



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS:

**ESTUDIO CONTROLADO DE TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL PARA
TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ
Unidad de Neuropsiquiatría, INNNMVS

Tutor:

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ
Dirección de Neuropsiquiatría, INNNMVS

Coautores:

DR. MARIO LÓPEZ GÓMEZ

DRA. ANA LUISA SOSA ORTÍZ
Unidad de cognición y conducta, INNNMVS

México D.F., Febrero de 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México, al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y al CONACYT por el apoyo recibido durante mi formación como Maestro en Ciencias Médicas.

Al Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, por su tiempo, paciencia y tutoría.

A la Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, por su orientación y sus observaciones siempre acertadas.

A la Dra. Teresita Corona por el apoyo y la oportunidad de aplicar mi trabajo y continuar mi diaria formación dentro del INNN MVS

A los profesores del Programa de Maestría en Ciencias Médicas por su asesoría y conocimientos transmitidos

Al apoyo moral, afectivo y motivacional de mi esposa y mis padres, a quienes dedico este trabajo...

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. ANTECEDENTES	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
V. HIPÓTESIS	21
VI. OBJETIVOS	21
VII. JUSTIFICACIÓN	22
VIII. METODOLOGÍA	23
IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
X. CONSIDERACIONES FINANCIERAS	32
XI. RESULTADOS	33
XII. DISCUSIÓN	42
XIII. CONCLUSIONES	47
XIV. REFERENCIAS	48
XV. APENDICE	54

I. Resumen

Antecedentes

Está comprobado que la depresión es más frecuente y severa en los pacientes con epilepsia que en quienes sufren otros trastornos neurológicos u orgánicos, incluso se ha observado que algunas personas inician con cuadros afectivos meses antes de debutar con las crisis. La depresión de los sujetos con epilepsia tiene características clínicas propias, y su efecto sobre la calidad de vida puede ser más devastador que la misma epilepsia, además que parece ser un factor que incide negativamente sobre el curso de la enfermedad y el control de las crisis. Hasta ahora, el tratamiento de la depresión en la epilepsia se ha enfocado al manejo farmacológico, lo que implica, además de la resistencia del paciente a tomar otro medicamento, riesgos por interacciones farmacológicas y efectos adversos.

Objetivos.

1. Evaluar el efecto de la psicoterapia cognitivo conductual (TCC) aplicada de manera grupal, sobre los síntomas de depresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).
2. Evaluar el efecto de la TCC de grupo sobre la calidad de vida de los pacientes.
3. Comparar el efecto de la TCC sobre los síntomas de depresión con el tratamiento antidepresivo farmacológico habitual.
4. Comparar la TCC y el tratamiento antidepresivo farmacológico en cuanto al efecto sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Metodología.

Diseño. Realizamos un ensayo clínico controlado para comparar el efecto de la terapia cognitivo conductual contra el manejo antidepresivo farmacológico con Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS). **Sujetos.** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado, a través de historia clínica, EEG y resonancia magnética, de Epilepsia de Lóbulo Temporal

(ELT) que acudían a la consulta externa del INNNMVS, y que presentaban síntomas afectivos de depresión. De acuerdo a los criterios propuestos, se formaron 2 grupos para recibir ya sea TCC o tratamiento antidepresivo con ISRS.

Mediciones. El diagnóstico de depresión se hizo a través de los criterios del DSM IV, para lo cual se utilizó una entrevista psiquiátrica estructurada con la que además se descartó la presencia de otros trastornos psiquiátricos. Se aplicó además una escala auto-aplicable para determinar la severidad de la depresión y otra para determinar cuantitativamente la calidad de vida de los participantes, antes, durante y al terminar las 16 semanas de tratamiento. Así mismo, se diseñó una hoja de datos demográficos y clínicos. **Análisis.** Realizamos un análisis descriptivo y analítico para comparar el grupo que recibió TCC con el grupo que recibió ISRS. Se comparó el efecto de cada tratamiento durante las 16 semanas a través de un modelo lineal para muestras repetidas. Y finalmente, se determinó la razón de momios en un análisis de intención a tratar. **Resultados.** Participaron 42 pacientes. 22 recibieron ISRS y 20 TCC. En el grupo de ISRS 9 abandonaron el estudio (41%) contra 7 (35%) del grupo que recibió TCC. Las evaluaciones se realizaron al inicio, a las 8 semanas y a las 16 semanas. A partir de la semana 8 se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los síntomas de depresión, las cuales se mantuvieron hasta el final del estudio. La mejoría en la severidad de la depresión fue mayor para los pacientes que recibieron TCC. El efecto positivo sobre la calidad de vida también fue mayor en los que recibieron TCC. Algunos factores tales como el apego al tratamiento, pudieron influir en los resultados obtenidos. Las principales limitaciones fue el número de participantes aunado al porcentaje de abandonos del estudio. **Conclusiones.** La TCC de grupo mejoró la depresión en pacientes con ELT de la población estudiada. La menor respuesta en el grupo que recibió ISRS pudo deberse a un mal apego al tratamiento farmacológico, por lo que sería muy aventurado decir que la TCC sea superior como tratamiento antidepresivo.

II. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades: concepto y epidemiología de la epilepsia

El término epilepsia se aplica a un amplio grupo de padecimientos cuya característica principal es la presencia de crisis. Estas crisis pueden tener manifestaciones diversas que incluyen uno o todos de los siguientes componentes: alteración de la conciencia, movimientos anormales, cambios conductuales, y/o alteraciones en la percepción (Tucker, 2004).

La Liga Internacional Contra la Epilepsia ha definido a las crisis epilépticas como: la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a la actividad anormal excesiva o sincrónica de las neuronas en el cerebro. Mientras que el término epilepsia alude a una enfermedad caracterizada por la predisposición persistente del cerebro para generar crisis epilépticas, y por las consecuencias cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. (Fisher RS et al. 2005; Engel J 2005). En esta nueva definición de epilepsia se destaca, con respecto a anteriores definiciones, que para el diagnóstico de epilepsia no se requerirán de al menos dos crisis, sino que bastará una sola crisis en asociación con una condición de predisposición persistente del cerebro, capaz de dar origen a otra crisis.

1.1.2 Datos epidemiológicos

Se calcula que la epilepsia afecta a más de un millón de mexicanos, con una prevalencia a nivel nacional de 10.8 a 20 por 1000 habitantes (Secretaría de Salud, 2003), y se calcula que el 3% de la población sufrirá de epilepsia en algún momento de su vida (Chang, 2003, Hauser W et al. 1991). Olafsson y colaboradores (2005) encontraron una incidencia anual de 56.8 por 100 000 habitantes, de los cuales 23.5 por 100 000 tuvo una sola crisis no provocada, y 33.3 por 100 000 habitantes tuvo crisis recurrentes. La incidencia fue similar para hombres y mujeres y las crisis parciales fueron las más frecuentes (40%, con una

causa putativa identificada en el 33%). En el INNN, la epilepsia es la principal patología atendida en la consulta externa.

1.2 Epilepsia Parcial: Epilepsia del Lóbulo Temporal

Los síndromes epilépticos pueden dividirse en dos grandes categorías: síndromes generalizados y síndromes parciales (en relación a su localización, también llamadas focales) (Benbadis SR, 2001, Chang y col 2003). En las epilepsias generalizadas, el tipo de crisis predominante inicia simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Por el contrario, en las epilepsias parciales, las crisis se originan en uno o más focos localizados, aunque es posible su generalización secundaria para involucrar a todo el cerebro.

En adultos, las crisis más comunes son las crisis parciales, que por lo general resultan de lesiones focales como traumatismos cefálicos, infartos y tumores. De estos síndromes, las crisis más prevalentes son las parciales complejas de la parte mesial del lóbulo temporal, de estructuras tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza parahipocampal adyacente. Estas crisis pueden iniciar con alucinaciones olfatorias o gustativas, sensación epigástrica, o síntomas psíquicos como despersonalización o *déjà vu*. Una vez que la crisis progresa hasta la pérdida del estado de alerta, el paciente se puede quedar inexpresivo, con lenguaje ininteligible, con movimientos de chupeteo, *picking* u otros automatismos.

La lesión más comúnmente encontrada en la epilepsia mesial temporal, es la esclerosis hipocampal. Existe una pérdida selectiva de neuronas en el giro dentado y en la capa piramidal del hipocampo, con una preservación relativa de las células granulosas del dentado y una pequeña zona de células piramidales (campo 2 del cuerno de Ammon en el hipocampo) (Chang et al, 2003). La gliosis que resulta de dicha pérdida neuronal causa disminución del volumen y esclerosis del tejido. Los hallazgos neuropatológicos clásicos encontrados en la esclerosis mesial temporal incluyen (de Lanerolle et al. 2003): a) gliosis y pérdida celular más prominente en el giro dentado, CA1, CA3, con preservación relativa de las

células en CA2 y de las células granulosas del giro dentado y el subiculum; b) pérdida de interneuronas inhibitorias que contienen somatostatina, substancia P y neuropéptido Y; y c) reorganización y ramificación de las fibras musgosas e inhibitorias que resulta en la reorganización del giro dentado. Desde un punto de vista neurofisiológico, hay una significativa pérdida de neuronas inhibitorias y una mayor hiperexcitabilidad de las células granulosas del dentado.

2. Concepto y epidemiología de la depresión

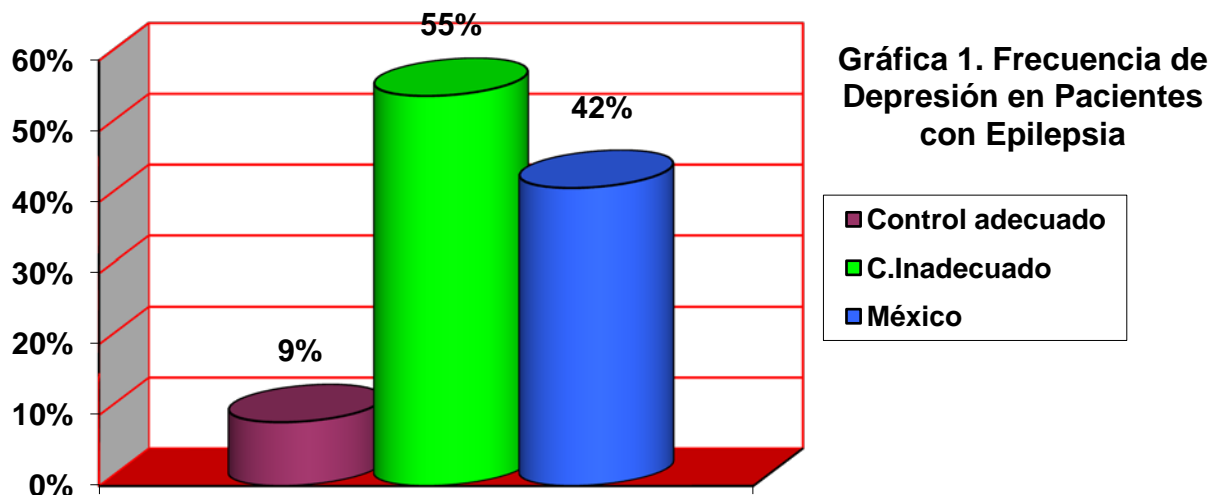
Se considera a la depresión como la enfermedad del siglo, algunos estudios señalan que el 14-15% de la población del mundo sufre de depresión. Las mujeres se afectan tres veces más que los varones con una prevalencia de 5 a 9% contra 2 a 3 % en hombres (APA, 2004). El riesgo de sufrir depresión durante la vida es de 10 a 25% para las mujeres y de 5 a 12% para los hombres, aunque algunos autores señalan que el 20% de todas las mujeres y el 10% de todos los hombres sufrirán de depresión en algún momento de su vida. (Boyd y Weissman, 1981). Medina Mora y colaboradores (2003), encontraron una prevalencia de trastornos depresivos a nivel nacional de 9%: 7.5% depresión y 1.5%, distimia. Las mujeres se ven afectadas 2.5 veces más que los hombres.

Los estudios de suicidio en pacientes con trastorno depresivo mayor, sugieren una tasa de 15% (suicidios consumados), la cual excede substancialmente a la de la población en general. (Angst et al, 1999)

3. Epilepsia y Depresión: datos epidemiológicos

La depresión es la enfermedad que más frecuentemente se asocia en comorbilidad con la epilepsia. Su prevalencia en pacientes con epilepsia es mucho mayor que en sujetos control y va desde 20 a 55% en aquellos con crisis recurrentes, y de 3 a 9% en pacientes con epilepsia controlada (Baker et al 1996, Jacoby et al 1996, Kanner 2003). Fuller-Thomson y Brennenstuhl (2008), encontraron en un estudio con 130,880 pacientes epilépticos, una prevalencia de

depresión de 13%. El riesgo de padecer depresión en pacientes con epilepsia fue 43% mayor que en la población general. La depresión es más frecuente y severa en los pacientes con epilepsia que en pacientes con otros trastornos neurológicos u orgánicos (Preuter et al 2005, Mendez et al 1993). En un estudio multicéntrico realizado por 5 universidades de los Estados Unidos, Jones y colaboradores (2005), encontraron una comorbilidad de epilepsia con trastornos del eje I en el 49% de los casos. Los trastornos depresivos estuvieron presentes en el 21.2% de los 174 pacientes del estudio, 17.2% con trastorno depresivo mayor y 4.0% con distimia. Además, de los 37 pacientes con depresión, el 79% también reunía criterios para trastornos de ansiedad. En México, López-Gomez y colaboradores (2005), encontraron una prevalencia de depresión en sujetos con epilepsia de 42.7%. En la gráfica 1 se muestra la frecuencia de depresión en pacientes con epilepsia, así como lo reportado por López-Gómez.



La gráfica muestra la proporción de pacientes con epilepsia que sufren de depresión cuando el control de las crisis es adecuado, inadecuado, y la reportada en México (López-Gómez y cols, 2004)

El suicidio es sin duda la consecuencia más grave de la depresión y tiene una de las tasas de mortalidad más altas en personas con epilepsia (Gilliam et al 2004; Verotti A y cols 2008). Los datos globalizados de diferentes estudios reportan un promedio de aproximadamente 12% de suicidios consumados en la gente con

epilepsia en comparación con el 1.1 a 1.2% en la población general (Jackson et al. 2004). En un metanálisis, Pompili y colaboradores (2005) encontraron una tasa de suicidio en pacientes epilépticos de 112/100 000 habitantes (contra 13/100 000 en población general). Las personas con epilepsia tienen frecuentemente acceso a grandes cantidades de medicamentos antiepilépticos y el 80 a 90% de los intentos suicidas son por sobredosis (Jackson et al 2004). Finalmente, la mayoría de los intentos suicidas se cometen durante el periodo interictal (Hara y cols, 2009).

4. Interrelación Epilepsia-Depresión

Tomando en cuenta la aparente relación entre epilepsia y depresión, cabe preguntarnos si dicha relación es uni o bidireccional, es decir, si la epilepsia aumenta el riesgo de sufrir depresión y si la depresión aumenta el riesgo de sufrir epilepsia. Kanner (2003) hizo una revisión al respecto, encontrando que los pacientes epilépticos con frecuencia sufren de trastorno depresivo mayor previo a la primera crisis epiléptica, sugiriendo que el episodio depresivo pudiera haber facilitado la ocurrencia de las crisis. Hesdorffer y colaboradores (2000), encontraron que el sufrir de un episodio depresivo eleva 6 veces el riesgo de presentar crisis epilépticas. Curiosamente esta observación de la bidireccionalidad fue sugerida por Hipócrates cuando escribió: “Los melancólicos ordinariamente se vuelven epilépticos y los epilépticos en melancólicos: lo que determina la preferencia, es la dirección que toma la enfermedad; si se carga hacia el cuerpo es epilepsia, si se carga hacia la inteligencia es melancolía” (Kanner 2003).

Para su estudio clínico, los trastornos depresivos pueden clasificarse de acuerdo a su relación temporal con las crisis en: a) ictales, cuando los síntomas depresivos son una de las manifestación clínica de las crisis; b) peri-ictales, si los síntomas preceden y/o siguen a la ocurrencia de la crisis; y c) interictales, cuando los síntomas ocurren independientemente de la ocurrencia de las crisis. La depresión interictal, es la más frecuente, y su presentación clínica puede ser como una

depresión mayor, un trastorno bipolar, un trastorno distímico o una depresión menor. (Kanner AM 2003 y 2004).

5. Etiología de la depresión en la epilepsia

Al igual que en la población general, la etiología de la depresión en los pacientes epilépticos probablemente sea multifactorial. Convergen, basándonos en el modelo planteado por Schwartz y colaboradores (2000), factores conductuales, sociales, históricos (de la vida de la persona) y biológicos (en este caso relacionados a la patología epiléptica).

Desde la perspectiva patológica, se han involucrado: factores genéticos, anatomotopográficos, y alteraciones en la neurotransmisión que involucra a los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos.

5.1. Predisposición genética. Hasta el 50% de los pacientes con epilepsia y depresión cuentan con antecedentes familiares de depresión (Kanner 2003). Los trastornos afectivos en la epilepsia suelen ser unipolares y tienen una predisposición genética comparable con la de los trastornos afectivos primarios (Victoroff et al 1994). En los trastornos afectivos, la herencia es una variable presente hasta en el 40% de los casos. El riesgo relativo cuando se tiene un familiar con trastorno depresivo, es de 2 a 3, comparado con la población general (Maier, 1992; Levinson 2006). Aquellas personas que tienen un familiar de primer grado con trastorno depresivo mayor, tienen una probabilidad de 10 a 25% de sufrir de depresión en algún momento de su vida. Pero los trastornos afectivos no siguen, por supuesto, la genética autosómica-dominante de Mendel. Hablamos de una herencia poligénica (varios genes), de factores ambientales, endofenotipos y otros factores epigenéticos (desarrollo, traumas, estrés) (Nemeroff y Vale, 2005).

5.2. Localización del foco epiléptico en estructuras límbicas. La localización del foco epiléptico es también relevante para el desarrollo de la depresión. Se sabe desde hace tiempo que la prevalencia de trastornos afectivos en la epilepsia

del lóbulo temporal (ELT) es mayor que en cualquier otro tipo de epilepsia (Schwartz et al 2000, Pruefer et al 2005, Gilliam 2004), no obstante, en la actualidad la depresión se ha identificado más frecuentemente no sólo en pacientes con disfunción temporal, sino también en pacientes con crisis originadas en el lóbulo frontal (ambas localizaciones involucran el circuito límbico). La prevalencia de depresión cuando el foco epiléptico se localiza en estructuras límbicas es de 19 a 65% (Kanner 2003, Blumer 1991, Méndez et al 1993). Perini y colaboradores (1996) compararon la prevalencia de síntomas de depresión en pacientes con ELT, epilepsia mioclónica juvenil y pacientes diabéticos. El 55% de los pacientes con ELT tenía síntomas depresivos, en comparación con 10% de los otros dos grupos. El autor concluye que los pacientes con ELT tienen un mayor porcentaje de comorbilidad con trastornos afectivos, no explicable como una reacción de ajuste sino secundarios a una disfunción límbica.

Existe evidencia de que la ELT compromete a su vez las funciones del lóbulo frontal. En los pacientes con ELT la depresión se ha asociado a una reducción bilateral en el metabolismo inferofrontal (Kanner 2003, Gilliam et al 2004). De hecho, la corteza frontal inferior es el principal objetivo de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas, y es el centro receptor de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos dorsales del rafe. Estudios con PET en sujetos con depresión y epilepsia parcial compleja, muestran hipometabolismo limitado a los lóbulos temporales (Gilliam 2004, Bromfield et al 1992). Lothe y colaboradores (2008) encontraron a través de PET, utilizando como trazador un antagonista de los receptores 5HT(1A) que depende tanto de la densidad del receptor como de la concentración extracelular de serotonina, una asociación entre los síntomas de depresión en ELT con cambios en las vías serotoninérgicas de los núcleos del rafe, ínsula, giro del cíngulo y el hipocampo epileptogénico; con concentraciones menores de serotonina y regulación a la alza de los receptores.

5.3. Lateralidad del foco epiléptico. El significado de la lateralidad del foco epiléptico como posible factor patogénico para la aparición de la depresión es controversial. Varios estudios han identificado una relación entre las lesiones

epileptogénicas izquierdas y depresión (Yudofsky 2004; Mendez et al 1994, Prueeter 2005, Scwhartz and Marsh 2000). Contradictoriamente, existen estudios de sujetos epilépticos sometidos a cirugía en los que se ha observado que el procedimiento parece afectar la lateralidad del control afectivo de estos pacientes, asociándose la cirugía del lóbulo temporal derecho con mayor severidad de síntomas psicóticos, depresivos y suicidio (Quigg et al 2003); a pesar de que la valoración prequirúrgica demostró mayor severidad de los síntomas afectivos cuando el foco era izquierdo. Esto podría sugerir un papel modulador del lóbulo temporal derecho sobre los síntomas depresivos, lo cual explicaría porqué al extirpar dicho lóbulo, preservando el izquierdo, la sintomatología se incrementa. En el estudio arriba señalado de Quigg y colaboradores, 3 de los 4 pacientes que se suicidaron dentro del primer año que siguió a la cirugía, habían sido sometidos a lobectomía temporal derecha.

Con el incremento de pacientes sometidos a resecciones quirúrgicas, el número de reportes de casos de depresión postquirúrgica también se ha elevado (Savard et al 1998, Kanner 2003). Es frecuente observar “labilidad afectiva” durante las primeras 6 semanas de postcirugía, y hasta en el 30% de los casos persiste durante los primeros 6 meses. Los pacientes con historia premórbida de depresión tienen mayor riesgo, el cual es independiente de la mejoría postquirúrgica de las crisis. Así mismo, existen evidencias de que el volumen de resección en la amigdalohipocampectomía izquierda se correlaciona de manera directa con el grado de depresión postquirúrgica (Paparrigopoulos T et al, 2008).

Teoría monoaminérgica. Otro factor considerado en la patogénesis de la depresión, son las alteraciones en la neurotransmisión. El papel de la deficiencia de norepinefrina, serotonina y dopamina es objeto de discusión.

En modelos animales se ha podido demostrar que la deficiencia de NE causa un incremento en la frecuencia de crisis, mientras que los niveles elevados de NE tienen un efecto anticonvulsivo. Lo mismo se ha observado para la serotonina, e incluso se ha demostrado que el uso de los inhibidores de la MAO y

los ISRS ejercen efectos anticonvulsivos en modelos de animales genéticamente predispuestos a epilepsia; y en gatos y monos rhesus no predispuestos genéticamente (Kanner 2002, Spencer 2006).

6. Papel de los antiepilépticos en el desarrollo de la depresión.

Para incursionar en este tema hemos de referirnos al término de “normalización forzada”, que hace alusión a un fenómeno que consiste en la aparición de trastornos psiquiátricos asociados con el cese de las crisis epilépticas. Esta condición ha sido llamada así porque el tratamiento antiepiléptico obliga el trazo electroencefalográfico a ser normal, y como resultado de “esta normalización forzada”, el paciente desarrolla conductas psicóticas o, en algunos casos, depresión. La explicación que hasta ahora se ha dado es que las crisis habían estado suprimiendo la expresión del trastorno psicótico o de la depresión (Kaufman 2001).

Todos los antiepilépticos, incluidos aquellos con propiedades psicotrópicas positivas, pueden causar síntomas psiquiátricos (Kanner 2003). Los que más se han asociado con el desarrollo de depresión son: el fenobarbital (que incluso puede relacionarse con la aparición de ideación suicida y de conductas parasuicidas), la primidona, tiagabina, vigabatrina, felbamato y topiramato, los cuales también pueden ocasionar síntomas depresivos (Yudofsky 2004). Los anticomieles usados como estabilizadores del estado de ánimo, como el valproato y la carbamazepina, se asocian menos a la aparición de síntomas afectivos. López-Gomez y colaboradores (2005), encontraron que junto con el inadecuado control de las crisis, el uso de primidona se relaciona de forma significativa con la depresión en sujetos con epilepsia.

Los mecanismos por los que los fármacos antiepilépticos (FAE) afectan la conducta, se conocen poco. Pueden afectar la conducta a través de acciones que suprimen las crisis, como incrementando la actividad GABA, inhibiendo los canales de sodio de conducción rápida, o por ambos mecanismos. Los FAE depresores comúnmente poseen eficacia ansiolítica, antimaniaca e hipnótica, pero

pueden afectar el nivel de energía, atención y deprimir el estado de ánimo. (Ketter et al. 1999). Los agentes que aumentan la actividad GABA incluyen a los barbitúricos, benzodiazepinas, ácido valpróico, gabapentina, tiagabina y vigabatrina. Los FAE activadores (como el felbamato y la lamotrigina), paradójicamente reducen la neurotransmisión excitatoria (Devinsky 2004). Estos poseen acciones antidepresivas y pueden mejorar la atención, pero pueden causar ansiedad, insomnio y agitación. Algunos FAE tienen tanto propiedades inhibitorias como excitatorias (por ejemplo, topiramato y levetiracetam) pero tienden a ser más sedantes que activadores y pueden también causar ansiedad, irritabilidad y depresión (Devinsky 2004).

7. Tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia

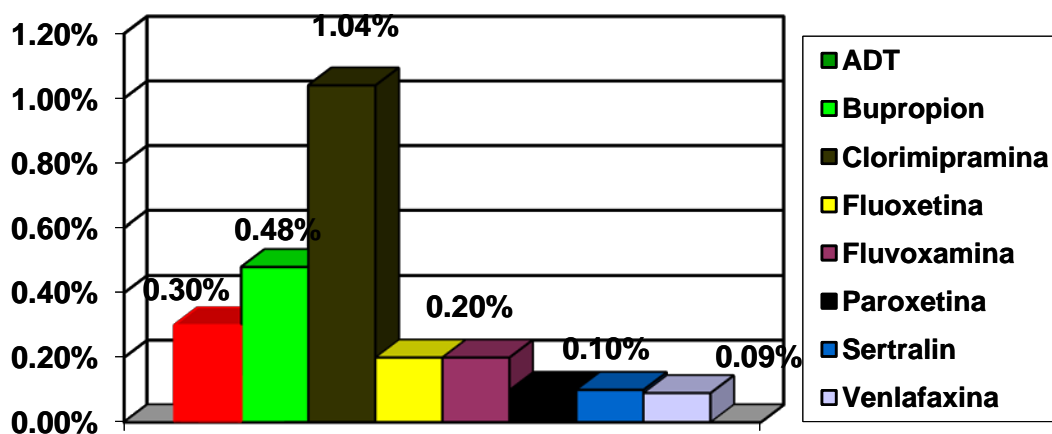
Al revisar la literatura al respecto, nos encontramos con que la información es escasa y que los estudios controlados son pocos. La mayoría de los artículos hacen referencia al trabajo publicado por Robertson en 1985, en el que reporta los resultados de un estudio prospectivo realizado en 1979 donde comparó la eficacia de la mianserina contra amitriptilina y placebo (n=42). No encontraron diferencias en la tasa de frecuencia de crisis al comparar los antidepresivos contra placebo, por lo que no hubo evidencia de que los antidepresivos aumentaran la frecuencia de crisis, y a las 6 semanas de inicio del tratamiento, la mejoría (medida a través de la escala de Hamilton) fue igual para los tres grupos, es decir, que no se demostró que los antidepresivos fueran mejores al placebo durante las primeras 6 semanas.

Las razones de la inadecuada identificación y tratamiento de la depresión, incluyen la falta de reconocimiento del impacto que tiene la depresión sobre la calidad de vida del paciente, el miedo a exacerbar las crisis con los antidepresivos, y la creencia de que los antidepresivos son inefectivos en los pacientes con epilepsia (Gilliam 2004). En la gráfica 2 se muestra el porcentaje de aumento en el riesgo que tienen algunos antidepresivos de provocar crisis epilépticas (Preuter y cols, 2005). Como se puede ver, la clorimipramina, un

antidepresivo tricíclico, es el que parece aumentar más el riesgo de provocar crisis epilépticas, siendo apenas del 1.04%.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico antidepresivo se debe descartar que el episodio depresivo no sea secundario a: 1) la discontinuación de un anticonvulsivo con propiedades de estabilizador afectivo como carbamazepina, ácido valproílico y lamotrigina. 2) que el episodio no se debe al aumento de dosis o introducción de un antiepiléptico con propiedades psicotrópicas depresógenas, como primidona, tiagabina, topiramato y vigabatrina.

Gráfica 2. Riesgo de crisis epilépticas con el uso de antidepresivos (Preuter, 2005)



Proporción de aumento en el riesgo de provocar crisis epilépticas de algunos antidepresivos

En el cuadro 1 se resumen algunos de los estudios más representativos de tratamiento farmacológico de la depresión en epilepsia en población adulta. En el caso de adolescentes y niños, Thomé-Souza y colaboradores (2007), encontraron que la sertralina y fluoxetina pueden ser una opción segura.

Finalmente, antes de iniciar un antidepresivo hay que considerar las interacciones farmacocinéticas que éste puede tener con los antiepilépticos, por lo que es preferible utilizar aquellos con menos interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel de los sistemas del citocromo P450, como el citalopram y el escitalopram. La sertralina también puede considerarse de primera elección por

sus mínimas interacciones a este nivel (Prueter et al 2005). Así mismo, no hay que perder de vista que muchos antiepilépticos (carbamazepina) pueden acelerar o disminuir (ácido valpróico) el metabolismo hepático, afectando la vida media de los antidepresivos.

Cuadro 1. Estudios disponibles de tratamiento de depresión en epilepsia

Autor	Población	Diseño	Resultado	Observaciones
Hovorka et al. 2000	N=43 12 CP 20 CP SG 11 TCG	2 meses Citalopram 10-20mg	Respuesta 4 sem 20.9% 8 sem 65.1%	HAMD de 21.5 a 15.5 Sin cambios en frecuencia de las crisis
Specchio LM 1998	N=39 Estudio no controlado	4 meses Citalopram 20mg	39 pacientes disminuyeron el no. de crisis	No se midió severidad de la depresión
Kanner AM et al. 2000	n=100 95 CP 5 EG	Sertralina 108 ± 56,9 6m prom.	Respuesta 54% Sin cambio en Fc Crisis	Criterios DSM 14 desarrollaron "tolerancia"
Kühn et al 2003	27 mirtazapina 33 citalopram 15 reboxetina	32.2mg 24.4mg 9.9mg 30 semanas	51.9% resp 37.4% 53.3%	Sin diferencias significativas entre grupos con X ²

CP: crisis parciales; SG: secundariamente generalizadas; TCG: tónico-clónica generalizada; EG: epilepsia generalizada. HAMD: escala de depresión de Hamilton

8. Psicoterapia como tratamiento de la depresión en la epilepsia

Si los estudios sobre el tratamiento farmacológico de la depresión en sujetos con epilepsia son pocos, en el caso de la psicoterapia son aun más escasos y por lo general metodológicamente limitados por muestras pequeñas y ausencia de grupos control. Nosotros sólo encontramos 4 estudios: Davis y cols. (1984) realizaron un ensayo clínico controlado con sujetos adultos cuya media de edad fue de 33.1 años; 8 recibieron TCC (6 sesiones) y 7 estuvieron en el grupo control sin especificarse si recibieron algún tratamiento para la depresión. Los pacientes que recibieron TCC mejoraron en síntomas de depresión/disforia. Martinovic y colaboradores (2006) aplicaron TCC a pacientes adolescentes con

epilepsia y depresión subclínica (no especifica si se trataba de distimia). El grupo que recibió TCC tuvo mejoría significativa, cuyo efecto continuó siendo evidente aun después de 9 meses. Au Chan y colaboradores (2003), aplicaron la terapia cognitivo conductual en seminarios, logrando mejoría en el manejo del estrés, estado emocional y control de las crisis. No fue un estudio dirigido específicamente a tratar depresión. Y por último, Tan y Bruni, (1986) compararon el efecto de la TCC (8 sesiones semanales de 2h) contra un grupo control. El grupo que recibió psicoterapia mejoró significativamente en el área de ajuste psicosocial. Se han reportado otros estudios donde se combinaba la terapia de relajación con psicoterapia y Neurofeedback (Uhlmann y cols 2001; Ramaratnam y cols, 2003), pero con las mismas deficiencias que los anteriores. Finalmente, una revisión hecha por Ramaratnam y colaboradores (2003), sobre el uso de terapias no farmacológicas, incluyendo psicoterapia, para el tratamiento de la depresión en epilepsia, concluyó que, debido al limitado número de sujetos estudiados y a las deficiencias metodológicas de los estudios existentes, no existía evidencia para respaldar el uso de la psicoterapia en pacientes con epilepsia.

9. Psicoterapia Cognitivo Conductual

Albert Ellis y Aarón Beck son los fundadores modernos de la Psicoterapia Cognitiva, la cual, a grandes rasgos, se basa en dos postulados esenciales:

1. Los trastornos emocionales no derivan directamente de los acontecimientos vitales de la vida actual o los acontecimientos pasados, sino de determinadas creencias irracionales o exigencias que el propio sujeto ha adquirido y en las que se “auto adoctrina” (Albert Ellis, 2003).
2. La estructura de las experiencias de los individuos determinan sus sentimientos y conducta. Estas asunciones o supuestos son adquiridas en etapas tempranas de la vida, permanecen a nivel no consciente, activándose posteriormente por diversos eventos. (Aarón Beck, 1993).

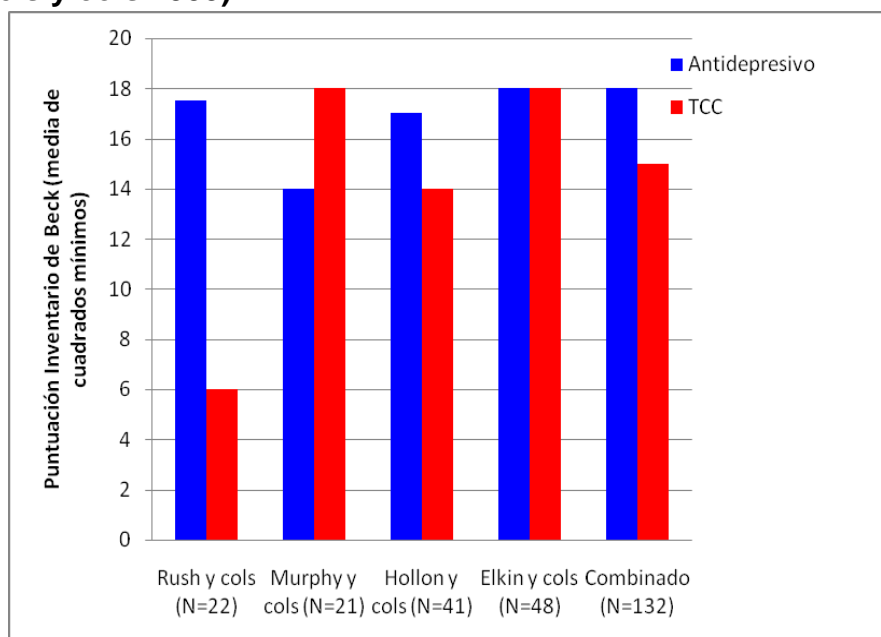
La terapia cognitiva es una terapia estructurada, con límite de tiempo y orientada al problema que pretende aliviar el malestar psicológico mediante la modificación de los esquemas disfuncionales (creencias) y del procesamiento de la información sesgado tal y como postula el modelo cognitivo (Beck y cols 1979). Para conseguir un cambio cognitivo, la TC utiliza gran variedad de técnicas de intervención de otras escuelas psicoterapéuticas, en una forma de eclecticismo técnico (Caro Gabalda, 1997), aunque las formas principales de intervención en la TC son la persuasión verbal y la comprobación empírica de hipótesis (Hollon y Beck, 1994). Los siguientes elementos terapéuticos pueden ser identificados como característicos de la TC estándar:

1. Formulación cognitiva del malestar psicológico
2. Identificación de problemas actuales asociados al malestar
3. Especificación de metas para la intervención terapéutica
4. Creación de una relación terapéutica basada en la colaboración, el cuestionamiento socrático y el descubrimiento guiado.
5. Educación del paciente en el modelo cognitivo
6. Identificación y autoobservación de pensamientos disfuncionales y creencias que están asociadas con estresores y contratiempos de la vida diaria.
7. Distanciamiento, en el que el paciente aprende a tratar los pensamientos y las creencias como hipótesis que necesitan ser comprobadas
8. Disputa verbal de pensamientos y creencias disfuncionales
9. Ejercicios de comprobación empírica de hipótesis con la pretensión de recoger evidencia relacionada con el pensamiento disfuncional.
10. Desarrollo de creencias y explicaciones alternativas, más adecuadas y adaptativas, que serán confirmadas mediante ejercicios de comprobación empírica de hipótesis
11. Estrategias conductuales de afrontamiento que incrementan la efectividad y el dominio personal.

Distintos estudios han demostrado que la TC es eficaz en el tratamiento de la fase sintomática aguda de la depresión unipolar, trastorno de pánico, ansiedad generalizada y fobia social (Beck 1993, Chambless, Gillis, 1993; Hollon y Beck, 1994). Además, la terapia de grupo con enfoque cognitivo conductual, tiene un

componente psicoeducativo en el que se instruye e informa al paciente sobre su padecimiento.

Gráfico 3. Comparación entre TCC y tratamiento con antidepresivos (DeRubbeis y cols 1999)



Se muestran las puntuaciones post-tratamiento en el Inventario de Depresión de Beck con fármacos antidepresivos (azul) y TCC (rojo), de cuatro estudios y del meta-análisis reportado por DeRubeis y cols (1999)

DeRubeis y colaboradores (1999), realizaron un meta-análisis para comparar la eficacia de la TCC contra el tratamiento farmacológico antidepresivo en población externa (no hospitalizada) con trastorno depresivo mayor, sin encontrar diferencias significativas en el puntaje del inventario de depresión de Beck al final del tratamiento (gráfico 3). En otro estudio, Fava y cols., encontraron que después de 6 años, el 60% de los pacientes que recibieron TCC se mantuvo en remisión, en comparación con el 10% de los pacientes que habían recibido sólo tratamiento farmacológico antidepresivo. Cabe recalcar nuevamente, que estos dos estudios comentados se realizaron en población general.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una enfermedad crónica que tiene complejas implicaciones sobre el funcionamiento social, laboral y psicológico. Hemos mencionado que la depresión complica el manejo de la ELT al tener un origen neuropatológico en estructuras anatómicas similares, afectar el apego farmacológico, y al deteriorar aun más la calidad de vida del paciente.

Algunas de las razones por las que estos pacientes no reciben tratamiento antidepressivo, incluyen la falta de reconocimiento del impacto que ésta tiene sobre la calidad de vida, el miedo a exacerbar las crisis con los antidepressivos, y la creencia de que los antidepressivos son inefectivos en los pacientes con epilepsia (Gilliam 2004). A esto hay que agregar la reticencia de los pacientes para tomar otro medicamento, el riesgo real de interacciones farmacocinéticas con los antiepilépticos, y la probable adición de efectos adversos a los ya provocados por los antiepilépticos.

Encontrar opciones no farmacológicas efectivas para tratar la depresión en los pacientes con ELT, puede ser una solución a este problema de salud. La TCC es una terapia que ha probado ser eficaz para el tratamiento de la depresión en otras poblaciones y que por lo tanto suponemos puede ser de utilidad también en estos pacientes.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación

¿El efecto de la terapia de grupo cognitivo conductual es comparable al de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) para disminuir la severidad de los síntomas de depresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal atendidos en el INNN?

Preguntas específicas:

- a) ¿Cuál es el efecto de la TCC de grupo sobre los síntomas de depresión en pacientes con ELT?

- b) ¿Cuál es el efecto de la TCC de grupo sobre la calidad de vida de los pacientes con ELT?
- c) ¿El efecto de la TCC sobre la calidad de vida es comparable al de los ISRS?

V. HIPÓTESIS

Hipótesis principal

1. El efecto de la terapia de grupo cognitivo conductual sobre los síntomas de depresión será similar al de los ISRS en pacientes con ELT que acuden al INNN

Hipótesis secundarias

- a) La terapia de grupo cognitivo conductual mejorará la severidad de los síntomas de depresión, medidos a través del inventario de depresión de Beck
- b) La terapia de grupo cognitivo conductual mejorará la calidad de vida de los pacientes con ELT
- c) El efecto positivo de la TCC sobre la calidad de vida será similar al de los ISRS efecto

VI. OBJETIVOS

General:

Determinar el efecto de la TCC sobre los síntomas depresivos (medidos a través de la escala de depresión de Beck) en pacientes con ELT que acuden al INNN en comparación con el tratamiento habitual con ISRS

Específicos:

- a) Determinar el efecto de la TCC sobre los síntomas de depresión en pacientes con ELT
- b) Determinar el efecto de la TCC de grupo sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal
- c) Comparar el efecto de la TCC sobre la Calidad de Vida contra en el efecto de los ISRS

VII. JUSTIFICACIÓN

La repercusión social de la epilepsia es compleja y atenta contra la calidad de vida del paciente (y en la mayoría de los casos también de sus familiares), quien además de sufrir las consecuencias directas de la enfermedad, tiene que enfrentarse a la ignorancia y al estigma social que conlleva. Los pacientes con depresión tienen mayor número de recaídas, menor control sobre las crisis y utilizan más los servicios de salud, lo que se ve reflejado en el gasto de las instituciones y la economía familiar de los pacientes.

El demostrar la eficacia de un abordaje psicoterapéutico, en este caso de la TCC de grupo, tendría la ventaja de que no sólo les ayudaría a mejorar la sintomatología afectiva, sino que permitiría al paciente encontrar herramientas para afrontar y manejar mejor la enfermedad, mejorando su calidad de vida. Además, es una alternativa no farmacológica que no conlleva riesgos por interacciones farmacológicas y efectos sistémicos adversos. El impacto del tratamiento de los síntomas depresivos en los pacientes con epilepsia se resume en el cuadro adjunto.

VIII. METODOLOGÍA

A. Diseño del estudio

- Se realizó un ensayo clínico controlado para determinar el efecto de la Terapia Cognitiva Conductual sobre los síntomas de depresión en pacientes con diagnóstico de Epilepsia de Lóbulo Temporal. El grupo control recibió el tratamiento farmacológico habitual con Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina. El segundo grupo recibió 16 sesiones de psicoterapia de grupo cognitiva-conductual.

Grupo	Tipo de Intervención	N
A	Tratamiento farmacológico antidepresivo con ISRS	22
B	Terapia de Grupo Cognitivo Conductual	20

B. POBLACIÓN Y MUESTRA

1. **Población objetivo.** Sujetos con diagnóstico de Epilepsia de Lóbulo Temporal atendidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez con síntomas afectivos de depresión.
2. **Procedimiento de muestreo.** Realizamos un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La asignación a cada grupo se hizo de manera aleatoria, no obstante, los pacientes foráneos o que por algún motivo no podían acudir de manera semanal a recibir la terapia cognitiva, fueron asignados al grupo de tratamiento con ISRS (n=6)
3. **Tamaño de la muestra.** De acuerdo con los hallazgos publicados por Hovorka, Herman, y colaboradores (2000) en relación a las diferencias encontradas en respuesta al tratamiento antidepresivo en pacientes epilépticos con depresión, donde hubo una respuesta al tratamiento de 65.1% en los pacientes que recibieron citalopram, calculamos un tamaño de

muestra basado en diferencias de proporciones para dos grupos no independientes. Determinándose un mínimo necesario de 21 pacientes, divididos en dos grupos. A continuación se detalla el procedimiento para el cálculo de la muestra:

$$N = \frac{P1(100-P1) + P2(100-P2)}{(P2-P1)^2} f(\alpha, \beta)$$

Donde: P1= Porcentaje de éxito esperado en el tratamiento estándar.

P2= Porcentaje de éxito en el nuevo tratamiento que se desea detectar.

$f(\alpha, \beta)$ = Función determinada por tablas de los errores tipo I y II.

En este estudio:

P1= 20.9%. P2= 65.1%

$f(\alpha, \beta)$ con $\alpha=0.05$ y $\beta=0.1 = 10.5$

$$n = \frac{20.9(79.1) + 65.1(34.9)}{(44.2)^2} (10.5)$$

$$n = \frac{3925.18}{1953.64} (10.5) \quad n = 2.009 (10.5) = 21.09$$

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Epilepsia sintomática del lóbulo temporal, según historia clínica y demostrada mediante estudios de neurofisiología (EEG) y neuroimagen (RM), de más de un año de evolución y que hayan presentado al menos una crisis en los últimos 12 meses
2. Individuos alfabetizados (que sepan leer y escribir) que acepten participar en el estudio y que den su consentimiento informado por escrito.
3. Pacientes con síntomas de depresión o distimia según los criterios diagnósticos del DSM IV y CIE 10
4. Individuos de ambos sexos que acudan a la consulta externa del INNN MVS

Criterios de Exclusión

1. Abuso o dependencia a alguna sustancia psicoactiva ilegal o alcohol.
2. Pacientes que hayan sido sometidos a terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos a la realización de la entrevista.
3. Pacientes que presenten agitación psicomotriz o cualquier condición psicopatológica que les impida comprender el objetivo del estudio y atender el proceso psicoterapéutico, tales como: demencia, retraso mental, trastornos psicóticos y delirium.
4. Pacientes que, por historia clínica y la entrevista clínica, cumplan los criterios de trastorno de personalidad según DSM IV
5. Pacientes sometidos a neurocirugía de epilepsia
6. Pacientes que hayan recibido psicoterapia cognitivo-conductual anteriormente
7. Pacientes con depresión grave y/o ideación suicida activa que requieran hospitalización

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que no cooperen en la aplicación de las escalas
2. Pacientes que retiren su consentimiento informado durante la realización del estudio
3. Pacientes que muestren inconsistencia en acudir a las sesiones de psicoterapia, o aquellos que no cumplan con el mínimo de 80% de asistencia.

D. VARIABLES

Se definieron diversas variables, principales y confusoras, las cuales se resumen en los siguientes cuadros (cuadro 2 y 3):

Cuadro 2. Definición de las principales variables del estudio

Variable	Definición Conceptual (C) y Operacional (Op)	Instrumento	Tipo de variable	Escala de Medición
Depresión	C: Trastorno del estado de ánimo definido por la presencia de síntomas afectivos de depresión Op: El paciente cumple con los criterios diagnósticos del DSM IV interrogados a través de una entrevista estructurada	-MINI	Clínica Dependiente	Nominal
Severidad de la Depresión	C: Número de síntomas de depresión e intensidad de los mismos OP: Calificación obtenida en el inventario de depresión de Beck o el NDDI-E	Inventario de depresión de Beck (IDB)	Dependiente	Numérica
Calidad de vida (respecto a la enfermedad)	C: Impacto (físico, psicológico y social) que ha tenido la epilepsia sobre la vida del paciente Op: Calificación de la escala autoaplicable de la QOLIE 31, según la percepción del grado de afectación que la epilepsia ha tenido sobre su vida	Escala de calidad de vida en epilepsia (QOLIE-31 1.0)	Dependiente	Numérica
Epilepsia del Lóbulo Temporal	C: Epilepsia cuyo origen se localiza en el lóbulo temporal debido a esclerosis mesial Op: Epilepsia corroborada a través de HC, EEG y con signos radiológicos de esclerosis mesial temporal a través de RMI	Expediente Clínico	Dependiente	Dicotómica
Tratamiento	Terapia Cognitivo Conductual de Grupo, 16 sesiones semanales		Independiente	Nominal
	Tratamiento Farmacológico: ISRS (fluoxetina, citalopram o sertralina)			

ISRS: inhibidor selectivo de recaptura de serotonina.

Cuadro 3. Definición de Variables Confusoras

CUADRO DE VARIABLES CONFUSORAS				
VARIABLES	Definición Conceptual (C) y Operacional (Op)	Instrumento	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	C: Años de vida desde el nacimiento OP: Años cumplidos al ingresar al estudio	Registro de datos sociodemográficos	Independiente	Numérica continua
Sexo	C: Características biológicas sexuales que determinan el género masculino o femenino OP: Hombre o Mujer	Registro de datos sociodemográficos	Independiente	Dicotómica
Edad de inicio de la epilepsia	C: Edad del sujeto al presentar la primera crisis OP: Meses transcurridos desde la primera crisis epiléptica	Historia Clínica	Independiente	Numérica
Nivel Socioeconómico	C: Capacidad económica del paciente y la familia OP: Nivel económico determinado por trabajo social: 1 a 6	Expediente Clínico: hoja de trabajo social	Independiente	Ordinal
Escolaridad	C: Nivel de escolaridad alcanzado: años de estudio OP: Grado máximo de estudios	Historia Clínica	Independiente	Ordinal
Fármacos antiepilépticos	C: Fármaco indicado para el control de las crisis epilépticas OP: Carbamazepina, Difenilhidantoína, Acido Valpróico, Oxcarbazepina, Lamotrigina, Benzodiazepinas, otro.	Historia Clínica	Independiente	Categoría

E. ESCALAS DE MEDICIÓN

Inventario de Depresión de Beck (IDB)

Consta de 21 síntomas de depresión, evaluados con una intensidad de 0 (ausencia del síntoma) a 3 (severidad máxima del síntoma) (ver escala en apéndice). Las primeras 4 variables son síntomas afectivo-cognoscitivos, y los últimos 7 son síntomas somáticos y vegetativos. Es autoaplicable y el punto de corte con mayor equilibrio para población mexicana (Torres-Castillo et al, 1991) es de 14 (sensibilidad: 0.86; especificidad: 0.86).

Su coeficiente de confiabilidad interna es de 0.86 y la confiabilidad prueba-contraprueba, de 0.70. Puntuaciones entre 14 y 20 indican depresión moderada; y por arriba de 20 indican depresión severa.

Escala de Calidad de Vida en Epilepsia de 31 ítems (QOLIE 31)

El QOLIE-31 fue elaborado a fin de evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes epilépticos. El cuestionario está compuesto por 31 ítems, de los cuales 16 fueron obtenidos de fuentes preexistentes, incluidos otros cuestionarios y 15 fueron elaborados por el QOLIE Development Group. El QOLIE-31 contiene siete escalas que evalúan las siguientes áreas: Preocupación por las crisis. (SW); Calidad de vida en general. (OQL); Bienestar emocional. (EWB); Energía/Fatiga (E/F); Funcionamiento cognitivo (COG); Efectos secundarios de la medicación (ME) y Funcionamiento social (SF). El procedimiento de puntuación del QOLIE-31 convierte los valores numéricos predefinidos en puntuaciones que oscilan entre 0 y 100. Las puntuaciones elevadas siempre indican mejor calidad de vida. (ver apéndice) (Cramer et al 1998).

El QOLIE-31, en su traducción y validación al español (Torres et al, 2000) obtuvo correlaciones elevadas con otras escalas de calidad de vida que constatan su validez de constructo. El coeficiente alfa de Cronbach es de 0,92

lo que demuestra que los ítems del QOLIE-31 son interdependientes y homogéneos.

MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview

Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada, elaborada por psiquiatras de Estados Unidos y Europa, basándose en los criterios diagnósticos del DSM IV y la clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10). Su tiempo de aplicación promedio es de 15 minutos. Los diagnósticos psiquiátricos incluidos en el MINI son: trastorno depresivo mayor, distimia, riesgo de suicidio, manía, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, fobia simple, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno psicótico, abuso o dependencia al alcohol, abuso o dependencia a otras drogas, anorexia, bulimia, trastorno de estrés postraumático, y trastorno disocial. En lo que respecta al trastorno depresivo mayor, los estudios de clinimetría reportan un valor de Kappa de 1 y 0.87 para la validez interobservador y prueba-contraprueba, respectivamente. Tomándose como referencia el diagnóstico clínico hecho por expertos, tiene una sensibilidad de 0.86, especificidad de 0.84, un valor predictivo positivo de 0.75 y un valor predictivo negativo de 0.92. (Sheehan y cols, 1998).

F. Procedimiento

1. Los pacientes fueron seleccionados en los servicios de consulta externa de neurología, clínica de epilepsia y neuropsiquiatría, del INNNMVS. Todos aquellos pacientes con diagnóstico de ELT y síntomas de depresión sin tratamiento antidepresivo fueron enviados para su valoración y aplicación de los instrumentos.

2. Se aplicaron los criterios de selección a los pacientes enviados. Aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, o que presentaban criterios de exclusión, fueron referidos para su manejo al servicio correspondiente.

3. Se informó al paciente y familiar sobre el propósito y el procedimiento de estudio. A aquellos que de manera verbal refirieron interés en participar, se les entregó la carta de consentimiento informado y se respondió a cualquier duda que tuvieran al respecto.

4. Se aplicaron las escalas de evaluación, empezando por la entrevista estructurada M.I.N.I. Posteriormente se entregaron para su autoaplicación la forma de datos sociodemográficos, el BDI, y el QOLIE-31. Todas las escalas fueron contestadas en presencia del examinador, quien atendía cualquier duda que pudiera tener el paciente.

5. La formación de los grupos se hizo en principio de manera sistemática, repartiéndose en cada grupo conforme iban siendo evaluados, sin embargo, se tuvo que colocar en el grupo que recibiría tratamiento farmacológico también a todos aquellos que por su lugar de residencia u otro impedimento (por ejemplo, que no hubiera quien lo acompañara) no tenían la posibilidad de acudir de manera semanal a recibir la TCC.

6. Todas las escalas de medición, exceptuando la M.I.N.I. se aplicaron antes de iniciar el tratamiento, a las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento, y a las 16 semanas.

G. Aplicación del Tratamiento

1. Grupo de Terapia Cognitivo-Conductual

Los pacientes recibieron un total de 16 sesiones, una sesión a la semana programada para una duración aproximada de 90 minutos. Atendiendo a las recomendaciones técnicas de los grupos psicoterapéuticos, cada grupo de psicoterapia tendría un número no mayor a 12 personas, esperando un porcentaje de abandono del 30% (Beck y cols , 2006). Dependiendo del número de pacientes, se abriría un número suficiente de grupos. La TCC fue aplicada en todos los grupos por los mismos 2 terapeutas entrenados en manejo de depresión. La estructuración de las sesiones se hizo en base al modelo cognitivo-conductual, quedando de la siguiente manera:

Programación Semanal de Sesiones de Terapia de Grupo Cognitivo-Conductual

- 1.- Presentación, encuadre, expectativas y agenda
 - 2.- Psicoeducación sobre la epilepsia
 - 3.- Psicoeducación sobre depresión
 - 4.- Introducción teórica a la Terapia Cognitiva Conductual
 - 5.- Identificación de aprendizajes sociales
 - 6 - Entrenamiento diferencial del modelo ABC e identificación de aprendizaje social con asignación de tareas II
 - 7.- Entrenamiento diferencial del modelo ABC e identificación de aprendizaje social con asignación de tareas II
 - 8 - Revisión de tareas: Corrección y análisis de la Práctica
 - 9.- Distorsiones cognitivas
 - 10.- Técnicas de dominio y agrado
 - 11.- Identificación de distorsiones cognitivas
 - 12.- Practica de identificación de distorsiones cognitivas
 - 13.- Identificación de creencias intermedias
 - 14.- Debates cognitivos
 - 15.- Debates cognitivos
 - 16.- Consolidación de logros, retroalimentación y Despedida
-

2. Grupo de Tratamiento farmacológico

Consistió en el uso de los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina: citalopram, sertralina y fluoxetina. La elección de estos medicamentos se basó en su perfil de seguridad farmacocinético y farmacodinámico, y en el caso de la fluoxetina por su costo y la disponibilidad de genéricos intercambiables. Las dosis de inicio fueron: citalopram 20mg; sertralina 50mg; fluoxetina 20mg. Pudiéndose doblar la dosis a las 8 semanas de ser necesario.

H.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows en su versión 13 y 14

1. Se realizó un análisis descriptivo en términos de medias, medianas y proporciones
2. Se aplicaron pruebas de normalidad para conocer la distribución de las variables continuas mediante prueba de Kolmogorov Smirnof
3. Las variables sociodemográficas y numéricas fueron analizadas antes del inicio del tratamiento para determinar que no hubiera diferencias estadísticas en cuanto a sus variables nominales, calidad de vida y severidad de depresión. Se utilizó pruebas de X² de Pearson y t de student para muestras independientes.
4. Realizamos un análisis de modelo lineal para muestras repetidas con el fin de encontrar cambios en las variables numéricas de depresión y calidad de vida, incluyendo el análisis por subescalas, a lo largo del tratamiento intragrupal y entre grupos.
5. También se realizó un análisis comparativo de las variables numéricas al inicio del tratamiento y a las 16 semanas.
6. Finalmente, realizamos un análisis de riesgo relativo basado en el principio de intención a tratar.

IX. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente proyecto fue aprobado por el comité de ética del Instituto y no implicó riesgo alguno para los pacientes o sujetos bajo estudio, respetando los principios básicos de beneficencia y autonomía, y en estricto apego a lo estipulado en la Ley General de Salud (capítulo 5) y en los principios éticos enmarcados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio tuvieron el beneficio de participar en un programa psicoeducativo y terapéutico con tratamientos no experimentales. Las intervenciones psicoterapéuticas y farmacológicas que se

llevaron a cabo han sido ampliamente usadas y probadas para el tratamiento de la depresión en otros grupos. Existe información que respalda la seguridad del tratamiento con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en pacientes epilépticos.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de la información vertida por los pacientes. Los pacientes que decidieron no participar o que abandonaron el estudio, no sufrieron ningún tipo de afectación o represalia en su atención. Aun habiendo abandonado el estudio, los pacientes fueron conminados a recibir la atención necesaria. Así mismo, los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico continuaron el mismo al terminar el tiempo de duración del estudio. En caso necesario, los pacientes fueron referidos para recibir psicoterapia por sufrir de condiciones que requieren especial atención (por ejemplo, antecedente de abuso sexual o físico).

X. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

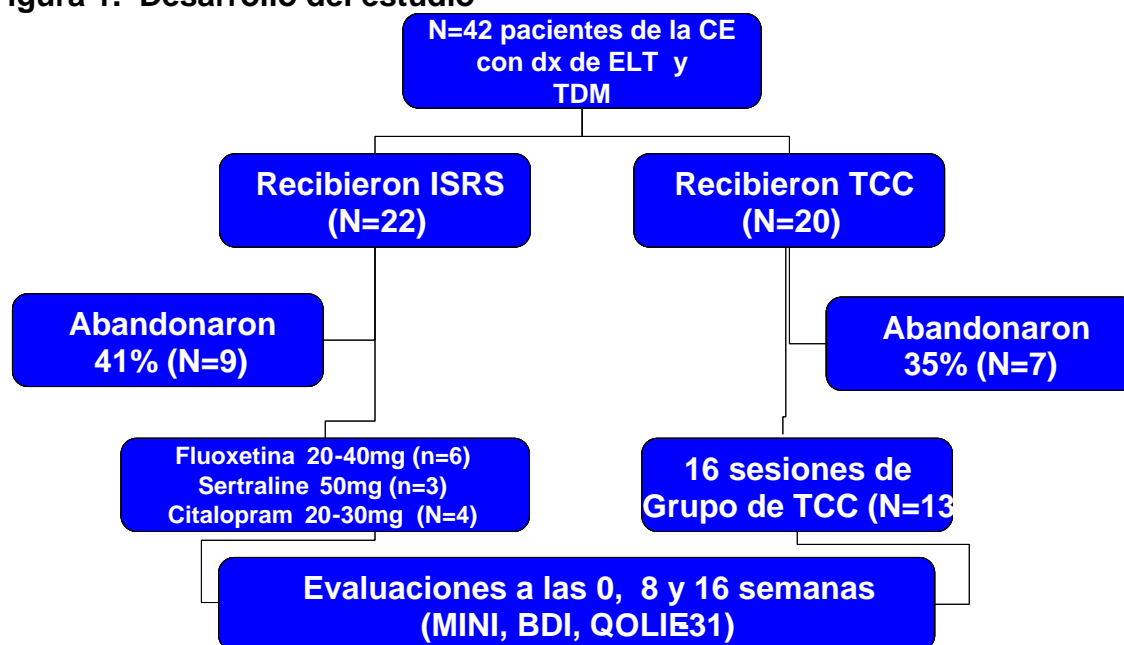
La infraestructura para la aplicación de la terapia de grupo y la valoración de los pacientes fue proporcionada por el servicio de neuropsiquiatría del INNNMVS. Los gastos por papelería (escalas, material psicoeducativo y otros formatos), fueron absorbidos por el investigador principal haciendo uso de la beca del CONACYT. El costo de los medicamentos antidepresivos fue cubierto por el paciente.

XI. RESULTADOS

X.1 Descripción de la muestra y porcentaje de discontinuación

Un total de 42 pacientes con diagnóstico de ELT fueron incluidos en el estudio. La media de edad fue de 34 años (rango 19-55 años). El 88% (n=36) eran mujeres. 20 pacientes fueron asignados para recibir TCC grupal, y 22 para recibir un antidepresivo ISRS. Del grupo asignado para recibir TCC se formaron 2 subgrupos de 10 personas cada uno (figura 1). Del primer grupo completaron el tratamiento 7, y del segundo 6. Es decir, hubo un abandono de 35%. El motivo más frecuente, cuando fue posible conocerlo, fue por cuestiones económicas y por falta de apoyo familiar para acompañar al paciente desde su domicilio al hospital. 22 pacientes fueron incluidos en el grupo control, que recibió el tratamiento habitual con ISRS, tuvimos una pérdida del 41% (n=9), dentro de los principales motivos fue la suspensión del fármaco antidepresivo (principalmente por causas económicas). La diferencia del porcentaje de discontinuación para cada grupo no fue estadísticamente significativo ($p = .758$).

Figura 1. Desarrollo del estudio



CE: consulta externa; ELT: Epilepsia de Lóbulo Temporal; TDM: Trastorno depresivo mayor; TCC: Terapia Cognitivo-Conductual. MINI: Mini International Neuropsychiatric Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; QOLIE-31: Quality Of Life in Epilepsy; NDDI-E: Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

En la comparación basal de las variables categóricas y numéricas, de los pacientes que terminaron el estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Dicho análisis se resumen en las siguientes tablas (Tabla 1 y 1b).

Tabla 1. Comparación basal entre los grupos, variables categóricas

	Grupo TCC % (N)	Grupo FAD (N)	p
Estado Civil <i>Sin Pareja:</i>	69% (9)	46% (6)	.21 ^a
Ocupación <i>Trabaja/estudia:</i>	46% (6)	76% (10)	.26 ^a
Escolaridad <i>Preparatoria o mayor:</i>	53% (7)	53% (7)	.35 ^a
Diagnóstico MINI <i>TDM + T. Ansiedad:</i>	53% (7)	61% (8)	.5 ^a
Nivel Socioeconómico Bajo Medio Alto	46% (6) 46% (6) 7% (1)	30% (4) 46% (6) 23% (3)	.63 ^a
Diagnóstico MINI <i>TDM + T. Ansiedad:</i>	53% (7)	61% (8)	.5 ^a

^aX2 Pearson TCC: Terapia Cognitivo Conductual; FAD: Fármaco Antidepresivo; TDM: t. depresivo mayor

Tabla 1b. Comparación basal entre los grupos. Variables numéricas

	Grupo TCC (SD)	Grupo FAD (SD)	p
Edad	33 (9.7)	36 (11.4)	.69
Edad Inicio Epilepsia	20.8 (8.37)	15.3(7.36)	.61
Beck Depresión	30.4 (10.9)	26.6 (7.11)	.16
NSE	1.62 (.65)	2 (.9)	.81
QOLIE	39.9 (16.5)	40.1 (15.2)	.34

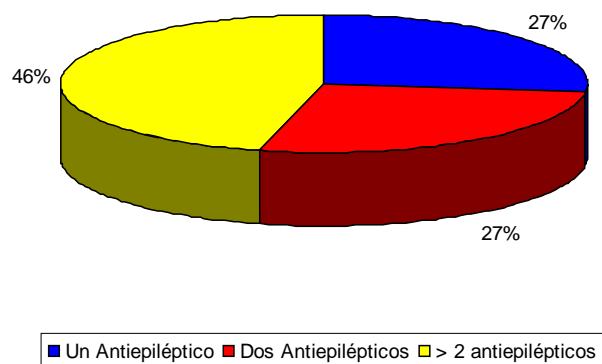
^aX2 Pearson TCC: Terapia Cognitivo Conductual; FAD: Fármaco Antidepresivo; TDM: t. depresivo mayor

Tratamiento antiepiléptico

El 73% de los pacientes (n=19) tenía indicado más de un fármaco antiepiléptico para el control de las crisis, y el 27% (n=7) tomaba más de dos medicamentos antiepilépticos (Ver gráfico 4). El análisis comparativo entre grupos mediante Chi cuadrada, no mostró diferencias estadísticamente significativas

($p=.41$), es decir, no hubo diferencias entre los grupos en lo que se refiere al número de pacientes que tomaban monoterapia, dos, o más de dos antiepilépticos. El antiepiléptico usado más frecuentemente por los pacientes fue el ácido valproílico, encontrándose en el 68% ($n=18$), seguido de la carbamazepina (o su derivado oxcarbazepina) en el 46% ($n=12$) y las benzodiacepinas, 34% ($n=9$). Otros antiepilépticos utilizados por los pacientes del estudio fueron: topiramato ($n=4$, 15%); lamotrigina ($n=4$, 15%), y Difenilhidantoína ($n=3$ 11%). La combinación más frecuente fue la de valproato + benzodiacepina ($n=8$, 30%) seguido de valproato + carbamazepina ($n=5$, 19%).

Gráfico 4. Esquema de tratamiento antiepiléptico por número de fármacos



Resultados sobre los síntomas de depresión

Todas las participantes cumplían criterios para trastorno depresivo mayor según los criterios del DSM IV. El diagnóstico, como ya se mencionó, se realizó a través de la entrevista estructurada MINI. Además, 7 del grupo que recibió psicoterapia y 8 del grupo con tratamiento antidepresivo farmacológico tenían criterios para diagnóstico de trastorno de ansiedad.

La calificación media de severidad de la depresión, medida a través del Inventario de Depresión de Beck, para toda la muestra fue de 28.5 (DE 9.2), puntaje que traduce un trastorno depresivo moderado a grave.

El análisis del modelo lineal para muestras repetidas, mostró que el efecto sobre los síntomas de depresión tanto para el tratamiento farmacológico como para el tratamiento psicoterapéutico (análisis intra-sujetos), fue estadísticamente significativo ($F 15.9$; $p < 0.000$). La diferencia entre grupos, TCC y FAD, fue también significativa en el modelo lineal para muestras repetidas ($F 5.84$; $P = 0.024$) (Tabla 3), por lo que se asume que el efecto sobre la severidad de los síntomas de depresión a través del tiempo de estudio fue diferente para los pacientes que recibieron TCC y los que recibieron FAD (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre grupos de los síntomas de depresión*. Modelo lineal para muestras repetidas.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intersección	39893.538	1	39893.538	216.082	.000
TCC	1078.205	1	1078.205	5.840	.024
Error	4430.923	24	184.622		

*Según la calificación del Inventario de Depresión de Beck. FAD: fármaco antidepresivo; TCC: terapia cognitivo conductual. TCC: terapia cognitivo conductual.

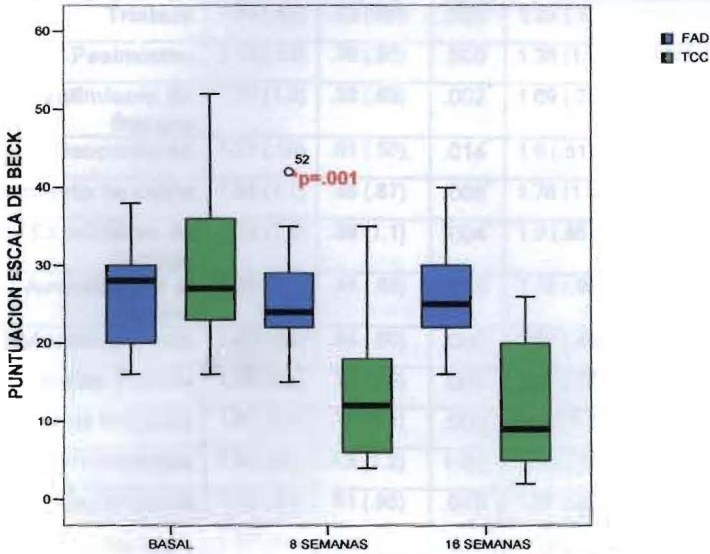
Realizamos un análisis transversal de los datos para comparar la media de severidad de síntomas de depresión reportada en los tres tiempos de medición, tanto intra como intergrupales. En el grupo que recibió TCC la diferencia fue significativa a partir de la segunda medición (semana 8) ($p < .00$). De la semana 8 a la 16 no hubo diferencia significativa ($p = .6$) (Tabla 3). La diferencia entre los grupos también se observó a partir de la segunda medición ($p = .001$) y se mantuvo hasta el final del estudio (semana 16). Lo anterior se resume en la gráfica 5.

Tabla 3. Comparación transversal de la media de calificación total del IDB

	Calificación Media (DE)			Calificación Media (DE)		
	Basal	8 semanas	Sig.	8 semanas	16 semanas	sig
TCC	30.4 (10.9)	13.38 (8.7)	<.00	13.38 (8.7)	12.84 (9.02)	0.6
FAD	26.6 (7.11)	25.38 (7.5)	0.27	25.38 (7.5)	27.0 (7.58)	0.19
Sig.	0.16	.001			<.000	

IDB: Inventario de depresión de Beck. DE: desviación estándar. TCC: terapia cognitivo conductual; FAD: fármaco antidepresivo. La última columna muestra la comparación entre grupos

Grafico 5. Cambio en severidad de síntomas de depresión



La gráfica muestra la puntuación media de la calificación total del Inventario de Depresión de Beck. A partir de la semana 8 la diferencia es significativa entre los grupos y, con respecto a la calificación basal, en el grupo que recibió Terapia Cognitivo Conductual (TCC). FAD: Fármaco Antidepresivo

En el análisis transversal por subescalas de depresión, el grupo que recibió TCC mejoró en 17 de los 21 síntomas de depresión. Los síntomas en los que la diferencia entre la calificación basal y la calificación al final del tratamiento no fue estadísticamente significativa fueron: autoacusaciones, irritabilidad, percepción de la imagen corporal, y pérdida de la libido (Tabla 4). En el grupo que recibió fármaco antidepresivo ISRS, la mejoría fue estadísticamente significativa sólo en las subescalas de agotamiento ($p=.027$) e insomnio ($p=0.27$) (Tabla 4).

Tabla 4. Cambio en subescalas de depresión por grupo y entre grupos.

Subescala	TCC Media (DE)			FAD Media (DE)			Entre Grupos Sig.
	Basal	Final	p	Basal	Final	p	
Tristeza	1.69 (.85)	.53 (.66)	.000*	1.23 (.75)	1.30 (1.1)	.753	.04*
Pesimismo	2.15 (.68)	.76 (.83)	.000*	1.38 (1.0)	1.30 (1.1)	.794	.174
Sentimiento de fracaso	1.76 (1.0)	.38 (.65)	.002*	1.69 (.75)	1.76 (.83)	.673	.000*
Descontento	1.23 (.59)	.61 (.50)	.014*	1.0 (.81)	1.30 (.94)	.303	.029*
Sentimiento de culpa	1.53 (1.1)	.46 (.87)	.005*	1.76 (1.0)	1.69 (1.1)	.808	.006*
Expectativa de Castigo	1.38 (1.3)	.38 (1.1)	.004*	1.0 (.85)	1.07 (.75)	.721	.078
Aversión por sí mismo	1.30 (1.1)	.46 (.66)	.043*	1.15 (.80)	1.15 (.89)	1.00	.035*
Autoacusaciones	1.40 (.86)	.84 (.80)	.089	1.07 (.49)	1.15 (.55)	.584	.266*
Ideación Suicida	1.07 (1.0)	.23 (.59)	.002*	1.07 (.75)	1.30 (1.0)	.337	.003*
Tendencia al Llanto	1.61 (1.1)	.76 (1.1)	.009*	1.53 (1.1)	1.23 (.92)	.367	.275
Irritabilidad	1.30 (.85)	1.3 (1.2)	1.00	1.15 (.55)	1.07 (.86)	.819	.589
Retraimiento social	1.46 (.96)	.61 (.86)	.043*	1.07 (.86)	1.15 (1.1)	.829	.189
Indecisión	1.92 (.64)	1.1 (.89)	.011*	1.76 (.43)	1.76 (.72)	1.00	.067
Percepción Imagen Corporal	1.15 (1.3)	.53 (.87)	.136	1.38 (.76)	1.15 (.80)	.337	.074
Retardo Laboral	1.30 (.75)	.46 (.66)	.002*	1.15 (.68)	1.07 (.49)	.584	.013*
Insomnio	1.69 (1.1)	.61 (1.0)	.005*	1.46 (.77)	1.0 (.40)	.02*	.228
Agotamiento	1.61 (1.1)	.53 (.96)	.003*	1.38 (1.1)	1.84 (1.1)	.02*	.004*
Pérdida de apetito	.92 (.86)	.07 (.27)	.005*	.69 (.75)	1.0 (.81)	.264	.001*
Preocupación por la salud	1.46 (.87)	.69 (.63)	.035*	1.53 (.77)	1.49 (1.2)	1.00	.034*
Pérdida de la libido	1.5 (1.45)	1.3 (1.3)	.534	1.23 (1.2)	1.23 (1.36)	1.00	.885
Pérdida de peso	0.92 (1.1)	.07 (.27)	.020*	.84 (.98)	.84 (1.2)	1.00	.012*

Significativo con alfa de 0.05. a. Se comparó la calificación media al término de las 16 semanas. TCC: terapia cognitivo conductual; FAD: fármaco antidepresivo

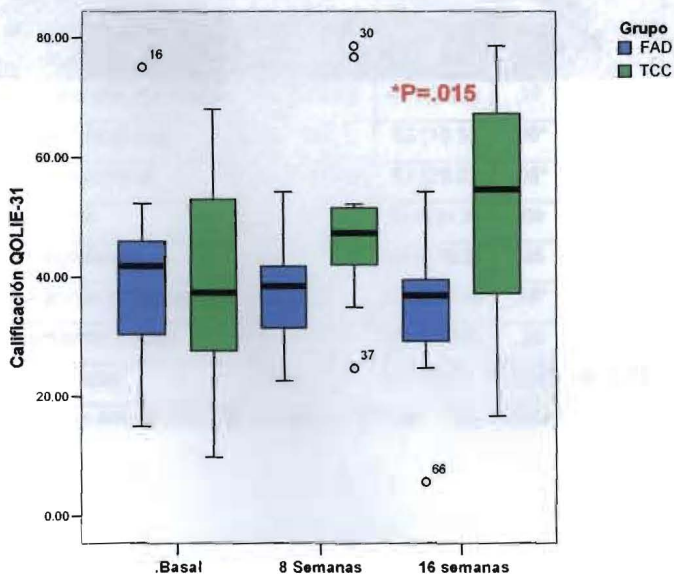
No existiendo diferencias significativas en la calificación de las subescalas de la comparación basal, la comparación al final del tratamiento mostró una diferencia favorable para el grupo que recibió TCC en la mayoría de las subescalas, exceptuando pesimismo, expectativa de castigo, autoacusaciones, tendencia al llanto, irritabilidad, retraimiento social, indecisión, percepción de la imagen corporal

e insomnio. En ninguno de los grupos hubo mejoría en los síntomas de autoacusaciones, irritabilidad, percepción de la imagen corporal y pérdida de la libido (Tabla 4).

Resultados en Calidad de Vida

La calificación media basal de la Calidad de Vida, medido a través de la escala de calidad de vida en epilepsia QOLIE 31, para todo el grupo fue de 40. Lo cual equivale a una pobre calidad de vida (recordar que la escala califica de 0 a 100, mayor puntaje equivale a la mejor calidad de vida). Los cambios observados en calidad de vida fueron estadísticamente significativos para los que recibieron TCC ($p=.012$), mientras que en el grupo que recibió FAD no se observaron diferencias significativas entre la calificación total basal y a las 16 semanas ($p=.161$) (Gráfica 6).

Gráfica 6. Boxplot de los Cambios en la calificación de Calidad de Vida



Al analizar la escala de calidad de vida por subescalas, el grupo que recibió TCC tuvo una mejoría estadísticamente significativa en la subescala de percepción de calidad de vida global ($p=.004$), y una clara tendencia positiva en las subescalas de bienestar emocional ($p=.054$) y efectos farmacológicos ($p=.053$). En las otras 4 escalas no hubo diferencias significativas entre la calificación basal y la calificación al final del tratamiento (semana 16). En el grupo que recibió fármaco antidepressivo, no hubo cambios estadísticamente significativos entre la calificación basal y la final, excepto en la subescala de efectos cognitivos ($p=.028$) cuya calificación al parecer empeoró (ver tabla 5). Los cambios en las subescalas para cada grupo, en relación a la calificación basal y final, se resumen en la tabla 5. En la tabla 6, se muestra la comparación sólo de las calificaciones finales entre ambos grupos.

Tabla 5. Cambio en la calificación de Calidad de Vida por subescalas con respecto a la puntuación basal

Subescala	Grupo TCC			Grupo FAD		
	Media Basal (DE)	Media Final (DE)	Sig.	Media Basal (DE)	Media Final (DE)	Sig.
Preocupación por las crisis	33.9 (30.0)	42.8(26.9)	.17	25.8(20.6)	22.9(20.5)	.61
Calidad de vida global	42.3 (16.1)	62 (19.5)	.00*	44.0(15.7)	44.4(19.0)	.91
Bienestar emocional	44.3 (22.6)	62 (23.2)	.05*	47.3(16.6)	43.7(17.0)	.33
Energía/Fatiga	40.1 (26)	52.6(31.5)	.09	40.8(23.3)	39.2(15.5)	.78
Efectos Cognitivos	37.7 (15.8)	42.8(19.8)	.35	36.9(20.1)	24.6(15.6)	.02*
Efectos Farmacológicos	39.4 (25.4)	50.8(22.6)	.05*	44.8(24.3)	34.1(18.6)	.15
Funcionamiento social	45.8 (27.5)	44.7(30.3)	.28	40.9(18.8)	36(14.9)	.48
Calificación Total	39.88(16.5)	51.9(20)	.012*	40.1(15.2)	34.5(11.7)	.161

*Significativo con alfa de 0.05; DE: desviación estándar. TCC: terapia cognitivo conductual; FAD: fármaco antidepressivo

Tabla 6. Comparación de la calificación final de las subescalas del QOLIE 31 entre TCC y FAD

	Calificación Media (DE)		Dif. Media	P
	TCC	FAD		
Preocupación por las crisis	42.79 (26.9)	22.97 (20.5)	19.8	.046*
Percepción global de la CV	61.92 (19.5)	44.4 (19.09)	17.5	.030*
Bienestar emocional	62.07 (23)	43.69 (17)	18.38	.030*
Energía/Fatiga	52.56 (31.5)	39.23 (15.5)	13.33	.18
Efectos Cognitivos	42.82 (19.8)	24.6 (15.6)	18.2	.016*
Función Social	44.76 (30.3)	36.0 (14.9)	8.68	.364
Efectos Adversos Fármaco	50.84 (22.5)	34.18 (18.6)	16.66	.05*
Calificación Total	51.97(20.2)	34.6(11.7)	17.4	.015*

*Significativo con alfa de 0.05; DE: desviación estándar. TCC: terapia cognitivo conductual; FAD: fármaco antidepresivo

Como se observa en la tabla 6, la mejoría en calidad de vida del grupo que recibió TCC fue significativa y superior a la obtenida por los pacientes que recibieron FAD ($p=.015$) y en las subescalas de: preocupación por las crisis ($p=.04$), percepción global de la calidad de vida ($p=.03$), efectos cognitivos ($p=.01$) y efectos adversos farmacológicos ($p=.05$).

En el modelo lineal para muestras repetidas, el efecto sobre la calificación total de la calidad de vida, entre grupos, sólo mostró una tendencia que no fue estadísticamente significativa con un alfa de 0.05 ($p=0.07$) (Tabla 7). No obstante, el efecto intragrupo sí fue significativo ($F 6.98$ $p=0.02$).

Tabla 7. Comparación entre grupos de la calificación total de Calidad de Vida*. Modelo lineal para muestras repetidas.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intersección	139468.920	1	139468.920	263.064	.000
TCC	1800.141	1	1800.141	3.395	.078
Error	12724.124	24	530.172		

Alfa 0.05

XII. DISCUSIÓN

Efecto de la TCC sobre los síntomas de depresión en comparación con ISRS

El objetivo principal de la presente investigación fue determinar el efecto de la TCC sobre los síntomas de depresión en pacientes con ELT, comparándolo con el tratamiento con ISRS. En nuestra hipótesis principal nosotros esperábamos encontrar que la TCC iba a tener una efectividad similar a la del tratamiento farmacológico, tal y como se ha observado en estudios de población abierta (DeRubeis, 1999).

La media de calificación de severidad de la depresión, según el IDB, fue de 28.5, lo cual indica que la mayoría de los participantes tenían un trastorno depresivo severo. A pesar de lo anterior, la mejoría en los síntomas de depresión fue significativa para los pacientes que recibieron TCC. Dicha mejoría se observó a partir de la segunda medición, manteniéndose hasta el final de la investigación. Igualmente, a partir de las 8 semanas la diferencia con el tratamiento con ISRS ya era significativa y a favor de la TCC.

Los pacientes que recibieron TCC mejoraron en todas los síntomas que mide el IDB, excepto en 4: autoacusaciones, irritabilidad, percepción de la propia imagen corporal y pérdida de la libido. La irritabilidad y la disminución de la libido son parte de los debatidos cambios de personalidad en la epilepsia descritos por Norman Geschwind (Devinsky y Schachter, 2009), y que tienen que ver con la disrupción de los circuitos límbicos, especialmente tratándose de ELT.

Clínica y estadísticamente se observó mejoría en el grupo con TCC, en cuanto a severidad de la depresión, lo que nos permite contestar, en base a nuestra pregunta de investigación, que dicho procedimiento tiene un efecto positivo sobre la depresión en pacientes con ELT. Pero no podemos afirmar, ni siquiera sugerir, que la TCC sea superior al tratamiento farmacológico en cuanto a efectividad. Podemos ver dos grandes limitaciones de nuestro estudio: el número de

participantes al final (teniendo en cuenta el número de pérdidas) y el sesgo que supuso el no haber asegurado el acceso al medicamento de los pacientes. Lo ideal hubiese sido proporcionarles el medicamento. Nosotros pensamos que la explicación más plausible a la falta de respuesta al antidepresivo fue que los pacientes no tuvieron un apego adecuado al mismo. Hay que tener en consideración que la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio, por tratarse de un tercer nivel de atención, sufren de epilepsia de difícil control y requieren tomar más de un antiepiléptico. Los pacientes son principalmente de un nivel socioeconómico bajo, agregarles otro medicamento, un antidepresivo, supone otro gasto, por lo que a varios pacientes les fue difícil comprarlo durante las 16 semanas o tenían que suspenderlo de manera intermitente. No se tomaron las medidas necesarias para asegurarnos de que el paciente haya tomado el antidepresivo como se le indicó, o si lo tomó, que haya sido de alguna marca de calidad reconocida. Reconocemos que lo anterior supone una debilidad importante del estudio y un sesgo a favor del grupo que recibió TCC.

Además, como veremos más adelante, llamó la atención que los pacientes que recibieron ISRS empeoraron en la subescala de calidad de vida que se refiere a efectos adversos farmacológicos, situación que no reportaron los pacientes que ingresaron a TCC.

Mucho se ha argumentado que los grupos terapéuticos deben su efectividad, más que a la técnica, a la contención social y a que los pacientes se sienten mejor al ver que existen otras personas en situaciones similares. Si tal argumento fuera verdadero, se esperaría que casi todas las intervenciones grupales tuvieran un efecto positivo sobre los síntomas de depresión y no es así. Otros autores han intentado aplicar distintos métodos psicoterapéuticos grupales para mejorar los síntomas de depresión en pacientes con epilepsia, sin haber tenido resultados positivos (Sultana y cols, 1987; Helgeson y cols, 1990; May y cols, 2002, Tan, 1986).

Comparación con estudios similares

Hasta nuestra última revisión de la literatura, este es el primer estudio que se hace con el objetivo principal de tratar síntomas de depresión en un grupo específico de pacientes con epilepsia (pacientes adultos con ELT) mediante terapia de grupo cognitiva-conductual. Existe solamente una investigación similar a la nuestra, realizada por Davis y cols. (1984). Se trató de un ensayo clínico controlado con sujetos adultos cuya media de edad fue de 33.1 años. 8 recibieron TCC y 7 estuvieron en el grupo control sin especificarse si recibieron algún otro tipo de tratamiento para la depresión. A pesar de que en el estudio de Davis (1984) el número de sesiones que recibieron los pacientes fue limitado, 6 sesiones semanales, reportó una reducción significativa en los síntomas de depresión, utilizando también el BDI. El problema del estudio de Davis es que no aplicó ningún instrumento para diagnosticar depresión, su muestra fue limitada y el grupo control fue de sólo 4 pacientes, tomando en consideración que 3 abandonaron el estudio. El hecho de que haya aplicado sólo 6 sesiones, siendo que en población general el número de sesiones para un tratamiento cognitivo conductual de la depresión es de 10 a 12 sesiones mínimo, hace sospechar que en realidad se trató de una terapia modificada y no de TCC.

A pesar de que la investigación que presentamos tuvo un número de participantes mayor al de otros artículos similares (Davis, 1986; Tan, 1986; Martinovic, 2006), sigue siendo un número pequeño, tomando en consideración el número de abandonos (41% en el grupo FAD y 35% en el de TCC). A este respecto, es conocido que en los grupos psicoterapéuticos el porcentaje esperado de pacientes que dejarán la terapia es de 30% (Beck y cols 1993). En nuestro estudio fue ligeramente mayor (35%), pero habrá que tener en consideración que se trataba de un grupo de pacientes con una enfermedad neurológica severa (de hecho uno de los sesgos de nuestro estudio es que en su mayoría los pacientes tenían epilepsia de difícil control) que dependían de un tercero en la mayoría de los casos para poder asistir. Sin embargo, los motivos por los que los pacientes

abandonaron el estudio pueden ser distintos para cada grupo. En ambos grupos pudo influir el factor económico: el acudir a la terapia de manera semanal implicaba un gasto, pero el tener que adquirir un antidepresivo implicaba un gasto mayor. Los pacientes con epilepsia de difícil control por lo general tiene miedo de tomar cualquier medicamento nuevo, y cuando se animan a hacerlo cualquier efecto adversos puede ser motivo para dejarlo. En el análisis por subescalas de calidad de vida, el grupo que recibió antidepresivo reportó al final del tratamiento una menor puntuación en el área de efectos farmacológicos adversos, es decir, sintieron que su calidad de vida disminuyó porque presentaron más efectos farmacológicos adversos.

Efecto sobre la calidad de vida

Otro de los objetivos de la investigación fue el efecto del tratamiento farmacológico, psicoterapéutico y farmacológico, sobre la calidad de vida de los pacientes con ELT. La media de calidad de vida reportada, medida a través de la QOLIE 31, fue de 40 en una escala de 0 a 100, lo cual traduce que la calidad de vida de estos pacientes es mala. El grupo que recibió TCC mejoró en promedio su calidad de vida en más de 20%, siendo la media final por arriba de 50. Los pacientes que recibieron TCC mejoraron en las subescalas de: Calidad de vida global, bienestar emocional, y efectos farmacológicos. Al mejorar en depresión era esperable que la subescala de bienestar emocional mejorará. El grupo que recibió ISRS no tuvo cambios significativos en la calificación total del QOLIE 31, ni en las subescalas, excepto en lo que se refiere a efectos cognitivos, los pacientes que recibieron antidepresivo empeoraron, y hubo una tendencia a empeorar en efectos farmacológicos. Aunque en el modelo lineal para muestras repetidas, el efecto entre grupos no fue significativo, si mostró una clara tendencia a favor de la TCC, y la diferencia intragrupal fue significativa para los que recibieron la terapia.

Los resultados en calidad de vida muestran que el efecto de la TCC se reflejó también en esta variable de la mano con la mejoría en los síntomas de depresión. Es importante resaltar lo anterior ya que está comprobado que gran parte de la

calidad de vida en los pacientes con epilepsia tiene que ver con la presencia de comorbilidad psiquiátrica, especialmente de depresión (Canuet L y cols, 2009; Tracy y cols, 2007), tanto o más que con la severidad de las crisis epilépticas (Harden y cols, 2007).

Trascendencia de la Investigación

A pesar de que, debido a que no se pudo asegurar la toma del antidepresivo en el grupo respectivo, la comparación intergrupar no se puede considerar del todo válida. El estudio sí logra los objetivos de demostrar que los pacientes que recibieron TCC de manera grupal mejoraron sus síntomas de depresión y su calidad de vida sin implicar riesgos por interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sienta precedente para la realización de futuras investigaciones similares y pone en duda la teoría de que la depresión en la epilepsia es principalmente biológica y que por lo tanto las intervenciones psicoterapéuticas serían de poca utilidad. Hasta donde sabemos, nuestra investigación es única por la cantidad de participantes, el número de sesiones estructuradas y por haberse aplicado de manera grupal, lo que supuso un ahorro de recursos humanos y de tiempo con resultados prometedores.

Recomendaciones a futuras investigaciones en el área

Finalmente, los resultados obtenidos en nuestra investigación deberán ser replicados tratando de evitar los sesgos mencionados y haciendo todo lo posible para evitar las pérdidas. Idealmente habrá que buscar el poder otorgar a los pacientes el fármaco antidepresivo para tener mayor certeza de que lo tomará como se le indicó.

Los resultados referidos hacen evidente la necesidad de abrir espacios para este tipo de opciones terapéuticas en las instituciones de salud.

XIII. CONCLUSIONES

- La terapia cognitivo conductual fue efectiva para el tratamiento de la depresión en esta población de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.
- La TCC también mejoró la calidad de vida de los pacientes
- En este estudio la TCC fue superior al tratamiento farmacológico habitual con ISRS, tomando lo anterior con reserva debido a los sesgos ya comentados.
- Existe la posibilidad de que los pacientes no hayan tenido un apego adecuado al tratamiento farmacológico, por lo que habrá que buscar alternativas para evitar dicho sesgo
- Aunque los resultados expuestos deberán ser replicados en protocolos que superen metodológicamente al nuestro, idealmente con un mayor número de participantes, nuestra investigación es valiosa porque demostró que la TCC puede ser una opción para el tratamiento de la depresión en pacientes con ELT.

XIV. REFERENCIAS

1. Alanis Guevara, Peña E, Corona T, López Ayala, López Meza, Sleep disturbances, socioeconomic status and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005 Nov;7(3):481-5.
2. Angst J, Angst F, Stassen HH: Suicide risk in patient with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:5 7-62
3. Attarian H, Vahle V, Carter J, Hykes E, Gilliam F. Relationship between depression and intractability of seizures *Epilepsy Behav* 2003 4;298–301
4. Au A, Chan F, Li K, Leung P, Li P, Chan J: Cognitive-behavioral group treatment program for adults with epilepsy in Hong Kong, *Epilepsy Behav* 2003 Aug;4(4):441-6
5. Bathia S, Bhatia SK, Depression in Women: Diagnostic and Treatment considerations. *Am Fam Physician* 1999; 60:225-40
6. Bazil CW, Pedley Timothy, Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs, *Clin Neuropharmacol* 2003 26(1); 38-42
7. Beck A.T. Cognitive Therapy: Past, present and future, *J Consul Clini Psychol*, 1993, 61:194
8. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Terapia Cognitiva de la depresión, , Desclée de Brouwer, Bilbao, España, 17ª edición 2006
9. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin*, 2001;19: 251-70
10. Blumer D: Postictal depression: significance for the neurobehavioral disorder of epilepsy. *J Epilepsy* 1992; 5:214-219
11. Boyd JH, Weissman MM: Epidemiology of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1039-1046
12. 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 Jan 27;62(2):258-61
13. Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, et al Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures, *Arch Neurol* 1992, 49;617-23
14. Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Azechi M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009, 83(1):58-65
15. Chang Bernard, Lowenstein Daniel, Mechanisms of disease: epilepsy. *N Engl J Med* 2003, 349;13:1257-66
16. Cramer Joyce, Blum Davis, Reed Michael, Fanning Kristina, The Influence of Comorbid Depression on Seizure Severity, *Epilepsia* 2003 44(12);1578-1584
17. Cramer Joyce, Blum Davis, Reed Michael, Fanning Kristina, The Influence of Comorbid Depression on quality of life for people with epilepsy, *Epilepsy Behav*, 2003 4;515-521
18. Cramer J, Blum D, , Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004, 5:337-342
19. Cramer A, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock F, Hermann B Development and Cross-Cultural Translations of a 3 1 –Item Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1998, 39(1):XI-88.
20. Davis GR, Armstrong HE Jr, Donovan DM, Temkin NR. Cognitive-behavioral treatment of depressed affect among epileptics: preliminary findings. *J Clin Psychol* 1984 Jul;40(4):930-5

21. Devinsky J, Schachter S. Norman Geschwind's contribution to the understanding of behavioral changes in temporal lobe epilepsy: the February 1974 lecture. *Epilepsy Behav* 2009, 15(4):417-24
22. Devinsky O, Bear DM: Varieties of depression in epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991; 4:49-61
23. Devinsky Orrin, *Therapy for Neurobehavioral Disorders in Epilepsy*, *Epilepsia* 2004, 45(suppl 2):34-14
24. DeRubeis R, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD, Medications Versus Cognitive Behavior Therapy for Severely Depressed Outpatients: Mega-Analysis of Four Randomized Comparisons, *Am J Psychiatry* 1999; 156:1007–1013
25. Ellis Albert, Grieger Russel, *Manual de Terapia Racional-Emotiva*,. Desclée de Brouwer, España 10a edición, 2003
26. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia* 2009 May;50(5):1051-8.
27. Giovanni A. Fava GA, Ruini R, Rafanelli C. Finos L, Conti S, Grandi S, Six-Year Outcome of Cognitive Behavior Therapy for Prevention of Recurrent Depression *Am J Psychiatry* 2004; 161:1872–1876
28. Feddersen B, Herzer R, Hartmann U, Baab M, Runge U. On the psychopathology of unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005 6:43–49
29. Fisher R, Van Emde Boas, Blume W, Elger C, et al, *Epileptic Seizure and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*, *Epilepsia* 2005, 46(4);470-72
30. Getz K, Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Dow C, Jones J, Woodard A, Rutecki B, et al. Negative Symptoms in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry*, 2002, 159:644-651
31. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997 Feb;38(2):233-6
32. Gilliam F, Kanner AM, Treatment of depressive disorders in epilepsy patients, *Epilepsy Behav* 2002 Oct;3(5S):2-9
33. Gilliam F, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depresión in Epilepsy: Ignoring Clinical Expresión of Neuronal Network Dysfunction? *Epilepsia* 2004, 45(suppl2):28-33
34. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, et al. Modulation of cortical limbic pathways in mayor depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004 61:34-41
35. Goldstein LH, McAlpine M, Deale A, Toone BK, Mellers JD, Cognitive behaviour therapy with adults with intractable epilepsy and psychiatric co-morbidity: preliminary observations on changes in psychological state and seizure frequency, *Behav Res Ther*. 2003 Apr;41(4):447-60
36. Hara E, Akanuma N, Adachi N, Hara K, Koutroumanidis M. Suicide attempts in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009, 63(2):229-9
37. Harden CL, Maroof DA, Nikolov B, Fowler K, Sperling M, et al., The effect of seizure severity in quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007, 11(2):208-11
38. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–45.
39. Harden CL, Maroof DA, Nikolov B, Fowler K, Sperling M, Liporace J, et al. The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007.11(2):208-11
40. Hecimovic H, Goldstein JD, Sheline YI, Gilliam FG, Mechanisms of depression in epilepsy from a clinical perspective, *Epilepsy Behav* 2003, 4:S25-S30

41. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G, Major depression is a risk factor for seizures in older adults, *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):246-9
42. Hollon S.D., Shleton R.C. Cognitive therapy for depression: conceptual issues and clinicas efficacy. *J Consul Clin Psychol* 1993, 61,270-5
43. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001;62:77–91
44. Hovorka J, Herman E, Nemcová I, Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy, *Epilepsy Behav* 2000, 1:444-7
45. Jackson MJ, Turkington D. Depression and Anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005 76(suppl 1):i45-i47
46. Jackson MJ, Turkington D. Depression and Anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76(suppl 1):i45-i47.
47. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant *Epilepsy Behav* 2005 7: 602–619
48. Johnson E, Jones J, Seidenberg M, The Relative Impact of Anxiety, Depression and clinical Seizure Features on Health Related Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsia* 2004, 45(5);548-550
49. 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 Oct;4 Suppl 3:S31-8
50. Jones J, Hermann B, Barry J, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical Assessment of Axis I Psychiatric Morbidity in Chronic Epilepsy: A Multicenter Investigartion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Spring;17(2):172-9
51. Kanner AM, Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective, *Epilepsy Curr*, 2005, 5(1);21-27
52. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 62(5):708-713, March 9, 2004
53. Kanner AM, Recognition of the Various Expressions of Anxiety, Psychosis and Agression in Epilepsy, *Epilepsia* 2004, 45(suppl 2):22-27
54. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1:100-5
55. Kanner AM, Palac S: Depression in epilepsy: A common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000 1:37-51
56. Kanner AM, Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanisms, and Treatment. *Biol Psychiatry*, 2003; 54:388-398
57. Kashani JH, Carlson GA, Beck NC, et. Al.: Depression, depressive symptoms, and depressed mood among a community sample of adolescents. *Am J Psychiatry* 1987;144:931-934
58. Karzmark P, Zeifert P, Barry J. Measurement of Depression in Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2001, 2:124-128
59. Kaufman David Myland, *Clinical Neurology for Psychiatrists*, Chapter 6: Seizures, Saunders USA, 5th Edition, 2001, 226-256
60. Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression—advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007 19(4):279-87
61. Kimiskidis VK, Triantafyllon NI, Kararizon E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, Loucaidis P, Pseftogianni D, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;30:6:28

62. Krishnamoorthy ES. Treatment of depression in patients with epilepsy: problems, pitfalls, and some solutions *Epilepsy Behav* 2003 4:S46–S54
63. Kühn K, Quednow B, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003, 4:674-679
64. LaFrance WC, Devinsky Orrin. The treatment of Nonepileptic Seizures: Historical Perspectives and Future Directions, *Epilepsia* 2004, 45(suppl. 2): 15-21
65. Levinson Douglas, The genetics of depression: a review, 2006, *Biol Psychiatry*, 60:84-92
66. Lobo Antonio, Chamorro Lorenzo, Luque Antonio, Dal-Ré Rafael, Badia Xavier, Baró Eva. Validación de las versiones en español de la Montgomery Asberg Depresión Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la Depresión y la Ansiedad, *Med Clin* 2002, 118(13)493-9
67. López-Gómez M, Ramírez Bermudes J, Campillo C, Sosa AL, Espínola M, Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy *Epilepsy Behav* 2005 May;6(3):413-6
68. Lothe A, Didelot A, Hammers A, Costes N, Saoud M, Gilliam F, Ryvlin P. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain* 2008, 131(pt10):2765-82
69. Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, Bauer J, Holtrop A, Wouda J, Hoogendijk WJG, DeKloet ER, Swaab DF. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 2001, 158:453–468.
70. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. 2003, *Arch Gen Psychiatry* 60:497-502
71. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Heun R, Hallmayer J, Benkert O, Schizoaffective disorder and affective disorders with mood-incongruent psychotic features: Keep separate or combine? Evidence from a family study. 1992. *Am J Psychiatry* 149:1666-1673
72. Martínez Pérez B, González-Goizueta E, Mauri-Llerda JA. Depresión y epilepsia. *Rev Neurol*, 2002 35(6):580-586
73. Martinovic Z, Simonovi P, Djoki R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:619-624
74. May TW, Pfafflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): Results of a controlled randomized study. *Epilepsia* 2002;43(5):539-49
75. Meichenbaum Donald, El estado de la cuestión en la modificación cognitivo-conductual, en *Manual de Psicoterapias Cognitivas*, Paidós México, 1997, pags 149-156
76. Mendez NF, Doss RC, Taylor JL, et al: Depression in epilepsy: relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis*, 1993; 181:444-447
77. Mendez NF, Tylor JL, Doss RC, Salguero P. Depresión in secondary epilepsy: relation to lesion laterality, *J Neurol Neurosurg Psych*, 1994; 57:232-233
78. 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):1493-509
79. Nakken Karl, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*, 2005, 6:85-89

80. Nemeroff CB, Vale WW. The Neurobiology of Depression: Inroads to Treatment and New Drug Discovery. *J Clin Psychiatry* 2005;66(suppl 7):5-13
81. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005 Oct;4(10):627-34
82. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Brierley B, Shaw P, David AS. Relationship between post-operative depression/anxiety and hippocampal/amygdale volumes in temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsy Res* (2008) 81:30-35
83. Parent JM, Tara E, Leibowitz RT, Sloviter RS, Lowenstein D, Dentate Granule Cell Neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus *J Neurosci* 1997;17:3727-38.
84. Parker G, Roy K, Eysers K. Cognitive Behavior Therapy for Depression? Choose Horses for Courses *Am J Psychiatry* 2003; 160:825–834
85. Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G et al: Interictal mood and personality disorder in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61-601-605
86. Pisani F, Spina E, Oteri G: Antidepressant drugs and seizure susceptibility: From in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999, 40 (suppl 10):S48-S56
87. Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: A meta-analytic investigation of 29 cohorts *Epilepsy Behav* 2005 7:305–310
88. Poste RM, Neurobiology of Seizure and Behavioral Abnormalities, *Epilepsia*, 2004, 45(suppl 2):5-14
89. Prueter C, Norra C, Mood Disorders and Their Treatment in Patients With Epilepsy, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005, 17(1):20-8
90. Quigg M, Broshek D, Schiltz H, Maedgen JW, Bertram EH. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery. *Epilepsia* 2003, 44(3):419-424
91. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein L Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002029
92. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein L Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(3):CD002029
93. Robertson MM, Triple MR, The treatment of depression in patients with epilepsy. A double blind Trial. *J Affect Disord* 1985;9: 127-36
94. Savard G, Andermann LF, Reutens D, Andermann F, Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: A re-evaluation of the evidence. Forced normalization and alternative psychosis of epilepsy, 1998, *Wrightson Biomedical* 179-192
95. Sally Caldecott-Hazard and Jerome Engel, Jr. Limbic postictal events: Anatomical substrates and opioid receptor involvement, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1987, 11(4);389-418
96. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925–935
97. Secretaría de Salud, Programa Prioritario de Epilepsia, Actualidades en Epilepsia, México, 2004
98. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord* 2007, 9(1):1-10
99. Schwartz JM, Marsh L, The psychiatric Perspectives of Epilepsy, *Psychosomatic*, 2000;41:31-38

100. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, y cols. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV an ICD 10. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 Suppl 20:22-33
101. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003, 54:338–352.
102. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Sernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996. 93:3908–3913
103. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J neurosci* 1999, 19:5034–5043.
104. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003, 160:1516– 1518.
105. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998, 9:2023–2028.
106. Sultana SM. A study on the psychological factors and the effect of psychological treatment in intractable epilepsy. PhD Thesis, University of Madras, India 1987
107. Szaflarski J, Szaflarski M, Seizure disorders, depression, and health-related quality of life *Epilepsy Behav* 2004 5:50–57
108. Tan SI y Bruni J, Cognitive-behavior therapy with adult patients with epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 1986 May-Jun;27(3):225-33
109. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depresión. *Epilepsy Behav.* 2007 10(3):417-25
110. Torres X, Arroyo R, Araya S, De Pablo J, Adaptación del Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): traducción, validez y fiabilidad *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2000;27(7):406-413
111. Tracy JL, Dechant V, Sperling MR, Cho R, Glosser D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. *Neurology* 2007, 3;68(14):1101-7
112. Tuma, Lukáš; Krýsl, David; Mareš, Jan, Short Bursts of Weak Pulses Break Postictal Inhibition in the Neocortex of Wistar Rats, *Epilepsia* May 2003, 44(5): 636–639
113. Uhlmann C, Fröscher W, Biofeedback treatment in patients with refractory epilepsy: changes in depression and control orientation. *Seizure*, 2001, 10(1):34-8
114. Verotti A, Cicconetti A, Scorrano B, De Berardis D, Cotellesa C, Chiarelli F, Ferro FM. Epilepsy an Suicide: Pathogenesis, Risk Factors and Evention. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(2):365-70
115. Victoroff J, Benson F, Grafton S (1994): Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral matabolic correlates. *Arch Neurol*, 1994 51-155-163
116. Wrench Joanne, Wilson Sarah, Bladin Peter, Mood disturbance before an after seizure surgery: A comparison of temporal and extratemporal resections, *Epilepsia* 2004, 45(5)534-543
117. Yudofsky SC, Hales R, Essentials of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences: Neuropsychiatric Aspects of Sizure Disorder, *Am Psychiatric Pub*, 2004, 293-313

XV. APENDICES

A. Carta de consentimiento informado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURUGIA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

ESTUDIO CONTROLADO DE TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL PARA TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

INVITACION A PARTICIPAR

Si usted ha sido invitado a participar en este estudio, seguramente tiene el diagnóstico de epilepsia de lóbulo temporal, un tipo de epilepsia cuyo origen de las crisis se encuentra en una región del cerebro conocida como lóbulo temporal. Como uno de los objetivos del estudio es el tratamiento de la depresión, su médico lo consideró para participar debido a que ha detectado que usted tiene síntomas que indican que usted ha estado deprimido. Como se mencionó, este estudio incluye a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y síntomas de depresión. El objetivo es dar tratamiento para la depresión ya sea con un tipo de terapia de grupo conocido como Psicoterapia Cognitivo Conductual, o con medicamentos antidepresivos y comparar si hay diferencia en los resultados de una u otra modalidad.

Sabemos que la depresión es un factor que afecta su calidad de vida y dificulta el control de las crisis epilépticas. Además, cuando usted tiene síntomas de depresión, acude más frecuentemente al hospital y sufre de síntomas físicos, psicológicos y en su estado de ánimo que repercuten en su calidad de vida y en su desempeño diario. Algunos de estos síntomas son: cansancio, sueño durante el día, sentimiento de tristeza, ideas de minusvalía (piensa que no sirve para nada o no vale), deja de comer o come mucho, se siente sin energías y sin ganas de convivir con los demás, se vuelve pesimista y apático, no puede disfrutar al 100% las cosas que le gusta hacer, e incluso puede llegar a pensar en que sería mejor estar muerto o en quitarse la vida.

El que usted decida participar en el estudio no significa que recibirá medicamentos nuevos o no usados antes, ni será expuesto a ningún procedimiento incómodo o peligroso. Usted continuará recibiendo los mismos medicamentos que usa para controlar las crisis, pero además comenzará a recibir tratamiento para los síntomas de depresión, ya sea con un medicamento antidepresivo o con un tipo de terapia de grupo llamada cognitivo-conductual.

Antes de decidir participar nos gustaría que aclarara todas sus dudas con los responsables del estudio, con el fin de que se sienta tranquilo y seguro de que no corre ningún riesgo.

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Inicialmente usted contestará algunos cuestionarios que valorarán si realmente sufre de depresión, la cantidad de síntomas que presenta y la severidad de estos. También nos servirán para saber la evolución y qué tan controlada está la epilepsia. Posteriormente usted será asignado al azar a formar parte de uno de los tres grupos que se formarán. Todos recibirán tratamiento para la depresión, sólo que algunos con terapia de grupo y otros con medicamento (un solo medicamento que tendría que tomar en una sola dosis para su comodidad).

Para valorar la evolución de los síntomas, volveremos a aplicarle los cuestionarios a las 6 y 12 semanas del inicio del estudio, y probablemente unos meses después para ver como ha sido la evolución.

Usted puede decidir no seguir participando si así lo desea en el momento que quiera, sin que esto afecte su atención dentro del hospital y sin que esto signifique que ya no recibirá tratamiento para la depresión.

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

No recibirá ningún tipo de tratamiento nuevo, tanto la psicoterapia de grupo cognitivo conductual, como el medicamento antidepressivo ya han sido utilizado ampliamente en personas con depresión y en el caso del medicamento, tiene los mismos riesgos de tomar cualquier otro medicamento, es decir, puede presentar algunos efectos indeseables, sobre todo en las primeras tomas, como náusea, dolor de estómago, diarrea, sueño, o si usted es sensible al compuesto, una reacción alérgica. Los investigadores estamos dispuestos a ayudarlo y esclarecer sus dudas.

BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Aunque usted recibirá tratamiento para la depresión independientemente de que decida participar o no, al ingresar al estudio usted estará ayudándonos a investigar los beneficios y alcances de dos modalidades de tratamiento de la depresión en personas con problemas de salud similares al suyo. Lo cual se verá reflejado en una mejor atención.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos generados durante este estudio serán confidenciales y en ningún momento se revelará su identidad a personas ajenas a la investigación, es decir, sólo los investigadores tendrán acceso a los datos generados durante el estudio.

Para cualquier duda o aclaración necesaria con respecto al estudio o los procedimientos del mismo, tenga la confianza de contactar al responsable de la investigación, Dr. Daniel Crail (044 55 12 95 14 54).

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

ESTUDIO CONTROLADO DE TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL PARA TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

AUTORIZACION

Yo, _____,
declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio titulado
“ESTUDIO CONTROLADO DE TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL PARA
TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos,
procedimientos y riesgos ya conozco.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en
el momento que yo así lo desee, y que puedo solicitar información adicional de los
riesgos y beneficios de mi participación.

Firma y Nombre del paciente

Nombre y firma del Testigo

Firma y Nombre del representante legal

Nombre y firma del Investigador

Ccp. Paciente o familiar
Ccp. Investigadores

México, D.F., a ____ de ____ de 200__

B. Hoja de Recolección de Datos

**ESTUDIO CONTROLADO DE TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL
PARA TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN PACIENTES CON
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

Nombre: _____

Fecha de Nacimiento _____ Edad _____

Lugar de Origen: _____ Residencia _____

Domicilio _____

Teléfono _____ Escolaridad _____

Estado Civil _____ Religión _____

Nivel Económico (1 al 6) _____ Ocupación _____

Edad de Inicio de las Crisis _____

Edad de inicio de tratamiento de la epilepsia _____

Tratamiento Actual _____

Edad del primer episodio depresivo: _____ Tratamiento _____

MINI _____

Otro familiar con epilepsia? Si No Quién? _____

Familiar con otro problema neurológico? Si No _____

Familiar con problemas psiquiátricos? Si No _____

Otro antecedente de importancia (neonatal, traumatológico, patológico, quirúrgico, abuso de sustancias)

Dr. Daniel Crail