

DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EPILEPSIA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL PRIVADO DE ARGENTINA

MARIA AGUSTINA ZÁRATE, SILVINA ROCHA, VALENTINA CASTRO, FLAVIA NIETO

Servicio de Neurología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

Resumen **Introducción:** La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con epilepsia, con una prevalencia estimada entre 35% y 60%, asociándose a un peor control de crisis epilépticas. A pesar de la gran prevalencia de depresión, muchos pacientes no son diagnosticados, presentando una peor evolución clínica y calidad de vida. No existen estudios de prevalencia en nuestro medio. El objetivo fue determinar la prevalencia de depresión en epilepsia y su relación con el control de crisis. **Materiales y métodos:** Es un estudio prospectivo, descriptivo y transversal de una cohorte de pacientes a los cuales se les realizó el Inventario de Depresión en Pacientes con Trastornos Neurológicos para Epilepsia (NDDI-E) y se analizaron datos de las historias clínicas. **Resultados:** Se incluyeron 121 pacientes, la prevalencia de depresión fue 43% (n:52), el 77% eran mujeres ($p = 0.01$). Del total de pacientes con depresión, el 63% fue diagnosticado en este estudio. La mayoría tuvo buen control de la crisis (70%) y no presentó depresión, mientras que la mayoría con mal (57%) y regular (63%) control de la crisis presentó depresión ($p < 0.001$). **Discusión:** La comorbilidad entre depresión y epilepsia es altamente prevalente, influyendo negativamente en el control de las crisis epilépticas. La mayoría de los pacientes se encuentran subdiagnosticados. El tamizaje de la depresión mayor en aquellos con epilepsia es necesario, contribuyendo a la mejoría clínica.

Palabras clave: epilepsia, depresión, crisis epiléptica, comorbilidad, fármacos antiepilépticos, NDDI-E

Abstract **Depression in patients with epilepsy: experience in a private hospital in Argentina**

Introduction: Depression is the most frequent psychiatric disorder in patients with epilepsy, with an estimated prevalence between 35% and 60%, associated with poorer control of epileptic seizures. Despite the high prevalence of depression, many patients are not diagnosed, presenting a worse clinical course and quality of life. There are no prevalence studies in our population. The main objective was to determinate the prevalence of depression in epilepsy and its relationship with seizure control. **Materials and methods:** It is a prospective, descriptive and cross-sectional study of a cohort of patients who underwent the Depression Inventory in Patients with Neurological Disorders for Epilepsy (NDDI-E) and the data from the medical records were analyzed. **Results:** A total of 121 patients were included, and the prevalence of depression was 43% (n:52), of whom 77% were women ($p = 0.01$). A 63% of patients with depression was diagnosed in this study. Most of them with good seizure control (70%) did not present depression, while the majority of those with poor (57%) and regular (63%) seizure control presented depression ($p < 0.001$). **Discussion:** Comorbidity between depression and epilepsy is highly prevalent, negatively influencing the control of epileptic seizures. Most patients are underdiagnosed. Screening for major depression in patients with epilepsy is necessary, contributing to the clinical improvement.

Key words: epilepsy, depression, epileptic seizure, comorbidity, antiepileptic drugs, NDDI-E

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con epilepsia, con una prevalencia entre 35% y 60%. Se asocia a una menor respuesta a los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos para el control de las crisis epilépticas. La depresión en pacientes con epilepsia se encuentra subdiagnosticada.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La prevalencia de depresión fue de 43%. El 63% de los pacientes con depresión fueron diagnosticados en este estudio. El 70% con buen control de crisis no presentaron depresión mientras que el 57% con mal control y el 63% con regular control de crisis tuvieron depresión.

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con epilepsia, con una prevalencia entre 35% y 60%, mayor a la que se presenta en otras enfermedades crónicas no neurológicas¹. A pesar de esta proporción muchos a pacientes con epilepsia no se les diagnostica la depresión, lo que lleva a una peor evolución clínica y calidad de vida²⁻⁵.

No solo las personas con epilepsia presentan un alto riesgo de desarrollar trastornos depresivos, sino que también aquellos con trastornos depresivos primarios tienen alto riesgo de padecer epilepsia⁶⁻⁸.

Existen mecanismos patogénicos comunes para la depresión y la epilepsia, como anomalías estructurales y funcionales en el lóbulo frontal y temporal, alteraciones funcionales en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, secreción cerebral anormal de neurotransmisores, como la serotonina⁹, y recientemente se ha descrito menor expresión del receptor de glucocorticoides en el giro dentado en pacientes con asociación de epilepsia y depresión¹⁰.

El antecedente de depresión se asocia a una menor respuesta a los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos para el control de las crisis epilépticas^{1, 4, 7, 11, 12}.

El uso de algunos fármacos antiepilépticos (FAES), como el levetiracetam y el topiramato, se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como irritabilidad, depresión, ansiedad y otros cambios en el ánimo. Otras FAES como lamotrigina y ácido valproico o valproato de sodio, se utilizan como estabilizadores del ánimo, o como drogas coadyuvantes en trastornos psiquiátricos como la bipolaridad, y no presentan asociación con la aparición de trastornos psiquiátricos^{14, 16}. Lamotrigina ha demostrado tener efecto antidepresivo¹⁷. En la actualidad, no se encuentran disponibles estudios de prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia en nuestro medio. El Inventario de Depresión en Pacientes con Trastornos Neurológicos para Epilepsia (NDDI-E) es una herramienta diagnóstica de fácil aplicación que consta de 6 ítems y permite una rápida identificación de depresión

mayor en epilepsia. El NDDI-E con puntajes superiores a 15 se consideran positivos para dicho trastorno, con una especificidad del 90% y sensibilidad del 81%^{18, 19}.

Los objetivos fueron definir la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia, describir las características epidemiológicas, establecer la relación entre el control de crisis epilépticas y los fármacos antiepilépticos, con la presencia de depresión y demostrar la relación entre depresión y el tratamiento con más de un FAES.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis prospectivo, descriptivo y transversal de una cohorte de pacientes con epilepsia, en un hospital privado de la ciudad de Córdoba, Argentina. Se recibió la aprobación del trabajo por parte del Comité Institucional de Ética en Investigaciones del Sanatorio Allende y los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio. El mismo se desarrolló desde mayo de 2020, hasta agosto de 2021. Se incluyeron mayores de 18 años con epilepsia, alfabetos, que comprendiesen lo requerido en la encuesta. Se excluyeron aquellos con estimulador vagal u otro trastorno psiquiátrico filiado. Se evaluaron, a partir de una encuesta y de la historia clínica, sexo, edad, años desde el diagnóstico de epilepsia, tipo de convulsiones, FAES utilizadas, frecuencia de crisis, y administración de medicación antidepresiva. Además, se consideraron pacientes con diagnóstico previo de depresión. Se realizó la encuesta NDDI-E^{18, 19}, puntajes superiores a 15 se consideraron positivos para depresión.

Se interpretó como FAES con perfil desfavorable para depresión (levetiracetam y/o topiramato) y drogas antiepilépticas estabilizadoras del ánimo (lamotrigina y/o ácido valproico/valproato de sodio). En el caso de pacientes en tratamiento con FAES con perfil desfavorable y estabilizadores del ánimo, al mismo tiempo, no se los clasificó en ninguno de los dos grupos.

Se interpretó el control de crisis como: bueno en pacientes con crisis cada más de 6 meses, regular en los que presentaron crisis cada 2 a 6 meses y malo en aquellos con crisis cada mensuales o más frecuentes.

Se analizaron los resultados a través del programa R-med²⁰. Para analizar las variables se utilizaron los test de Chi cuadrado y test de Kruskal-Wallis. Se calculó *odds ratio* con IC del 95%. En todos los casos el nivel de significación fue del 5%.

Resultados

La población de este estudio se compuso de 121 pacientes. La prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia fue de 43% (52). Del total con depresión, 63% (33) fue diagnosticado en este estudio y 37% (19) tenía diagnóstico establecido previamente.

No se encontraron diferencias significativas en edad, ocupación, estado civil y años con diagnóstico de epilepsia entre los que no tenían depresión y los que sí (Tabla 1).

De los pacientes con depresión, el 9% (5) se encontraba bajo tratamiento farmacológico para dicha comorbilidad y el 17% (9) terapia psicológica y/o psiquiátrica, mientras que el 74% (38) no realizaba tratamiento.

TABLA 1.– Datos demográficos de 121 pacientes con diagnóstico de epilepsia

	Sin depresión			Con depresión		p
Sexo	Femenino:	37	31%	40	33%	0.01
	Masculino:	32	26%	12	10%	
Edad	33.59 a. DS 11.90 (IC 30.73-36.45)			34.31 a. DS 12.69 (IC 30.78-37.84)		0.83
Ocupación	Empleado/a:	40	32%	23	19%	0.34
	Estudiante:	13	11%	14	12%	
	Desocupado/a:	10	8%	6	5%	
	Ama/o de casa:	6	5%	7	6%	
	Jubilado/a:	0	0%	2	2%	
Estado civil	Soltero:	39	31%	29	24%	0.33
	Casado:	23	19%	11	9%	
	Divorciado:	2	2%	3	2%	
	Viudo:	1	1%	1	1%	
	Otro:	4	3%	8	7%	
Años con dx de epilepsia	De 1 a 5 años:	13	11%	8	7%	0.88
	De 6 a 10 años:	18	15%	13	11%	
	Más de 10 años:	38	31%	31	25%	

Dx: diagnóstico

El 77% (40) de los pacientes con depresión y epilepsia fueron mujeres ($p = 0.01$). El sexo femenino representa un riesgo relativo (RR) = 1.9 (IC 95% 1.12-3.23) para depresión.

El 70% (47) con buen control de crisis no presentó depresión, mientras que el 57% (17) con mal control y el 63% (15) con regular control de crisis fueron diagnosticados con depresión ($p < 0.001$). El mal control de crisis representa un RR = 1.9 (IC 95% 1.17-3.08).

Dentro de la cohorte de pacientes con depresión el 35% (18) tuvo crisis tónico clónicas, 13% (7) ausencias, 10% (5) focales, 2% (1) tónicas, y el resto otro tipo de crisis (7) o no supo filiarlas (14). La relación entre tipo de crisis y presencia de depresión no fue estadísticamente significativa ($p = 0.38$).

Con respecto al uso de FAES y depresión, no se evidenció una relación estadísticamente significativa entre el uso de FAES estabilizadoras del ánimo ($p = 0.24$) y FAES con perfil desfavorable para depresión ($p = 1$).

El 55% (18) de los pacientes que se encontraban en tratamiento con más de una FAES tuvieron depresión, mientras que los estaban en tratamiento con una FAES presentaron depresión en un 39% (34) ($p = 0.17$).

El 57% (13) que se encontraba medicado con más de 3 FAES tenía depresión, mientras que el 60% (59) de los medicados con 3 o menos FAES no tenían depresión ($p = 0.22$).

El 48% (16) bajo tratamiento con más de un FAE presentaba mal control de crisis, mientras que el 62% (55) con buen control de crisis se encontraba en tratamiento con monoterapia ($p = < 0.001$).

Discusión

La prevalencia de depresión en este trabajo (43%) fue similar a la encontrada en trabajos de cohortes mayores (20-55%)^{1, 11, 12, 21}. Si bien el trabajo fue realizado durante la pandemia COVID-19, que generó aislamiento social y puede haber afectado en la salud mental de los pacientes, la prevalencia de depresión fue semejante a la presentada en otros trabajos en contextos sin pandemia.

Kanner (2003) hace referencia a que la depresión se encuentra subdiagnosticada y subtratada en los pacientes con epilepsia²². Estos resultados son compatibles con los hallados en este trabajo, donde el 63% (33) con depresión no estaban diagnosticados. De todos aquellos con depresión, solo el 26% (14) se encontraba bajo tratamiento. El NDDI-E es una importante herramienta de tamizaje para depresión mayor, utilizado en trabajos con cohortes mayores como el de Friedman y col. (2009)¹⁸. Gill y col. (2017)¹⁹, realizaron una revisión sobre herramientas de tamizaje de depresión mayor en epilepsia, en donde concluyeron que la escala de NDDI-E es una herramien-

ta fácil de administrar, con sensibilidad y especificidad mayores al 80%¹⁹.

Con respecto a la edad, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes sin depresión y pacientes con depresión. En un meta análisis de Fiest y col., sobre epilepsia y depresión tampoco se encontraron diferencias significativas entre estas dos variables²³.

En nuestro estudio, la mayoría (77%) de los pacientes con depresión eran mujeres, y al mismo tiempo, el sexo femenino se asoció a un RR = 1.9. Sassarini (2016) refiere que las mujeres tienen casi el doble de riesgo de padecer depresión en su vida con respecto a los hombres²⁴, al igual que en el presente estudio. En trabajos realizados por Gilliam y col. (2016), Kim y col. (2018), y en el meta-análisis realizado por Yang y col. (2020), se evidenció que la depresión era más prevalente en mujeres con epilepsia que en hombres^{11, 21, 27}.

Distintos trabajos han informado que la depresión es más común en pacientes con crisis tónico clónicas generalizadas²⁵⁻²⁷. En nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes con depresión (35%) presentaban crisis tónico clónicas generalizadas, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Este resultado podría estar en relación con el tamaño muestral.

Yang y col. (2020) realizaron un meta-análisis, donde no encontraron asociación estadísticamente significativa entre estado civil y depresión en pacientes con epilepsia. En este mismo meta análisis, se evaluaron 4 estudios en donde se relacionaban ocupación y depresión, en que se evidenció que los desocupados presentaban en mayor proporción depresión²⁶. En nuestro trabajo al igual que el anterior meta análisis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estado civil y depresión, aunque a diferencia del trabajo de Yang y col. no se encontró relación estadísticamente significativa entre ocupación y depresión.

Con respecto al uso de FAES desfavorables para la depresión, FAES estabilizadoras del ánimo y su relación con depresión, no se demostró una relación significativa. Este resultado también puede deberse al tamaño muestral. En un estudio realizado por Chen y col. en 4085 adultos en tratamiento con FAES, se demostró que 1 de cada 6 individuos desarrollaron efectos adversos psiquiátricos¹⁴. Múltiples estudios han mostrado la relación entre FAES como levetiracetam y topiramato con la presentación de efectos adversos psiquiátricos como la depresión^{14-16, 26}, como así también se ha demostrado la eficacia como estabilizadores del ánimo del ácido valproico y la lamotrigina, y el efecto antidepressivo de este último fármaco^{14, 16, 17, 28, 29}.

En este trabajo, el 55% (18) de los pacientes con depresión estaban medicados con más de un FAES y el 57% (13) con depresión medicados con más de tres FAES, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la mayoría (62%) con buen control de crisis se encontraba bajo terapia con una sola FAE,

siendo esta una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Sah y col. (2020) evidenciaron que los pacientes con epilepsia medicados con politerapia presentan un riesgo 3.5 veces más elevado de tener depresión que aquellos tratados con monoterapia²⁶. Por el contrario, Chandrasekharan y col. no encontraron asociación entre la politerapia y la presencia de depresión³⁰.

Hoppe y col. (2011) realizaron una revisión en donde no se evidenció relación entre el tiempo desde el diagnóstico de epilepsia y depresión³¹. Este resultado fue compatible con el de nuestro trabajo. Por el contrario, Yang y col. demostraron que los pacientes que presentaban diagnóstico de epilepsia hacía más tiempo, tenían epilepsia en mayor proporción²⁷.

Se ha descrito que en pacientes con crisis epilépticas recurrentes la prevalencia de depresión varía entre 20% y 55%, mientras que en los que tienen buen control de crisis la prevalencia era del 3% al 9%¹². Además, se ha demostrado un aumento del riesgo de sufrir depresión en pacientes con mal control vs. pacientes con buen control de crisis epilépticas en múltiples estudios^{25, 26, 27}. Estos resultados son similares a los de nuestro trabajo, en el cual los pacientes con regular y mal control de crisis epilépticas presentaron en su mayoría depresión.

Los estudios sobre prevalencia entre epilepsia y trastornos psiquiátricos demostraron que la primera puede preceder, coexistir o desarrollarse luego del diagnóstico del trastorno psiquiátrico³².

Múltiples trabajos han sugerido una relación bilateral entre depresión y epilepsia. Por un lado, se plantea que la depresión predispone al desarrollo de la epilepsia^{6, 7, 33-35}. Además, se demostró que la presencia de depresión previo al inicio de epilepsia, se asocia con el desarrollo de resistencia a fármacos antiepilépticos³⁶.

Por otra parte, Josephson et. al evidenciaron que la epilepsia conlleva mayor riesgo de desarrollar depresión que en el resto de la población. En este mismo trabajo, se observó que el antecedente de depresión empeora el control de crisis³⁷.

Tal como plantean Kanner et. al, los estudios transversales presentan un problema inherente a sí mismos que es la imposibilidad de establecer si la depresión se manifiesta antes o después del comienzo de la epilepsia. Lo único que es posible afirmar es que la depresión y la epilepsia coexisten. Por lo antes explicado, la depresión observada en estudios transversales de prevalencia, puede corresponder a un estado premórbido o de reciente inicio³⁸.

En este trabajo, si bien existe una relación estadísticamente significativa entre el control de epilepsia y depresión, no es posible establecer cuál fue la causante de la otra.

La depresión en pacientes con epilepsia es una comorbilidad altamente prevalente que se encuentra subdiagnosticada. Tal como proponen Brodtkorb y Mula³¹,

los profesionales de la salud tienden a enfocarse exclusivamente en los aspectos médicos de la epilepsia, sin hacer foco en el aspecto social o psiquiátrico.

Según la bibliografía, el subdiagnóstico de la depresión en epilepsia, y con ello la falta de tratamiento, predispone a la epilepsia refractaria, aumenta el riesgo de suicidio¹ y los gastos del sistema de salud. Por estos motivos, el diagnóstico de esta comorbilidad no sólo mejoraría el control de la epilepsia y depresión, sino que también disminuiría los costos sanitarios y las tasas de suicidio asociadas a la enfermedad.

Al evidenciar estos datos sin precedentes en nuestra población, el tamizaje de la depresión mayor es mandatorio.

Estos hallazgos son importantes para la planificación de un abordaje integral que mejoraría el control de epilepsia y depresión.

Agradecimientos: A Emilia Tarducci, Anabella Francés y Fernando Mondaca por el apoyo y la ayuda en este proyecto.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-44.
- Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009; 72: 793-9.
- Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol* 2006; 5: 107-8.
- Petrovski S, Szoek CE, Jones NC, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology* 2010; 75: 1015-21.
- 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: 258-61.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35-41.
- Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, et al. Association of Depression and Treated Depression with Epilepsy and Seizure Outcomes: A Multicohort Analysis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 533-539.
- Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol* 2006; 5: 107-8.
- D'Alessio L, Mesarosova L, Anink JJ, et al. Reduced expression of the glucocorticoid receptor in the hippocampus of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and comorbid depression. *Epilepsia* 2020; 62: 1595-1605.
- Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 399-405.
- Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004; 45: 28-33.
- Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia* 2015; 56: 674-81.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017; 76: 24-31.
- Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007; 48: 2322-6.
- Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 44.
- Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and comorbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging* 2008; 25: 955-62.
- Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009; 18: 429-33.
- Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Jetté N. Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia* 2017; 58: 695-705.
- Mangeaud A, Elías Panigo DH. R-Medic. Un programa de análisis estadístico sencillo e intuitivo. *Revista Methodo* 2018; 3: 18-22.
- Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2018; 84: 56-69.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-98.
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 80: 590-9.
- Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas* 2016; 94: 149-154.
- Dias R, Bateman LM, Farias ST, et al. Depression in epilepsy is associated with lack of seizure control. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 445-7.
- Sah SK, Rai N, Sah MK, et al. Comorbid depression and its associated factors in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy: A cross-sectional study from Himalayan country. *Epilepsy Behav* 2020; 112: 107455.
- Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020; 106: 107030.
- Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 148-54.
- Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double-Blind Comparison with Valproate. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 28-36.
- Chandrasekharan SC, Menon V, Wadwekar V, Nair PP. High Frequency of Depressive Symptoms among Adults with Epilepsy: Results from a Hospital-based Study. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8: 13-19.
- Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 462-72.

32. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-20
33. Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66-81.
34. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000; 41: 1534-9.
35. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia* 1990; 31: 292-301.
36. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 192-6.
37. Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, et.al. Association of Depression and Treated Depression with Epilepsy and Seizure Outcomes: A Multicohort Analysis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 533-539.
38. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, et.al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 156-68.
32. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006; 67: 39-44.