

Epilepsia, depresión y ansiedad en coexistencia.

Resumen:

El tratamiento de la epilepsia involucra innumerable cantidad de problemas para el clínico. Algunos problemas que complican el curso evolutivo de la enfermedad son aquellos que se presentan en comorbilidad. Desde el punto de vista psiquiátrico, las comorbilidades más frecuentes incluyen las diferentes formas de ansiedad y los trastornos depresivos. Ambas comorbilidades no sólo complican el curso evolutivo de la epilepsia, sino que dificultan su tratamiento y se convierten en factores de riesgo que ensombrecen el pronóstico de la cirugía de epilepsia.

Palabras Clave:

Epilepsia, Depresión, Ansiedad, Comorbilidades de la Epilepsia, Comorbilidades psiquiátricas de la epilepsia.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

Médico Psiquiatra.
 Member of the Sibpair Publications Committee, Texas Tech University Health Science Center, Center of Excellence in Neurosciences.
 Miembro fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
 Miembro fundador de la Red Universitaria de Discapacidad y Salud Mental (RUDISME, Madrid, España)
 Miembro fundador de la Red Iberoamericana para el Estudio de las Epilepsias y Enfermedades Neurodegenerativas (RIEEEN).
 Miembro de Honor del Colegio Cubano Neuropsicofarmacología (CuNP).
 Miembro de Honor del Colegio de Neuropsicofarmacología del Litoral (Argentina).
 Jefe de Docencia e Investigación del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (Humana).
 Post-grado Universitario en Trastornos Bipolares (Universidad Favaloro).
 Past-President de la Asociación Centroamericana de Psiquiatría (ACAP).

✉ alvaro.jerez@humanagt.org

Generalidades

En términos generales podría afirmarse que cuando como médicos, no epileptólogos, tratamos a un paciente que sufre de epilepsia tendemos a hacerlo, con demasiada frecuencia,

bastante a la ligera. Esto adquiere más relevancia cuando lo vemos desde el punto de vista del examen psiquiátrico. Desde esta perspectiva, si bien es cierto es muy importante evaluar la carga que la enfermedad constituye para la calidad de vida del paciente, no menos importante es tomar en consideración y detectar la existencia de comorbilidades.

En lo referente al impacto de la epilepsia sobre la calidad de vida del paciente, merece ser destacado el rol tan importante desempeñado por el miedo, la inseguridad, la vergüenza y la culpa que se van apoderando de estos pacientes gradualmente hasta que terminan por arrebatarles todas las herramientas necesarias para la sociabilización.

Si analizamos la realidad de los pacientes con epilepsia desde esta perspectiva, nos daremos cuenta que el panorama es realmente desalentador, y estas mismas emociones que terminan minando su autoestima y autoconfianza, las encontramos repetidas entre sus familiares. Desafortunadamente, esta es una tragedia que se repite de forma cotidiana en diferentes puntos de orbe.

Estudios de calidad de vida en epilepsia realizados por nuestro equipo de investigación nos brindan una panorámica muy interesante de la situación de la Epilepsia en Guatemala:

Un reciente estudio, cuyos resultados fueron publicados en el Congreso de las Epilepsias (Guatemala, noviembre 2013), realizado por nuestro grupo de estudio ^[1] incluyó los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Humana* entre el 16 y 31 de abril de 2013.

* Humana es el único centro de referencia en Guatemala para el diagnóstico y tratamiento de la Epilepsia de difícil control según convenio ministerial número DA-08-2011.

Los pacientes que se presentaron a solicitar asistencia médica por primera vez a la Consulta Externa fueron invitados a participar en el estudio (por medio de un consentimiento informado) y se les solicitó completar una serie de herramientas entre las que se incluye el QOLIE-31[†] y QOLIE-AD48[‡] (según la edad del paciente), además un cuestionario autoadministrable, CSPT versión 2.0[§]; entre otras herramientas de medición, todo esto mientras esperaban ser atendidos.

[†] La escala QOLIE-31 es la versión corta del inventario original QOLIE-89, es utilizada para el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud en adultos (mayores de 18 años). Este formulario es auto-administrado. Consta de 31 preguntas acerca de la salud y actividades diarias del paciente. Contiene 17 ítems múltiples que miden calidad de vida, bienestar emocional, limitaciones de rol por problemas emocionales, apoyo social, aislamiento social, energía/fatiga, preocupación por las convulsiones, efectos de los medicamentos, salud general, trabajo/impulsos/función social, atención/concentración, lenguaje, memoria, función física, dolor, limitación de roles debido a problemas físicos, y las percepciones de salud.

[‡] El Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia, escala para adolescentes (QOLIE-AD-48) es un cuestionario para evaluar calidad de vida en adolescentes (11 a 16 años) con epilepsia. El cuestionario consta de 48 preguntas en dos partes que revisa aspectos relacionados con la vida del paciente y sus actividades diarias. La primera parte se refiere a aspectos de la salud general y la segunda a los efectos de la epilepsia y las drogas antiepilépticas.

[§] Este cuestionario fue desarrollado por el Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña para evaluar el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento recibido. Las preguntas son directas y específicas, con un espectro de opciones de respuestas que van de la máxima insatisfacción (0) a la máxima satisfacción (100); además, la forma gráfica y numérica de sus respuestas ayuda a evitar la confusión por parte del paciente, evitando el sesgo por incomprensión de múltiples opciones que a veces podrían no encontrarse bien definidas.

Todos los pacientes que aceptaron completar los cuestionarios fueron incluidos en el estudio, no se aplicaron criterios de exclusión.

El estudio incluyó un total de 31 pacientes ambulatorios que aceptaron completar el cuestionario, la muestra quedó constituida por un 51.61% de hombres y 48.39% de mujeres.

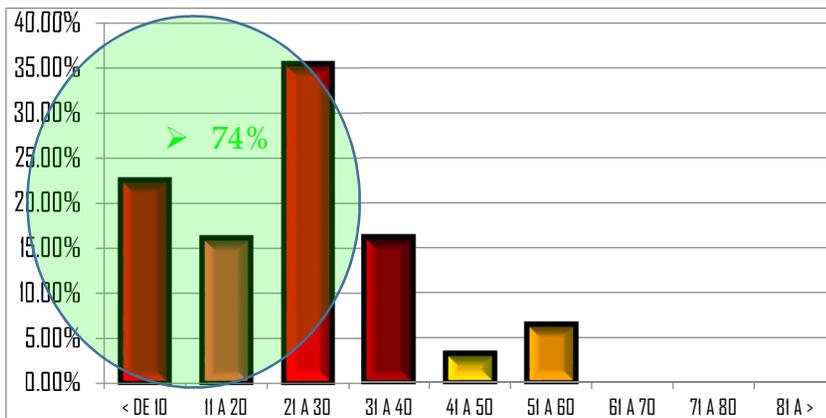
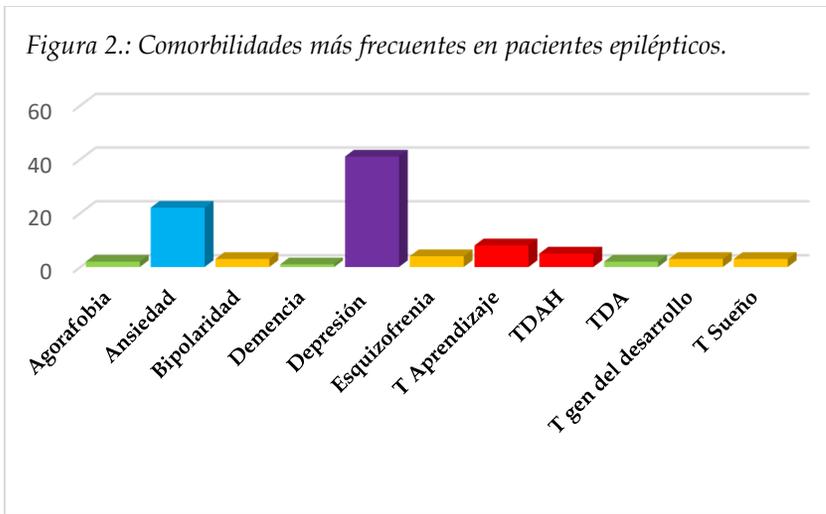


Figura 1.: Distribución etaria de la población estudiada.

La distribución etaria (ver figura 1) muestra que más del 70% de la población estudiada es menor de 30 años, lo cual puede ayudarnos a comprender la magnitud del impacto de la carga estigmatizante. Además también nos da la oportunidad de identificar estos grupos como poblaciones más vulnerables.

Las patologías observadas con más frecuencia se incluyen en la figura 2, donde destaca la diferencia marcada en la presencia de dos patologías: depresión y ansiedad (ver figura 2).

Epilepsia, depresión y ansiedad en coexistencia



En pocas palabras, aunque la epilepsia ha sido nuestro compañero de viaje desde que tenemos memoria, aún no hemos logrado aprender a vivir con ese pasajero (es más, ni siquiera le conocemos bien); y se presenta con mucha frecuencia —de forma comórbida— con una amplia variedad de patologías psiquiátricas, las cuales pueden preceder o suceder al apareamiento de la patología ictal, la que a su vez puede ver complicado su curso evolutivo y el pronóstico por la presencia de estas comorbilidades y viceversa.

En Guatemala, contrario a lo que se cree, más que por su alta prevalencia, el problema se ve exacerbado por la escasa educación que se tiene sobre la enfermedad, las crisis y los tratamientos utilizados, no sólo a nivel del público en general sino entre los mismos profesionales de la salud, donde predominan muchos tabúes respecto de la misma.

Lo anterior, lamentablemente pone en evidencia el vergonzoso fracaso de las autoridades y personalidades que han estado encargadas de dar a conocer la epilepsia entre la población hasta la fecha.

La epilepsia es un espectro de trastornos caracterizados por la presencia de diferentes tipos de convulsiones las cuales tienen una característica recurrente; es uno de los problemas neurológicos más frecuentes, cuya prevalencia ha sido estimada entre 0.5 y 1.5% [2], aunque esta prevalencia puede variar dependiendo de la metodología empleada y la población estudiada.

Aunque la característica más relevante de la enfermedad se expresa por la tendencia a sufrir convulsiones, su espectro clínico incluye una amplia variedad de comorbilidades neuroconductuales [3]. Estas comorbilidades pueden compartir diferentes mecanismos genéticos, ambientales, biológicos, sociales y psicológicos en la fisiopatología de la epilepsia [4, 5].

Diversos estudios han reportado diferentes datos con respecto de la prevalencia de estrés psicológico y comorbilidades psiquiátricas en los pacientes que padecen epilepsia [6, 7, 8, 9].

La prevalencia de comorbilidades psiquiátricas es mucho más alta en pacientes epilépticos cuando se les compara con la población general [10, 11, 12] se ha reportado entre el 20 y 40% de pacientes epilépticos, y esta puede duplicarse en poblaciones más susceptibles [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Afortunadamente, en las últimas décadas los epileptólogos han reconocido cada vez más la importancia de identificar y tratar las comorbilidades psiquiátricas en los pacientes con epilepsia [11], las cuales van a tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente afectado [19], en la capacidad de tolerancia de las drogas anticonvulsivantes, así como en la pobre respuesta de las convulsiones al tratamiento farmacológico y quirúrgico [20, 21], incremento del riesgo suicida [22], y otros.

Al evaluar las comorbilidades psiquiátricas de la epilepsia, inevitablemente vamos a tropezar con una serie de obstáculos (estas dificultades se evidencian en la multiplicidad de definiciones del concepto de “comorbilidad” en psiquiatría en distintos estudios) [23]:

1. En primer lugar podemos destacar la existencia de diferentes definiciones del concepto “comorbilidad”, esto en gran medida es debido a la falta consenso en psiquiatría respecto a la forma de entender la mayoría de patologías psiquiátricas (modelos categoriales vs. modelos dimensionales); también pueden surgir diferencias dependiendo del tipo de población estudiada y las diferentes formas de observación y evaluación (tipo de estudio, herramientas utilizadas para el diagnóstico, etc...)
2. Otro obstáculo es la ausencia de herramientas válidas que nos permitan objetivar nuestras apreciaciones en este tipo de población, lo cual lleva a la extrapolación de valores obtenidos en otras poblaciones, con un inobjetable factor de sesgo.

De cualquier forma, independientemente de que se compartan mecanismos fisiopatológicos y genéticos, padecer epilepsia acarrea una serie de factores psicológicos, sociales y ambientales que aumentan la vulnerabilidad psiquiátrica de las personas afectadas [24], y que llevan a estas personas a expresar deferentes formas y magnitudes de casi cualquier trastorno psiquiátrico y del comportamiento.

En términos generales, los pacientes afectados de epilepsia pueden presentar comorbilidad con toda la gama de patologías psiquiátricas, de hecho la presencia de patologías psiquiátricas es más frecuente en pacientes epilépticos que en la población general; sin embargo, debido a la limitación

de espacio de este capítulo, vamos a enmarcar nuestra exposición en las complicaciones más frecuentes, es decir: enfermedades afectivas y ansiedad.

Enfermedades afectivas

La prevalencia de trastornos afectivos en pacientes epilépticos varía de 8 a 62% dependiendo del abordaje metodológico utilizado [25, 26, 27]. De estos, la comorbilidad más frecuente es la depresión.

De hecho, la depresión en este grupo de población es tan frecuente que Hipócrates (hace más de 400 años) postulaba:

“los melancólicos ordinariamente se vuelven epilépticos; y los epilépticos, melancólicos” [28].

Se ha reportado que casi la mitad de las personas con epilepsia de difícil control o no controlada experimentan depresión [29]. La depresión es más frecuente en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal asociada a esclerosis hipocam-pal [30, 31, 32, 33, 34]. En estudios más recientes, la prevalencia de depresión en pacientes con convulsiones recurrentes se ha reportado entre 20 y 80% [35, 36].

Entre los factores que más se han asociado a depresión en diferentes estudios se incluyen: desocupación, presencia de una condición discapacitante subyacente (con tratamiento) y severidad de la epilepsia [37, 38, 39, 40].

Además, la presencia de depresión en sujetos con epilepsia se ha asociado a: pobre calidad de vida [6, 41], conducta suicida [42], pobre control de las convulsiones [43], desempleo [42], presencia de otras condiciones patológicas crónicas [42], percepción de estigma [44] y pobre efecto del tratamiento anticonvulsivante [42].

La depresión comórbida representa un aspecto muy importante en el manejo de las personas con epilepsia que se asocia a pobre calidad de vida [4], al extremo que ha sido considerado el predictor más importante de la calidad de vida, incluso con más poder predictivo que la frecuencia actual de las convulsiones [45, 46, 47]. Por otro lado, la depresión comórbida parece representar un predictor de pobre pronóstico [4].

Las personas con epilepsia y depresión son más susceptibles de experimentar efectos colaterales de las drogas anti-convulsivantes [48, 49] y más frecuentemente son refractarios al tratamiento [50], además tienen peor pronóstico después de la cirugía de epilepsia [51] cuando se les compara con pacientes epilépticos que no padecen de depresión.

Aunque la depresión suele ser un trastorno comórbido, algunas veces puede presentarse como un efecto adverso del tratamiento anticonvulsivante o de las combinaciones de medicamentos [52, 53].

Contrario al criterio predominante durante los siglos precedentes, hoy en día sabemos que la depresión es un problema biológico con claras e irrefutables alteraciones moleculares, sin embargo también es importante considerar una serie de factores psicosociales que predisponen al paciente epiléptico a padecer de depresión, entre estos se han mencionado: dificultades adaptativas, limitaciones y restricciones en ambientes sociales impuestos por la enfermedad, naturaleza impredecible de las convulsiones y de los sentimientos asociados de desamparo y pérdida de control sobre la propia vida [54, 55, 56].

En el esfuerzo de la comunidad científica por explicarse las altas tasas de depresión en pacientes con epilepsia, han surgido una serie de datos muy interesantes relacionando su

prevalencia con diferentes aspectos de la enfermedad. Así se ha llegado a datos que reflejan una mayor incidencia de depresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal; asimismo también se ha relacionado con el tipo de convulsión: más frecuente en pacientes con convulsiones parciales complejas secundariamente generalizadas [57].

Aunque el diagnóstico de depresión no debería presentar problemas, en la práctica cotidiana este es un ejercicio que suele no resolverse adecuadamente.

Los síntomas depresivos, aunque son muy conocidos y fácilmente reconocibles, suelen muchas veces pasarse por alto u omitirse durante la evaluación del paciente epiléptico, lo que genera un pobre reconocimiento de los mismos por parte del clínico, lo cual se refleja en la existencia de sub-registro.

En términos generales, los síntomas depresivos más frecuentes se resumen en la tabla 1, sin embargo dado la abundancia de información existente referente al diagnóstico de la depresión, no vamos a detenernos a revisar exhaustivamente la sintomatología o las características clínicas de la misma. Sólo es necesario hacer una aclaración: contrario a lo que la mayoría cree no existen síntomas más importantes o de mayor peso diagnóstico que otros, todos los síntomas son importantes, lo cual no implica que el paciente afectado deba presentarlos todos.

La causa del pobre reconocimiento de los síntomas depresivos podría hallarse relacionada, por una parte, con la omisión de la búsqueda de los mismos durante el interrogatorio del paciente.

Generalmente, el epileptólogo enfoca su atención a la elaboración detallada de la semiología de las crisis, y si el pa-

Epilepsia, depresión y ansiedad en coexistencia

ciente no luce francamente depresivo, o si este último omite hablar acerca de la existencia de sintomatología depresiva, puede observarse la pesquisa de tales síntomas.

Por otra parte, el paciente con epilepsia y su familia se hallan, a su vez, más enfocados en la frecuencia o gravedad de las crisis que en la presencia de síntomas anímicos, los cuales muchas veces suelen asumirse como algo "normal" dentro del cuadro clínico de la enfermedad, y además, no revisiten (ni para el paciente, ni para sus familiares) la importancia o gravedad de las crisis ictales.

Por último, también es importante destacar que, los síntomas depresivos, es este grupo de población suelen presentarse de formas atípicas; y, aunque con más frecuencia los síntomas depre-

sivos suelen presentarse de forma independiente a las convulsiones, muchas veces guardan una relación temporal con las mismas.

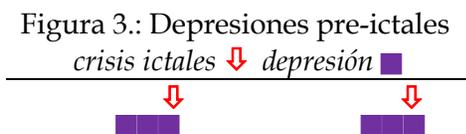
Tabla 1.

Síntomas de depresión.

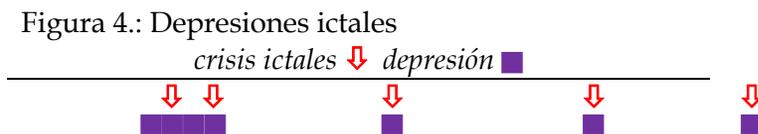
Afecto depresivo
Agitación o enlentecimiento
psicomotriz
Alucinaciones
Anhedonia
Ansiedad
Apatía
Cambios en el apetito
Deseos de morir
Desesperanza
Dificultad para concentrarse
Disminución de autoestima
Disminución de la memoria
Disminución del deseo sexual o sexualidad compulsiva
Disminución del interés en todas las actividades, incluso las placenteras
Fatiga o pérdida de energía
Ideas de culpa y ruina
Ideas delirantes de todo tipo
Ideas hipocondríacas
Ideas o actos suicidas
Insomnio, hipersomnias o fragmentación del sueño
Irritabilidad
Preocupación excesiva
Sensación de tristeza o vacío
Sentimientos de desamparo o falta de sentimientos

Lo anterior ha llevado a proponer la existencia de depresiones pre-ictales, ictales, post-ictales e inter-ictales.

En la depresión pre-ictal (fig. 3) la caída del estado de ánimo precede a las crisis convulsivas, en algunos casos esta caída del estado anímico suele preceder en uno o más días a las crisis ictales constituyéndose en una especie de síntomas prodrómicos caracterizados por disforia e irritabilidad [58].



La depresión ictal (fig. 4) es más frecuente en pacientes con epilepsia témporo-límbica donde la actividad epiléptica ictal involucra a la amígdala, se puede observar en un 15% de los pacientes con aura, en los cuales la mayor parte de esta aura puede estar constituida en unos por angustia intensa e incomprensible, y en otros por una sensación de tristeza profunda inexplicable [59, 60].



La depresión post-ictal (Fig. 5) suele observarse en pacientes con epilepsia focal refractaria, de los cuales hasta un 40 a 50% pueden presentar este tipo de sintomatología, incluyen un 13% que puede desarrollar ideación suicida. Estas suelen ser depresiones de corta duración que pueden presentarse hasta una semana después de la crisis ictal [61, 62].

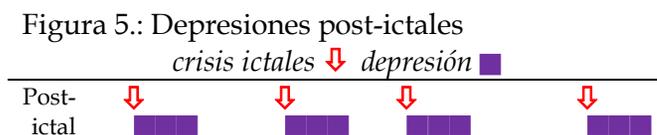
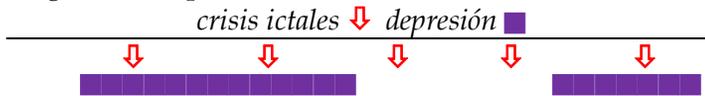


Figura 6.: Depresiones Inter-ictales



Los síntomas depresivos inter-ictales (Fig. 6) constituyen la forma más común de depresión en pacientes con epilepsia, los síntomas depresivos no se hallan relacionados en el tiempo con las crisis ictales.

Aunque, como señalaba en los párrafos precedentes, el reconocimiento de la depresión suele acarrear alguna dificultad a la hora de hacer el diagnóstico; los verdaderos problemas surgen a la hora de dar tratamiento a un paciente con depresión; ejercicio que, a su vez, se asume con demasiada simpleza y en no pocas oportunidades lleva a un empeoramiento del cuadro clínico, tanto desde el punto de vista de las crisis ictales, como de la sintomatología anímica.

La conducta usual ante el reconocimiento de la existencia de depresión en un paciente con epilepsia suele ser el inicio de tratamiento con un antidepresivo. Esta conducta asumida con ligereza y sin una adecuada reflexión, podría acarrear consecuencias desastrosas para el paciente.

Antes de iniciar un antidepresivo a un paciente deprimido es importante descartar el diagnóstico de trastorno bipolar (patología bastante frecuente en este grupo de población), pues –en principio– la depresión bipolar no debería tratarse con antidepresivos.

Un buen número de fármacos anticonvulsivantes poseen propiedades estabilizadoras del estado anímico, y se usan como tales en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar (divalproato, carbamazepina, lamotrigina son ampliamente utilizados en psiquiatría con este propósito),

cuando durante el tratamiento de la epilepsia se omite alguno de estos fármacos pueden sobrevenir síntomas anímicos en los sujetos vulnerables o susceptibles. Mientras tanto, también existen anticonvulsivantes con un efecto depresigénico documentado (fenobarbital, primidona, vigabatrina, tiagabina, felbamato y algunos incluyen en este grupo al topiramato) [63].

Aparte del hecho de que algunos antidepresivos pueden incrementar la frecuencia y severidad de las convulsiones, el uso de antidepresivos en pacientes bipolares afectados de epilepsia aumenta la frecuencia de ciclado, favorece los virajes anímicos, puede dar origen a síntomas mixtos y puede incrementar el riesgo suicida.

Además, las interacciones entre antidepresivos y anticonvulsivantes es algo que siempre debe de tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un medicamento de este tipo. La mayoría de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son a su vez inhibidores del sistema microsomal hepático de isoenzimas CYP450 (particularmente fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), esto podría llevar a la acumulación de niveles tóxicos de los anticonvulsivantes metabolizados por este sistema. Los antidepresivos con menos riesgo de interacciones son citalopram, escitalopram (S-citalopram) y venlafaxina [64]. Por este motivo, siempre que se asocie un antidepresivo a un paciente bajo tratamiento con fármacos anticonvulsivantes deberá cuantificarse los niveles séricos de los últimos para poder ajustar las dosis adecuadamente.

En el ámbito de la psiquiatría, el uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) es un recurso considerado por un grupo de psiquiatras ante la presencia de determinadas condicio-

nes entre las que se incluye algunas formas graves de depresión a las cuales se refieren como “depresiones resistentes”, concepto vago y no muy claro que ha llevado en algunos entornos a abusar de esta técnica. En fin, en pacientes epilépticos la terapia electroconvulsiva está contraindicada por el riesgo de desencadenar un status epilepticus.

En realidad el concepto de “depresión resistente” viene a ser algo así como la “fiebre de etiología no determinada” que lo que la mayor parte de veces denota es la incapacidad del médico para diseñar una estrategia terapéutica efectiva. Existen innumerables estrategias de potenciación del efecto antidepressivo que podrían muy bien implementarse (facilitación de cofactores para favorecer las reacciones neuroquímicas, incrementar el aporte de grupos metilo para las reacciones de transmetilación, y un muy largo etcétera...) antes de considerar a un paciente deprimido “resistente al tratamiento”

Por otro lado, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTCr), es otra técnica desarrollada para el tratamiento de la depresión [64, 65, 66] y otros trastornos psiquiátricos [67, 68, 69, 70]. Su uso se remonta a mediados de la década de los 80's, es una técnica no invasiva y no convulsiva. La técnica consiste en un pulso de corriente generado por una bobina en el estimulador, esta genera un campo magnético variable sobre el cuero cabelludo. El mecanismo de acción exacto aún no ha sido aclarado y aunque ha sido utilizada con éxito aún hacen falta estudios epidemiológicos grandes [71].

Por último, en casos de depresiones severas “resistentes al tratamiento” [72, 73] se ha utilizado la estimulación vagal (VNS). La estimulación vagal se ha usado ampliamente

para el tratamiento de la epilepsia refractaria y existe abundante literatura al respecto [65, 74, 75, 76, 77, 78], así como en otras patologías [79, 80, 81]. También, la neurocirugía se utiliza en formas severas de trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad severos y depresiones graves resistentes al tratamiento convencional [82].

Estas técnicas señaladas en los párrafos precedentes (TEC, EMTCr, VNS y neurocirugía), aunque se han utilizado con éxito en casos específicos, en ningún momento pueden considerarse una opción de primera línea para el manejo de la depresión en pacientes con epilepsia, además cada una de ellas posee limitaciones específicas.

Otro aspecto a considerar de manera detenida con la depresión en este grupo de población es el riesgo suicida:

El suicidio alrededor del mundo es una de los mayores problemas de salud pública. El riesgo relativo de suicidio en una persona deprimida es de 3.2 [83] En los pacientes suicidas se ha encontrado historia familiar de enfermedades psiquiátricas y suicidio [84].

Desde el punto de vista psiquiátrico, los intentos suicidas son más frecuentes en los pacientes bipolares que en los depresivos unipolares. Sin embargo, en este grupo de población cuando presentan comorbilidad psiquiátrica el riesgo de suicidio es aún mayor; encontrándose, por ejemplo, un incremento de hasta 25 veces el riesgo suicida en pacientes con crisis parciales complejas del lóbulo temporal [85].

Los factores más fuertemente asociados al suicidio son [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]:

1. Antecedentes de intentos previos.
2. Antecedentes heredofamiliares de suicidio.

3. Consumo de alcohol o drogas.
4. Primeros seis meses después del diagnóstico.

Según meta análisis recientes: Los antidepresivos en el corto plazo aumentan la suicidabilidad. [94, 95, 96, 97].

El número de intentos suicidas es 7.5 veces más alto en pacientes tratados con antidepresivos en monoterapia al compararlos con los que sólo toman estabilizadores del estado de ánimo [78, 98].

Otro aspecto importante en el que vale la pena insistir es en el hecho que algunos fármacos anticonvulsivantes como Vigabatrina, Tiagabina, Topiramato y los barbitúricos deben utilizarse con mucho cuidado en pacientes con depresión ya que estos pueden asociarse a empeoramiento de los síntomas psiquiátricos lo cual puede incluir el apareamiento de ideación suicida.

En términos generales, el tratamiento de la depresión en un paciente epiléptico no es tarea sencilla y hay muchos aspectos que deben considerarse, por lo tanto es preferible referirlo a un psiquiatra calificado para tratar este tipo de cuadros. Esto es particularmente válido si el paciente presenta ideación suicida, síntomas psicóticos o escasa respuesta al tratamiento convencional.

Ansiedad

Aunque los trastornos de ansiedad son la segunda comorbilidad psiquiátrica más frecuente en pacientes epilépticos [11] en quienes es dos veces más frecuente que en la población general [99], su importancia aún es desapercibida en muchos ambientes, esto generalmente se traduce en el he-

cho de que muchas veces esta comorbilidad no es reconocida ni tratada a pesar del impacto negativo sobre la vida del paciente ^[100].

En un estudio basado en una población canadiense, se encontró una prevalencia de cualquier trastorno de ansiedad en pacientes con epilepsia del 22.8% ^[101]; nuestro grupo de estudio, en HUMANA, ha encontrado una prevalencia de ansiedad entre la población de pacientes epilépticos en tratamiento en nuestro Centro, de 22% (ver figura 2, página 71).

Los trastornos de ansiedad pueden manifestarse en casi todas sus formas en este tipo de pacientes. En el estudio de Brandt ^[66] se encontró las siguientes tasas en su muestra: del 100% de pacientes que presentaron trastornos de ansiedad: se encontró fobia social en el 7.2% (vs. 1.24% tasa de prevalencia en la población general); fobia específica en 6.2% (vs. 4.8% en la población general); trastorno de pánico en 5.1% (vs. 1.1% en la población general); trastorno de ansiedad generalizada en 3.1% (vs. 1.2% en la población general); trastorno de ansiedad no especificado en 2.1% (vs. 1.3% en la población general); trastorno obsesivo-compulsivo 1.0% (vs. 0.4% en la población general) y trastorno de estrés post-traumático en 1.0%.

La ansiedad es una experiencia normal en el ser humano; todos hemos experimentado ansiedad en diferentes situaciones (nuestra primera cita con alguien que nos gusta, al solicitar un aumento de sueldo, antes de un examen, etc...). Sin embargo cuando esta se presenta en ausencia de un estímulo real o la intensidad de la misma no es acorde a la intensidad del estímulo, esta se convierte en un problema que necesita de tratamiento adecuado.

Desde una perspectiva molecular, la ansiedad se origina en la disminución de la acción inhibitoria del sistema GABAérgico, también se han descrito alteraciones en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, así como en los receptores de benzodiazepinas [81].

El componente psicológico básico de la ansiedad es el miedo, generalmente este miedo es provocado por una amenaza que aún no ha sucedido. En el paciente epiléptico el miedo a una convulsión inesperada, a la humillación después de una convulsión –particularmente si ocurre incontinencia- y los sentimientos de alienación al trabajo y situaciones sociales, suele ser la respuesta emocional más común. Este miedo se acompaña, además de la sensación de tensión o “nerviosismo”, de una serie de signos y síntomas que suelen referirse con más frecuencia al sistema circulatorio (taquicardia, dolor u opresión torácica), respiratorio (hiperventilación, etc.); gastrointestinal (náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales inespecíficas, etc..) así como una serie de síntomas autonómicos. También es frecuente la dificultad para conciliar el sueño.

En muchos casos la ansiedad puede ir asociada a síntomas depresivos, formando parte del espectro afectivo [102, 103, 104].

En términos generales, el diagnóstico de un trastorno de ansiedad no debería de presentar problemas, ya que su identificación se facilita al poner atención a los síntomas del paciente, el problema diagnóstico más frecuente viene dado por la impaciencia del médico al no escuchar las quejas del paciente. Sin embargo, no puede decirse lo mismo respecto del tratamiento.

Es una práctica muy frecuente el uso de benzodiazepinas de vida media corta para el tratamiento sintomático de la

ansiedad, las cuales muchas veces se prescriben con demasiada ligereza y sin pensar en las consecuencias de este tipo de conducta sobre la vida del paciente. Aunque su uso resulta particularmente atractivo en este grupo de pacientes (por su efecto tanto ansiolítico como anticonvulsivante), estas deberían evitarse en el tratamiento a largo plazo, dado que luego de su uso prolongado generalmente terminan convirtiéndose en un verdadero problema, y la retirada de estas no es tan fácil como la prescripción de las mismas. Además es importante considerar el riesgo de convulsiones con la retirada de estas moléculas en este grupo de pacientes, así como el riesgo de depresión con el uso a largo plazo.

Hoy en día existen suficientes recursos dentro del arsenal terapéutico que facilitan el manejo de este tipo de desórdenes.

Generalmente la primera elección del tratamiento suele ser un antidepresivo de tipo serotoninérgico (Citalopram, Escitalopram, Sertralina, etc...). En este sentido también son efectivos los antidepresivos duales (Venlafaxina, Mirtazapina, etc...). Siempre es importante considerar que para este grupo de pacientes son válidas las observaciones puntualizadas en el apartado dedicado al tratamiento de la depresión con antidepresivos.

Nuevamente, si el paciente tiene antecedentes familiares de depresión, ha tenido más de dos episodios depresivos previos, su primer episodio depresivo fue antes de los 25 años, ha tenido depresión o psicosis post-parto o se le ha diagnosticado trastorno bipolar, debería de evitarse el uso de antidepresivos y buscar otra opción.

Una opción muy efectiva para el tratamiento de la ansiedad es el uso de pregabalina, desafortunadamente su uso puede dificultarse en pacientes de muy escasos recursos, además,

la pregabalina podría empeorar algunas formas de epilepsias (ausencias, mioclonías) en estos últimos el uso de una benzodiacepina de vida media larga (como clonazepam) podría resultar una opción más razonable.

De cualquier manera el paciente epiléptico ansioso que presenta problemas para el diagnóstico o el tratamiento debería ser referido a un centro especializado en el tratamiento de la epilepsia, en Guatemala el único centro de este tipo es el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

Referencias

- [1] Rodenas G, Lara Girón JC, Jerez Magaña AA. Informe de satisfacción del paciente atendido en humana. (Datos pendientes de

- publicar en el "Simposio de las Epilepsias 2013" a celebrarse en Guatemala, Nov 2013).
- [2] Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 165-170.
 - [3] Elger CE & Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008 12: 501-539.
 - [4] Gaitatzis A, Trimble MR & Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110: 207-220.
 - [5] Hermann B, Seidenberg M & Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol.* 2008; 7: 151-160.
 - [6] Gilliam FG, Hecimovic H & Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health and function in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (Suppl. 4): S26-S30
 - [7] Collings JA. Epilepsy and well-being, Faculty of Health, Sciences and Social Studies, Department of Social Studies, Leeds Polytechnic, England. *Social Science & Medicine.* 1990; 31 (2): 165-170.
 - [8] Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T & Myszaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50 (5): 1059-1066.
 - [9] Suurmeijer TPBM, Reuvenkamp MF & Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42 (9): 1160-1168.
 - [10] Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK & Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 118-124.
 - [11] Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M & Norouzi M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure.* 2006; 15: 476-482
 - [12] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J & Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia.* 2007; 48: 2336-2344
 - [13] Blumer D, Wakhlu S, Davies K & Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia.* 1998; 39: 478-486.
 - [14] Davies S, Heyman L & Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45: 292-295.

- [15] Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61(6): 601-605.
- [16] Silberman EK, Sussamn N, Skillings G & Callanan M. Aura phenomena and psychopathology: a pilot investigation. *Epilepsia*. 1994; 35: 778-784
- [17] Tellez-Zenteno JF, Wiebe S & Patten SB. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population based analysis. *Epilepsia*. 2005; 46: 264-265.
- [18] Pond DA & Bidwell BH. A survey of epilepsy in fourteen general practices: II. Social and psychological aspects. *Epilepsia*. 1960; 1: 285-299.
- [19] Gilliam FG. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*. 2002; 58 (Suppl 5): S9-S19.
- [20] Kanner AM, Byrne RW, Chicharro AV, Wu J & Frey M. Is a lifetime psychiatric history predictive of a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? *Neurology*. 2009; 72: 793-799.
- [21] Petrovski CEI, Szoেকে NC, Jones NC, Salzberg LJ, Sheffield RM, Huggins RM & O'Brien TJ. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010; 75: 1015-1021.
- [22] 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.
- [23] Bragatti JA, Machado Torres C, Gomes Londero R, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord*. 2010; 12 (4): 283-291.
- [24] Williams D. The psychiatry of the epileptic. *Proc Royal Soc Med*. 1963; 56: 707-710.
- [25] Barry JJ. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl. 4): S30-S40.
- [26] Hermann B, Seidenberg M & Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41.
- [27] Wiglusz MS, Cubala WJ, Galuszko-Wegielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K & Landowski J. Mood disorders in epilepsy – diagnostic and methodological considerations. *Psychiatr Danub*. 2012; 24 (Suppl 1): S44-S50.

- [28] Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Mental Sci.* 1934; 80: 1-42.
- [29] Hoppe C & Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nature Rev Neurol.* 2011; 7 (8): 462-472.
- [30] Rodin EA, Katz M & Lennox K. Differences between patients with temporal lobe seizures and those with other forms of epileptic attacks. *Epilepsia.* 1976; 17(3): 313-320.
- [31] Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia.* 2010; 51: 1309-1313.
- [32] Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46 (Suppl. 4): S45-S49.
- [33] Shamim S, Hasler G, Llew C, Sato S & Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia.* 2009; 50: 1067-1071.
- [34] Kandratavicius L, Ruggiero RN, Hallak JE, Garcia-Carraisco N & Pereira Leite J. Pathophysiology of mood disorders in temporal lobe epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34 (Suppl. 2): S233-S245.
- [35] Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(3): 388-398.
- [36] Miller JM, Kustra RP, Vuong A, Hammer AE & Messenheimer JA. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs.* 2008; 68(11): 1493-1509.
- [37] Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C & Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* 1997; 38 (3): 353-362.
- [38] Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P & Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia.* 1996; 37 (2): 148-161.
- [39] Khan KH & Tahir MH. Depression among epileptic patients. *Prof Med J.* 2005; 12 (3): 317-321.
- [40] Senol V, Soyuer F, Arman F & Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10 (1): 96-104.

- [41] O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW & Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 211-214.
- [42] 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 Behav.* 2003; 44 (Suppl. 3): S31-S38.
- [43] Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK & Kerr MP. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 213-219.
- [44] Adewuya AO & Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 342-347.
- [45] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K & Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: 258-261.
- [46] Gilliam FG, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G & Schrodt R. Patient validate content of epilepsy specific quality of life measurement. *Epilepsia.* 1997; 38: 233-236
- [47] Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, et al. The relationships of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol.* 1995; 52: 997-1003.
- [48] Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, for the Epilepsy Impact Project Group. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 515-521.
- [49] Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 9): 20-22
- [50] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ & Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75 (2-3): 192-196.
- [51] Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21: 190-194.
- [52] McGuire AM, Duncan JS & Trimble MR. Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1992; 33 (1): 128-134.
- [53] Trimble MR, Ring HA & Schmitz B. Neuropsychiatric aspects of epilepsy. En Neuropsychiatry, Fogel BS, Schiffer RB & Rao SM, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, USA. 2002; p.771-803

- [54] Kanner AM & Balabanov AJ. Pharmacotherapy of mood disorders in epilepsy: the role of newer psychotropic drugs. *Curr Treat Options Neurol.* 2005; 7: 281-290.
- [55] Quiske A, Helmstaedter C, Lux S & Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy in related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000; 39: 121-125
- [56] Sahar N. Assessment of psychological distress in epilepsy: Perspective from Pakistan. *Epilepsy Res and Treat.* 2012; doi:10.1155/2012/171725.
- [57] Dikmen S, Hermann BP, Wilensky AJ & Rainwater G. Validity of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) to psychopathology in patients with epilepsy. *J Nerv Ment Dis.* 1983; 171(2): 114-122.
- [58] Blanchet P & Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174: 471-476.
- [59] Weil AA. Ictal emotions occurring in temporal lobe dysfunction. *Arch Neurol.* 1959; 1: 87-97.
- [60] Daly D. Ictal affect. *Am J Psychiatry.* 1958; 115: 97-108.
- [61] Krishnamoorthy ES, Trimble MR & Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 349-353.
- [62] Kanner AM, Soto A & Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: 708-713.
- [63] Barry JJ, Lembke A, Gisbert PA, et al. Affective disorders in epilepsy. En: Ellinger AB & Kanner AM. *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 203-247.
- [64] Kanner AM & Gidal BE. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 397-416.
- [65] Barry JJ, Lembke A & Bullock KD. Current status of the utilization of antiepileptic treatments in mood, anxiety and aggression: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci.* 2004; 35(1): 4-13.
- [66] Pellicciari MC, Cordone S, Marzano C, et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 433.

- [67] Noda Y, Daskalakis ZJ, Ramos C & Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation to maintain treatment response to electroconvulsive therapy in depression: a case series. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 73.
- [68] Udupa K & Chen R. Motor cortical plasticity in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2013; 4: 128
- [69] Nam DH, Pae CU & Chae JH. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(2): 96-102.
- [70] Subramanian P, Burhan A, Pallaveshi L & Rudnik A. The experience of patients with schizophrenia treated with repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations. *Case Rep Psychiatry*. 2013: 183582.
- [71] Saiote C, Turi Z, Paulus W & Antal A. Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 435.
- [72] Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(2): 53-59.
- [73] Rong PJ, Fang JL, Wang LP, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 12: 255.
- [74] Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B & Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices*. 2013; 6: 17-35.
- [75] Terra VC, Nisiyama MA, Abrão J, et al. Epileptologists probe vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: a promise against unexpected death in epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(12): 953-955.
- [76] Ge Y, Hu W, Liu C, Zhang JG & Meng FG. Brain stimulation for treatment of refractory epilepsy. *Chin Med J*. 2013; 126(17): 3364-3370.
- [77] He W, Jing XH, Zhu B, et al. The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats. *BMC Neurosci*. 2013; 14: 85.
- [78] Vrielynck P. Current and emerging treatments for absence seizures in young patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 963-975.

- [79] Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Alcalá-Cerra G & Gutiérrez-Paternina JJ. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in a patient with Mowat-Wilson syndrome. *Neurol India*. 2013; 61(3): 306-307.
- [80] Mosqueira AJ, López-Manzanares L, Canneti B, et al. Estimulación del Nervio vago en pacientes migrañosos. *Rev Neurol*. 2013; 57(2): 57-63.
- [81] Sun P, Zhou K, Wang S, et al. Involvement of MAPK/NG-κB signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One*. 2013; 8(8): e69424.
- [82] Wang H, Shen GM, Liu WJ, Huang S & Zhang MT. The neural mechanism by which the dorsal vagal complex mediates the regulation of the gastric motility by Weishu (RN12) and Zhongwan (BL21) stimulation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 291764.
- [83] Heeramun-Aubeeluck A & Lu Z. Neurosurgery for mental disorders: a review. *Afr J Psychiatry*. 2013; 16(3): 177-181.
- [84] Nanayakkara S, Misch D, Chang L & Henry D. Depression and exposure to suicide predict suicide attempt. *Depress Anxiety*. 2013; doi: 10.1002/da.22143.
- [85] Nagaraja Rao K, Kulkarni RR & Begum S. Comorbidity of psychiatric and personality disorders in first suicide attempters. *Indian J Psychol Med*. 2013; 35(1): 75-79.
- [86] Barraclough B. Suicide and Epilepsy. En: Trimble MR. Epilepsy and psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981: 72-76.
- [87] Weiss E & Wolfish MG. Suicide attempts in the adolescent. *Can Fam Physician*. 1982; 28: 773-780.
- [88] Ennis J. Self-harm: 1. Suicide. *Can Med Assoc J*. 1983; 129(1): 21-27.
- [89] Pérez E, Minoletti A & Blouin J. Suicidal behavior in the emergency room part 1: assessment of risk. *Can Fam Physician*. 1985; 31: 1663-1666.
- [90] Crockett AW. Patterns of consultation and parasuicide. *Br Med J*. 1987; 295(6595): 476-478.
- [91] McNamee JE & Offord DR. Prevention of suicide. *CMAJ*. 1990; 142(11): 1223-1230.
- [92] Shaffer D. Suicide: risk factors and the public health. *Am J Public Health*. 1993; 83(2): 171-172.

- [93] Consoli A, Peyre H, Speranza M, et al. Suicidal behaviors in depressed adolescents: role of perceived relationships in the family. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013; 7(1): 8
- [94] Phuong TB, Huong NT, Tien TQ, Chi HK & Dunne MP. Factors associated with health risk behavior among school children in urban Vietnam. *Glob Health Action*. 2013; 6: 1-9.
- [95] Teicher MH, Glod C & Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 207-210.
- [96] Stafford RS, MacDonald EA & Finkelstein SN. National patterns of medication treatment for depression, 1987 to 2001. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3: 232-235.
- [97] Healy D. Let them eat Prozac: The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression. New York: University Press. 2004.
- [98] Nischal A, Tripathi A, Nischal A & Trivedi JK. Suicide and antidepressants: what current evidence indicates. *Mens Sana Monogr*. 2012; 10(1): 33-44.
- [99] Mandour RA. Antidepressants medications and the relative risk of suicide attempt. *Toxicol Int*. 2012; 19(1): 42-46.
- [100] Kimiskidis VK & Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord*. 2012; 14(3): 248-256.
- [101] Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy – A prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 259-263.
- [102] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J & Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48: 2336-2344.
- [103] Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R & Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46, 5: 720-730.
- [104] De Souza EAP & Salgado PCB. A psychological view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006; 8, 1: 232-238.
- [105] Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M & Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45, 5: 544-550.