresión, esta debe de ser tratada en la búsqueda de una reducción de las crisis.

Lesiones cerebrales:

Es evidente que en aquellas epilepsia que se deben o son secundarias a enfermedades que producen lesión cerebral como la esclerosis múltiple, los accidentes cerebrovasculares, los traumas craneoencefálicos (34) y otros, en estos casos se observa más depresión.

Factor medicamentoso:

Los fármacos descritos con efectos depresógenos son los barbitúricos (fenobarbital y primidona), mientras que los nuevos antiepilépticos producen menos efecto neuropsicológico, menos efectos depresógenos e incluso cierto efecto eutimizante (31).

En el capítulo correspondiente a los fármacos antiepilépticos podrán ver con detalle el efecto de estos y como los que tienen efecto gabaérgico (benzodiazepinas, valproato, tiagabina, vigabatrina) son sedantes y los que tienen acción sobre el glutamato (felbamato, lamotrigina) son activadores. Dentro de estos la lamotrigina tiene un verdadero efecto antidepressivo.

Los efectos adversos de la politerapia anticonvulsiva son demostrados en comparación con la monoterapia (30)

Factores psicosociales:

En múltiples estudios hemos hablado como efecto social actúa sobre el enfermo con epilepsia y lo lleva a una depresión. La aparición y evolución de estos estados depresivos se ha llevado mediante el Inventario Psicosocial de Washington (WPSI),

En nuestros estudios vimos como en los pacientes que había mal funcionamiento psicosocial global (44% de los estudiados), predominaban los estados depresivos(35). Aunque se observó que con monoterapia y control de las crisis existe un favorable efecto mejoraba así el control de las crisis y la adaptación a estas lo que lograba un mejor funcionamiento psicosocial global y control también los estados depresivos.

Por lo tanto resulta claro que la estabilidad emocional, el control de las crisis, la adaptación a estas y la percepción no estigmática de la enfermedad son factores que llevan a depresión en los pacientes con epilepsia. Por lo que el control de estos factores ayuda a controlar la depresión en los enfermos que la sufran

¿Cómo clasificar la depresión que aparece en la epilepsia semiologicamente?

La depresión se puede clasificar semiologicamente según el momento que aparece en relación con las crisis.

- Ictal - Aparece en el momento de la crisis
- Perictal - Los síntomas precedes o se producen después de las crisis.
- Interictal - Los síntomas aparecen independientemente de las crisis

La que más problemas trae es la depresión interictal ya que las ictales y perictales se controlan con los fármacos antiepilépticos. Por lo tanto usualmente es a esta depresión a la que se refieren todos los estudios y la que trataremos en este tema.

¿Cómo se diagnostica la depresión?

Se sabe que las enfermedades psiquiátricas sufren de infradiagnóstico en la población, por lo tanto la depresión, dentro de las enfermedades psiquiátricas, suele estar también pobremente diagnosticada en grupos de pacientes con epilepsia.

Para el diagnóstico de estos trastornos psiquiátricos encubiertos necesitamos de baterías de pruebas específicas para determinar los pacientes con epilepsia que tienen depresión.

En nuestra consulta hemos utilizados en pacientes con epilepsia sistemáticamente pruebas para detectar depresión, ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos cognitivos etc. La prueba de depresión utilizada entre enero del 2,000 y mayo del 2,002 fue el inventario de Beck y en 100 pacientes con epilepsia se encontró un 30% de depresión de la cual el 60% fue moderada y severa (13), estos resultados fueron considerados muy importantes ya que menos del 20% de los pacientes refería preocupación por los síntomas de depresión y más de un 12% tenía ideas suicidas con depresión severa. Estos resultados demuestran que hay que explorar la depresión oculta que pueden existir en nuestros pacientes si queremos aliviarlos de sus problemas y procurar una mejor calidad de vida. En el 2007 otro artículo sobre depresión y epilepsia muestra un incremento en la prevalencia de la epilepsia hasta un 73% de una muestra de más de 150 enfermos con epilepsia de tipo focal (14)

Otro problema suele surgir si el paciente por los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos (FAE) presenta trastornos de la esfera cognitiva lo que puede incurrirse en un falso concepto de depresión, por los trastornos de la memoria y el carácter entre otros que puede presentar el paciente(16, 36), esto suele confundir al médico lo que se debe de esclarecer con un conjunto de pruebas o test preparadas para estos pacientes.

Sobre las cifras de prevalencia de depresión en epilepsia, vemos que algunos reportes consideran que un 68% de los pacientes con depresión menor y epilepsia no fueron tratados, como tampoco lo fueron, según el mismo reporte, el 38% con episodios depresivo mayor (14), lo que según algunos autores(14, 16) disminuye la calidad de vida; incrementa la discapacidad y pérdida del trabajo, aumenta los costes sanitarios y utilización de recursos; produce

discapacidad psicosocial; así como otros impactos negativos de la depresión en psiquiatría (14)

Por lo tanto considero como recomendable que cada médico realice una pesquisa en consulta sintomatología neuropsiquiátrica mediante la aplicación de baterías de pruebas diseñadas a tal efecto y que le sirvan para conocer mejor al paciente y su enfermedad, por supuesto que esto permitirá mejorar a mediano plazo calidad de vida.

¿Existen factores de riesgo de tendencias suicidas en pacientes con epilepsia?

En primer lugar se define como tendencias suicidas al conjunto de, las ideas suicidas, los intentos suicidas y los actos suicidas.



El suicidio (del latín *sui caedere*, 'matar a uno mismo') es el acto de quitarse la propia vida, los estudios epidemiológicos indican que en el año 2000 el suicidio en Estados Unidos ocupó la duodécima causa de muerte de la población con 29,350 fallecidos para una tasa de 10.7 fallecidos por 100, 000 habitantes, lo que supera al números de homicidios por 5 a 3 y representa el doble de los fallecidos por VIH sida (37). En Cuba

en el año 1999 la tasa ajustada del país fue de 18.8 x 100 000 habitantes ubicándose dentro de las 10 primeras causas de muerte, en los últimos años aunque las lesiones autoinfligidas intencionalmente se encuentran en la décima causa de muerte, es evidente que estas han ido en decrecimiento por año y desde el 2001 que presentó una tasa de mortalidad 12.1 ha descendido a 8.3 en el 2007 (38). En cuanto a los intentos suicidas, se consideran que entre un 1 y un 4.6% de la población general tienen algún tipo de idea o intento suicida durante su vida (39, 40).

Existe un verdadero consenso en considerar que las tendencias suicidas se presentan en mayor frecuencia entre pacientes que sufren de epilepsia (41-46), que en la población supuestamente sana. La presencia de riesgo suicida, en los sujetos con epilepsia puede llegar a casi la tercera parte, según estudios poblacionales realizados en Canadá y Dinamarca y hasta un 20.8% en estudios realizados en consultas de 3er nivel de EUA (44, 47, 48). Por otra parte, la presencia de más tendencias suicidas en los pacientes con epilepsia es considerada un problema multifactorial, donde actúan trastornos psicopatológicos como la depresión, la ansiedad y la psicosis muy presentes en

la población con epilepsia (41, 44), además hay que tener presente, las características biológicas de la epilepsia y su similitud con los estados depresivos que ya fue tratado con anterioridad (41), así como la medicación antiepiléptica utilizada (41, 44, 49).

Como hemos dicho el riesgo suicida se considera hasta 4 o 5 veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población normal, por lo que resulta de interés valorar los posibles factores de riesgo que tiene el suicidio en pacientes con epilepsia.

En forma de resumen podemos decir que se han estudiado los posibles factores de riesgo de suicidio:

- Epilepsia del lóbulo temporal(27, 41). Se ha visto un incremento del riesgo suicida entre 6 y 26 veces mayor, en las epilepsia del lóbulo temporal (50-52), sin embargo no todos los estudios son partidarios de factor como riesgo (45, 53)
- Antecedentes de hospitalización psiquiátrica(como indicador de una enfermedad psiquiátrica aguda)(27),incluso se puede ver mucha depresión con las ideas suicidas por el estrés que producen las crisis en pacientes con epilepsias de difícil control(12).
- Tratamiento en un centro de epilepsia de referencia (como indicador de una enfermedad epiléptica severa y con muchas crisis)(12)
- Por último vemos que desde hace años se vienen publicando artículos que relacionan con trastornos psiquiátricos e ideas suicidas a algunos fármacos antiepilépticos donde se incluyen a los barbitúricos (fenobarbital y primidona), topiramato, tiagabina, zonisamida, vigabatrín y levetirazepam(54-57). En enero del 2008, la FDA, lanza una alerta en los que respecta a la asociación entre suicidio y epilepsia, lo que fue basado en los resultados de un meta análisis que incluye datos de 199 estudios clínicos aleatorios de 11 FAE: carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetirazepam, oxcarbamazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, valproato y zonisamida(49). Aunque no se hizo esperar la respuesta de diferentes autores rechazando este estudio, debemos ser cautelosos con estos tratamiento ya que se trata de posibles tendencias que pueden tener estos tratamientos. Loque habre por supuesto una nueva discusión en este tema

¿Cuáles son los parámetros básicos del tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia?

Existen puntos controvertidos en el tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia, algunos puede ponerlos en práctica el neurólogo o médico de asistencia, otros será necesario la ayuda de un psiquiatra o de un psicoterapeuta. Los mismo pueden ser divididos en:

- Ajuste del fármaco antiepiléptico. Este es el primer punto a tener presente en los pacientes con epilepsia y depresión, tratando de evitar la mezcla de medicamento ya que algunos de estos tienen efectos desfavorables para el paciente. Otro punto es evitar el uso de fenobarbital o primidona los que son considerablemente depresógenos.
- Uso de antidepresivos: Los antidepresivos tricíclicos son efectivos en su acción antidepresiva, pero se describen desde un principio como desencadenantes de crisis de epilepsia, aunque este criterio es muy discutido por algunos, en nuestra opinión si el paciente está bien tratado y compensado de su epilepsia se puede utilizar cualquier antidepresivo. No obstante hay fármacos antidepresivos con mayor riesgo de crisis (amoxapina, maprotilina, y bupropión) que otros (trazodona, citalopram, fluoxetina y fluvoxamina).
- Abordaje psicoterapéutico, con terapia de apoyo, valoración y seguimiento por trabajo social, enfermeras y personal especialista en epilepsia como educadores y terapia de grupo. En nuestra experiencia nos ha servido mucho la terapia de grupo con clases dirigidas a pacientes con epilepsia donde se les explica las características de su enfermedad.

CONCLUSIONES.

Desde una tercera parte, hasta más del 60%, de los pacientes con epilepsia suelen aparecer estados depresivos.

La depresión suele estar encubierta, por lo que es importante evaluar al enfermo con epilepsia mediante prueba que detecten los trastornos psicopatológicos entre los que se encuentra la depresión.

La depresión suele aparecer en los períodos, pericital e interictal, la más estudiada es la depresión interictal o inter-crisis.

La depresión interictal se puede deber a factores de riesgo multicausales que son estudiados con frecuencia y que se dividen en biológicos, psicosociales y medicamentosos.

El suicidio en paciente epilepsia suele tener factores de riesgo como son: Epilepsia del lóbulo temporal; antecedentes de hospitalización psiquiátrica (como indicador de una enfermedad psiquiátrica aguda); tratamiento en un centro de epilepsia de referencia (como indicador de una enfermedad epiléptica severa y con muchas crisis); estrés por las crisis y la medicación antiepiléptica.

El tratamiento de la depresión debe estar en manos de un equipo interdisciplinario (médico de asistencia, psicoterapeuta, psiquiatra o psicólogo, trabajadores sociales y educadores o instructores de la enfermedad epiléptica) y el médico de asistencia debe de controlar las crisis con la monoterapia, si es posible eludiendo el uso de barbitúricos

BIBLIOGRAFÍA.

1. DeFelipe-Oroquieta J. Aspectos psicológicos en la epilepsia. *Rev Neurol* 2002;34:856-860.
2. Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Ment Sci* 1934;80:142.
3. Kinnier J, Reynolds E. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy *Medici Histori* 1990;34:185-198.
4. Standage K, Fenton G. Psychiatric symptoms profiles of patients with epilepsy: a controlled investigation *Psychol Med* 1975;5:152-160.
5. Kogeorgos J, Fonagy P, Scott D. Psychiatric symptom patterns of cronic epileptics attending a neurological clinic: a controlled investigation *British Journal of Psychiatry* 1982;140:236 - 243.
6. Hoepfer B, Nyez G, PCleary, Regier D, Goldberg I. Estimated prevalence of RDC mental disorder in primary medical care. *Int J Ment Health* 1979;8:6-15.
7. Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults *Epilepsy Res* 1990;6:66-81.
8. Kanner AM. Depression in Epilepsy: Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Currents* 2005;5:21-27.
9. Hesdorffer D, Hauser W, Anneger J, et a. Major depression is a risk factor for seizures in older adults *Ann Neurol* 2000;47:246-249.
10. Hermann B, Sidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of mayor depression *Epilepsia* 2000;41:31-41.
11. Kanner A, Rivas-Nieto J. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53:26-32.
12. Lee S, Lee S, Joo Y. **Factor contributing to depression inpatientes with epilepsia.** *Epilepsia* 2009;49:490-497.
13. González-Pal S, Quintana-Mendoza J, Fabelo-Roche J, Rivero-Lapuente L. Depresión en enfermos con epilepsia y migraña: *Psiquiatria.com* [revista electrónica] In: *Psiqui.com*: <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/101/12184/++interactivo> 2003.
14. González-Pal S, Quintana J, González E, Fabelo J, Iglesias S. Depresión en grupo de pacientes con epilepsias focales. In: *Rev Hosp. Psiquiátrico de la Habana*, 2007.
15. Chacón-Narvaez V, Muñoz-Anduquía C, Nieto- JR, Bastidas CM. Estudio descriptivo de la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan el Hospital Psiquiátrico Universitario de Del Valle yla Liga Contra laEpilepsiaen Cali Colombia. *Rev Colombiana de Psiquiatria*;36:31-40.
16. Martínez-Perez B, González-Goizueta E, Mauri-Llerda J. Depresión y epilepsia *Rev Neurol* 2002;35:580-586.
17. Fukuci T, Kanemoto K, MKato, et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases *Epilepsy Res* 2002;51:233-236.
18. Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 1997;36:419-428.
19. Nemeroff C, Owens M. Treatment of mood disorders. 2002; 5 (Suppl): S1068-70. *Nat Neurosci* 2002;5:S1068-1070.
20. Nestler E, Barrot M, DiLeone R. Neurobiology of depression 2002;34:13-25.
21. Ressler K, Nemeroff C. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. 2000; 12 (Suppl 1): S2-19. *Depress Anxiety* 2000;12:S2-19.
22. VanPraag H, deKloet R, VanOs J. Monoamines and depression. In *Stress, the brain and depression*. In: Cambridge: Cambridge University 2004: 91-117.
23. Jobe P, Dailey J, Wernicke J. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:317-356.
24. Lewis J. Rauwolfia derivates. In: Root WS HF, ed. *Physiological pharmacology*. New York: Academic Press, 1974: 79.

25. Maynert E, Marczyński T, Browning R, eds. The role of the neurotransmitters in the epilepsies. In Friedlander WJ. New York: Raven Press: In Advance in neurology, 1975.
26. Sheline Y, Gado M, Sernansky J, Wang P, Gado M, Vannier M. Hippocampal atrophy in recurrent major depression Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:3908-3913.
27. Kanner A, Balananov A. Depression in epilepsy: how closely related are these two disorders? Neurology 2002; 58 (Suppl 5): S27-39. Neurology 2002;58:S27-39.
28. Sheline Y. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain Biol Psychiatry 2003;54:338-352.
29. Gilliam F, Maton B, Martin R, et al. Extent of spectroscopy abnormalities independently predicts mood status and quality of life in temporal lobe epilepsy Epilepsia 2000;41:S54.
30. Lambert M, Robertson M. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment Epilepsia 1999;40:S21-47.
31. Arcila R. Epilepsia y trastornos del aprendizaje. Rev Neurol 2000;31:382-388.
32. Whitman S, Hermann B, Gordon A. Psychopathology in epilepsy: how great is the risk? Biological Psychiatry 1984;19:213-236.
33. Indaco A, Carrieri P, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy Epilepsy Res 1992;12:45-50.
34. Rodríguez-Gómez J, Méndez-Villanueva A, Cisneros-Cué M, Estada-Lucía M. Traumatismo craneal leve Rev Cubana Med Milit 2000;21:46-51.
35. González-Pal S, Quintana J, Fabelo R, González C, Yopis F. Trastornos psíquicos y psicosociales de un grupo de pacientes con epilepsia In: Psiquiatría.com (Revista electrónica de Psiquiatría). España: <<http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/63/2286/?++interactivo>> . 2001.
36. Mauri-Llerda J, Pascual-Milan LF, Tejero-Juste C, Iñiguez C, Escalza-Cortina I, Morales-Asín F. Alteraciones neuropsicológicas en la epilepsia Rev Neurol 2001;32:72-82.
37. National Institute of Mental Health. Suicide Facts In: www.nimh.nih.gov/research/suifact.cfm, 2003.
38. MINSAP. Anuario Estadístico In. La Habana: Instituto de Ciencias Médicas de la Habana, 2007.
39. Moscicki EK, OCarroll P, Rae DS, Locke BZ, Roy A, DA R. Suicide attempts in the Epidemiologic Catchment Area Study. Yale J Biol Med 1988;18:121 - 128.
40. Kessler R, Borges G, Walters E. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the national Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1999;56:617-626.
41. Kanner A. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated Epilepsy Currents 2009;9:63 - 66.
42. Harris E, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Arch Neurol 1989;46.
43. Cristensen J, Vestergaard M, Mortensen P, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. Lancet Neurol 2007;6:693-698.
44. Jones J, Hermann B, Barry J, Gilliam F, Kanner A, Meador M. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy and Behaviour 2003;4:S 31 - S 38.
45. Nilsson L, Tomson T, Farahmand B, Diwan V, Persson P. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. Epilepsia 1997;38:1062 - 1068.
46. Rafnsson V, O'lafsson E, Hauser W. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures: a population-based incidence cohort study. Neuroepidemiology. 2001;20:232-236.
47. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen P, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. Lancet Neurol 2007;6: 693-698. .
48. Tellez-Zenteno J, Patten S, N NJe, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. Epilepsia 2007;48:2336-2344.
49. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality. . 2008;May 21.
50. Robertson M, ed. Suicide, parasuicide, and epilepsy. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
51. Currie S, Heathfield K, Henson R, Scott D. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy: a survey of 666 patients. Brain 1971;94:173-190.
52. Fukuchi T, Kanemoto K, Kato M, et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. Epilepsy Res 2002;51:233-236.

53. Kanner A. Epilepsy, suicidal behavior, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? . *Lancet Neurol* 2006;5:107 - 108.
54. Brent D, Crumrine P, Varma R, Allan M, Allman C. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. . *Pediatrics* 1987;80:909 -917.
55. Mula M, Sander J. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. ;11:130-132. *Epilepsy Behav* 2007;11:130-132.
56. Mula M, Trimble M, Lhatoo S, Sander J. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44 (5):659-663.
57. Trimble R, Rüşch N, Betts T, Crawford P. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. . *Seizure* 2000;9:249-254.