



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

USE OF ANTIDEPRESSANTS IN EPILEPSY: SYSTEMATIC REVIEW OF THEIR SAFETY

Omar Walid Muquebil Ali Al Shaban Rodríguez(1), Sergio Ocio León(2), Mario Javier Hernández González(2), Manuel Gómez Simón(3), María Aida Fernández Menéndez(4), Laura Pérez Gómez(5), Danny Francisco Frías Ortiz(5).

¹ FEA Psiquiatría, CSM Luarca (Asturias).

² FEA Psiquiatría, CSM Mieres (Asturias).

³ FEA Psicología clínica, CSM Mieres (Asturias).

⁴ Postgraduando en Psicología, Monash University (Australia).

⁵ MIR Psiquiatría, CSM El Coto, Gijón (Asturias).

muquebilrodriguez@gmail.com

Antidepresivos, epilepsia, crisis, depresión.

Antidepressants, epilepsy, seizures, depression.

RESUMEN

Durante los años 1950-1960, varios reportes de casos de crisis epilépticas en pacientes a tratamiento con antidepresivos tricíclicos generaron la idea de que todos los fármacos antidepresivos poseen efectos proconvulsivantes. Es frecuente la comorbilidad psiquiátrica en pacientes epilépticos (especialmente la depresión). Se ha publicado en diversos trabajos que dicho efecto tiende a ser sobreestimado por parte de los profesionales, lo que influye en la decisión de tratar o no con antidepresivos a estos pacientes. Los datos actuales indican que la mayor parte de antidepresivos son seguros. Los efectos proconvulsivantes dependen de la concentración del fármaco. El riesgo de crisis ocurre fundamentalmente en casos de sobredosis. Los fármacos de elección para tratar la depresión comórbida a epilepsia son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Datos más recientes muestran que los ISRS junto a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina presentan incluso propiedades antiepilépticas en modelos animales. Fármacos más antiguos como clomipramina, maprotilina, amoxapina y bupropion presentan mayores efectos proconvulsivantes, por lo que deben ser evitados o utilizados con mucha cautela.

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

El objetivo del presente trabajo consiste en revisar el conocimiento científico más actualizado respecto a la seguridad de uso de los fármacos antidepresivos en pacientes epilépticos, para lo cual se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Embase y UpToDate.

ABSTRACT

During the years 1950-1960, several case reports of seizures in patients treated with tricyclic antidepressants generated the idea that all antidepressant drugs have proconvulsant effects. Psychiatric comorbidity in epileptic patients (especially depression) is frequent. It has been published in several papers that this effect tends to be overestimated by professionals, which influences the decision to treat or not with antidepressants for these patients. Current data indicate that most antidepressants are safe. The proconvulsant effects depend on the concentration of the drug. The risk of seizures occurs primarily in cases of overdose. The drugs of choice for treating depression comorbid with epilepsy are selective reuptake inhibitors (SSRIs). More recent data show that SSRIs alongside reuptake inhibitors of serotonin and noradrenaline have even antiepileptic properties in animal models. Older drugs like clomipramine, maprotiline, amoxapine and bupropion have higher proconvulsant effects, so that should be avoided or used with caution.

The aim of this paper is to review the most updated regarding the safe use of antidepressant drugs in epileptic patients, which has made a thorough search in PubMed, Embase and UpToDate databases scientific knowledge.

INTRODUCCIÓN

La depresión presenta una prevalencia entorno a un 6-30% en pacientes epilépticos, que puede llegar a alcanzar el 62% en el caso de crisis parciales complejas resistentes al tratamiento. A pesar de estas cifras, se ha publicado que la depresión continúa siendo infradiagnosticada e infratratada, por diversos motivos, entre los que se encuentran la percepción de que resulta normal la tristeza en el contexto de una enfermedad incapacitante, el no explorar adecuadamente los síntomas psiquiátricos y también el temor por parte de algunos facultativos a la reducción del umbral convulsivo debida a algunos psicofármacos (antidepresivos en este caso), siendo esta la causa principal según datos que muestra un estudio reciente (hasta en el 52% de médicos de atención primaria y en el 10% de neurólogos).

La depresión influye en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes epilépticos (se ha descrito que incluso más que la frecuencia de las crisis), asociándose a un mayor absentismo

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

laboral, mayor uso de los servicios de salud y aumento del gasto sanitario, en caso de no ser convenientemente tratada. La gravedad de la depresión se asocia a un peor control de las crisis y a farmacorresistencia de la epilepsia.

Algunos tratamientos de la epilepsia se han asociado al desarrollo de depresión (fenitoína, fenobarbital, vigabatrina, primidona, levetiracetam, topiramato y tiagabina), sin embargo otros fármacos presentan efectos moduladores sobre el estado anímico (gabapentina, oxcarbacepina, carbamazepina y especialmente ácido valproico y lamotrigina). La eficacia de estos últimos ha sido mejor establecida en el Trastorno bipolar, aunque muchos clínicos las consideran también atractivas en otros trastornos depresivos.

El objetivo del presente trabajo consiste en revisar los posibles efectos proconvulsivantes de los fármacos antidepresivos y sus implicaciones clínicas, para servir de ayuda en la toma de decisiones respecto a la elección del tratamiento.

METODOLOGÍA

Búsqueda exhaustiva de artículos publicados en las bases de datos PubMed, Embase y UpToDate hasta el 15 de septiembre de 2016, utilizando las palabras clave en inglés mencionadas (*vide supra*).

EFFECTOS PROCONVULSIVANTES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

La mayor parte de datos de los que se dispone han sido obtenidos de pacientes no epilépticos que presentaron crisis en contexto de ingesta de sobredosis de antidepresivos. En este contexto, las crisis habitualmente ocurren bien al iniciar el tratamiento, bien durante un escalado rápido de dosis. El grupo de los tricíclicos (especialmente la clomipramina) es el que presenta mayores efectos de inducción de crisis en caso de sobredosis. Se ha descrito que venlafaxina, bupropion, tricíclicos, ISRS e ISRN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) presentan efectos proconvulsivantes en caso de sobredosis. A pesar de que los datos sobre los efectos inductores de crisis se han obtenido en este contexto de sobredosis, la relación de causalidad ha sido tradicionalmente asumida por los facultativos, con las implicaciones consecuentes respecto al temor a prescribir estos fármacos a pacientes epilépticos con depresión concomitante.

Además, en las últimas dos décadas, varios estudios poblacionales han sugerido que los trastornos ansiosos y depresivos por sí mismos podrían ser un factor de riesgo para desarrollar epilepsia.

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

POSIBLES EFECTOS ANTICONVULSIVANTES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Las propiedades antiepilépticas de los ISRS e ISRN (venlafaxina, duloxetina) han sido sugeridas en varios estudios experimentales. Para demostrar estas propiedades, sería necesario demostrar un rol patogénico de los mecanismos serotoninérgicos/noradrenérgicos en la crisis epiléptica, el papel de las monoaminas en los efectos antiepilépticos de los fármacos antiepilépticos y el efecto antiepiléptico de los ISRS e ISRN en modelos animales de epilepsia y en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de dichos fármacos en pacientes epilépticos. A pesar de los avances en el conocimiento de estos mecanismos, todavía no ha sido posible demostrar estos aspectos.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE

Tabla 1: Riesgo de crisis epilépticas con antidepresivos (modificada de B. Castaño-Monsalve: Antidepresivos en epilepsia)

| FÁRMACO | RIESGO DE CRISIS | DATOS DISPONIBLES |
|-------------------------|------------------|---|
| Trazodona | Bajo | <0.1% |
| ISRS | Bajo | 0.1% |
| Mirtazapina | Bajo | 0.04% |
| Agomelatina | Bajo | ¿Efecto protector? |
| Fluvoxamina* | Bajo-Medio | 0.2% |
| Reboxetina y Duloxetina | Medio | 0.2% |
| Venlafaxina | Medio-Alto | 0.3% a 150 mg/día |
| Bupropion | Medio-Alto | 0.1% en formulación retardada, hasta 0.36% en inmediata |
| Imipramina | Medio-Alto | Entre 0.1 y 0.6% dosis dependiente |
| Maprotilina | Medio-Alto | 0.4% |
| Clomipramina | Alto | Entre 0.5 y 1.6% dosis dependiente (media 0.7%) |
| Vortioxetina | Sin datos | Ficha técnica recomienda precaución |

*La fluvoxamina es un fármaco ISRS. Por coherencia con las cifras de riesgo mostradas, hemos optado por clasificarlo por separado. Se podría asumir un riesgo bajo, al igual que para el resto del grupo, considerando sin embargo el mayor potencial que presenta la fluvoxamina para presentar interacciones medicamentosas con algunos fármacos antiepilépticos, como se menciona más adelante.

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

Estudios con citalopram, escitalopram, sertralina, mirtazapina y reboxetina no han encontrado aumento de frecuencia de crisis en sujetos epilépticos.

Debe ser tenido en cuenta que una serie de factores clínicos facilitan la aparición de convulsiones, incluyendo lesiones neurológicas, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, interacciones medicamentosas, uso de tóxicos (especialmente anfetaminas y cocaína), cuadros abstinenciales, pacientes de edad avanzada y los antecedentes (personales pero también familiares) de epilepsia.

Entre los ISRS, destacar que citalopram y sertralina presentan además un perfil de interacciones farmacológicas muy favorable respecto a su empleo concomitante con los fármacos antiepilépticos, por lo que algunos autores han sugerido estos dos fármacos como de primera elección. En cambio, otros ISRS son potentes inhibidores del citocromo P-450 y pueden incrementar de forma significativa los niveles séricos de algunos fármacos antiepilépticos, y por tanto el riesgo de efectos tóxicos. Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina presentan estas características

BUPROPION

Mención especial a este fármaco, debido a su uso en la indicación de Trastorno depresivo mayor, pero también a su creciente empleo en deshabituación tabáquica (Zyntabac®). Fue introducido en EEUU en 1985, inicialmente en su presentación de liberación inmediata, detectando una incidencia significativa de crisis a las dosis recomendadas por aquel entonces (400-600 mg), lo que ocasionó su retirada del mercado un año después. Se detectó que el riesgo de crisis era dependiente de la dosis, por lo que en 1989 se reintrodujo con una dosis máxima recomendada de 450 mg/día; sin embargo, el riesgo para la formulación retardada, que evita la presencia de picos plasmáticos de concentración, es del 0.1% y no difiere del riesgo "normal" que presentan los antidepresivos ISRS, como *gold standard* del tratamiento de la depresión y/o ansiedad concomitantes a epilepsia.

CONCLUSIONES

El uso de fármacos antidepresivos de los grupos ISRS e ISRN, utilizados a dosis terapéuticas para los trastornos depresivos y de ansiedad, resulta seguro en los pacientes con epilepsia. Estos grupos son la primera línea de tratamiento, y conviene utilizarlos a la mínima dosis eficaz. El riesgo proconvulsivante de los antidepresivos está, en general, sobreestimado.

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

Los antidepresivos pueden desencadenar crisis epilépticas en dosis tóxicas, especialmente aquellos que han mostrado poder ocasionarlas en el rango de dosis terapéutica (bupropion, clomipramina, maprotilina y antidepresivos tricíclicos en general).

Debe prestarse atención a las interacciones medicamentosas con los fármacos antiepilépticos.

Es preciso evaluar la existencia de depresión en pacientes epilépticos, dada la frecuencia y relevancia de dicho trastorno, así como tratarla adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karceski S. Initial treatment of epilepsy in adults. In: UpToDate, Pedley TA (Ed), UpToDate, Waltham MA. (Accesed on September 15, 2016)
2. Alsaadi T, El Hammasi K, Shahrour TM, Shakra M, Turkawi L, Almaskari B et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov, 52(Pt A):194-9. Epub 2015 Oct 5.
3. Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry.* 2015; 15:315.
4. Coupland CA, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hill T, Hippisley-Cox J. Safety of antidepressants in adults aged under 65: protocol for a cohort study using a large primary care database. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):135.
5. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacological Research.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.022>
6. Johannessen C, Henning O, Johannessen S. Proconvulsant effects of antidepressants-What is the current evidence? *Epilepsy Behav.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.029>
7. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav.* 2016;61:282-86.
8. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 1):3-12.
9. Preskorn S, Fast G. Tricyclic antidepressant induced seizures and plasma drug concentration. *J clin Psychiatry.* 1992;53:160-2.
10. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72:184-91.
11. Castaño-Monsalve B. Antidepresivos en epilepsia. *Rev Neurol.* 2013; 57(3):117-22.
12. Noe KH, Locke DEC, Sirven JI. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:371-9.

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EPILEPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RESPECTO A SU SEGURIDAD

13. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, et al. A 102-center prospective study on seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991;52:450-6.
14. Johannessen C, Johannessen SI. Drug safety aspects of antiepileptic drugs - focus on pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(1):11-20.
15. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008;4(4):238-50.
16. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012;78:396-401.
17. Hamid H, Kanner AM. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2013;26:261-5.
18. Vermoesen K, Serruys AS, Loyens E, Afrikanova T, Massie A, Schallier A, et al. Assessment of the convulsant liability of antidepressants using zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Behav* 2011;22(3):450-60.
19. Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. Do antidepressants have an impact in seizure frequency and psychiatric symptoms in patients with epilepsy?. *Epilepsy Curr* 2012;13(Suppl. 1):489.
20. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthus A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;2:343 [d4551].
21. Waade RB, Molden E, Refsum H, Hermann M. Serum concentrations of antidepressants in the elderly. *Ther Drug Monit* 2012;34(1):25-30.
22. Pruefer C, Norra C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:20-8.
23. Barry J, Ettinger AB, Harden CL, Gilliam F, Kanner AM. Depression consensus statement. *Epilepsy Behav* 2008 (Suppl 1):S1-29.
24. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav* 2005; 7:602-19.
25. Vimala PV, Bhutada PS, Patel FR. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses* 2014;82(1):105-10.
26. Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Łuszczki JJ, Czuczwar SJ. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2007;59(4):369-78.
27. Harden CL, Goldstein MA. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs.* 2002;16(5):291-302.