

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“Eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática”

Por

DRA. LUZ CAROLINA MORÁN SALAZAR

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

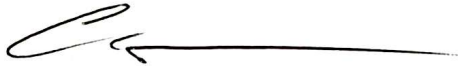
FEBRERO, 2025

“Eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática”

Aprobación de la tesis:



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Director de la tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Med. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernandez Zambrano
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A lo largo de la realización de esta tesis, he contado con el apoyo, la guía y el cariño de muchas personas que han sido fundamentales en este proceso. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a mi director de tesis, el Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza, por su invaluable orientación, paciencia y compromiso durante todo el desarrollo de este trabajo. Su experiencia y conocimientos han sido una fuente de aprendizaje constante.

A mis maestros y compañeros del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario, quienes con sus enseñanzas y apoyo hicieron de este camino un proceso de crecimiento tanto académico como personal.

A mi familia, por su amor incondicional y por ser mi mayor fuente de motivación. A mis padres, cuyo esfuerzo y dedicación me han enseñado la importancia de la perseverancia y el compromiso. A mis hermanos, por su compañía y apoyo en cada etapa de mi vida. A mi pareja, Keiry, por su comprensión, paciencia y apoyo inquebrantable en los momentos de mayor desafío. Gracias por ser mi refugio y mi mayor inspiración.

Finalmente, a todos aquellos investigadores y profesionales de la salud que han dedicado su vida al estudio de la epilepsia y los trastornos psiquiátricos, cuyo trabajo ha servido de base para esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS

RESUMEN

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN

CAPÍTULO III. PROBLEMA DE ESTUDIO

CAPÍTULO IV. MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO V. RESULTADOS

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

FIGURAS Y TABLAS

ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

ELTM: Epilepsia del lóbulo temporal mesial

FAE: Fármacos antiepilépticos

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina

ATC: Antidepresivos tricíclicos

NIHR: Instituto Nacional de Investigación en Salud

HAMD: Escala de Hamilton para la Depresión

HAMA: Escala de Hamilton para la Ansiedad

PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh

BDI: Inventario de depresión de Beck

HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria

QOLIE-31: Escala de Calidad de vida en epilepsia

AAS: ansiedad anticipatoria a las convulsiones

TCC: terapia cognitivo conductual

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TDM: trastorno depresivo mayor

ELT: epilepsia del lóbulo temporal

IC: intervalo de confianza

OR: odds ratio (razón de probabilidades)

TOC: trastorno obsesivo compulsivo

MINI: mini international neuropsychiatric interview

SIADH: secreción inadecuada de hormona antidiurética

SUDEP: muerte súbita en epilepsia

RESUMEN

La epilepsia focal es un trastorno neurológico caracterizado por crisis epilépticas recurrentes, frecuentemente asociado con comorbilidades psiquiátricas como depresión y ansiedad. El manejo de estos trastornos en pacientes con epilepsia representa un desafío debido a preocupaciones sobre la seguridad de los antidepresivos y su posible impacto en la actividad convulsiva. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y trastornos psiquiátricos comórbidos.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios en bases de datos científicas, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales, series de casos y reportes clínicos. Los hallazgos indican que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como sertralina, escitalopram y fluoxetina, son eficaces en la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos sin incrementar la frecuencia de crisis epilépticas. Además, la agomelatina y la vortioxetina han mostrado beneficios adicionales en la regulación del sueño y la función cognitiva, respectivamente.

En términos de seguridad, la mayoría de los antidepresivos evaluados presentaron un perfil favorable, aunque la venlafaxina se asoció con hiponatremia y prolongación del intervalo QT, y los antidepresivos tricíclicos mostraron un mayor riesgo de crisis epilépticas a dosis elevadas. Se concluye que el uso de antidepresivos en epilepsia focal es generalmente seguro y eficaz, pero se requiere un monitoreo cuidadoso y estudios adicionales de alta calidad para optimizar su uso clínico. La combinación de farmacoterapia y psicoterapia puede mejorar significativamente los resultados en estos pacientes, contribuyendo a una mejor calidad de vida.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por una predisposición a crisis convulsivas recurrentes [1]. Su etiología es diversa, incluyendo causas genéticas, estructurales, metabólicas, inmunitarias e infecciosas [2-4]. En función del origen de las crisis, la epilepsia se clasifica en focal y generalizada. La epilepsia focal, anteriormente denominada epilepsia parcial, es la forma más común en adolescentes y adultos y puede ser de origen estructural o desconocido. Dependiendo de su localización, se subdivide en epilepsia mesiotemporal (que afecta al hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal) y neocortical [5]. La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) es una de las formas más frecuentes y está estrechamente relacionada con trastornos psiquiátricos comórbidos [6-9].

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar trastornos psiquiátricos, especialmente depresión y ansiedad [10-16]. Se estima que la prevalencia de depresión en personas con epilepsia oscila entre un 13% y un 35%, siendo mayor en pacientes con epilepsia refractaria [17]. Además, en estudios epidemiológicos, la epilepsia se ha asociado con un 43% más de probabilidades de desarrollar depresión tras ajustar por otros factores demográficos [13]. Otras encuestas realizadas en Canadá y Reino Unido han informado una mayor incidencia de ansiedad, depresión e ideación suicida en pacientes con epilepsia [14,18].

Diversos factores de riesgo contribuyen a la aparición de depresión en personas con epilepsia, incluyendo la discapacidad relacionada con la enfermedad, el desempleo, el apoyo social reducido, la percepción del estigma asociado al diagnóstico, el sexo femenino y la politerapia con fármacos antiepilépticos (FAE) [19,20]. Además, se ha postulado una relación

bidireccional entre epilepsia y trastornos psiquiátricos, lo que sugiere un posible mecanismo fisiopatológico común [21,22].

El reconocimiento y manejo adecuado de los trastornos psiquiátricos comórbidos es fundamental para mejorar la calidad de vida en personas con epilepsia. Sin embargo, el tratamiento de la depresión en esta población representa un desafío debido a la preocupación sobre la seguridad de los antidepresivos y su posible efecto sobre la actividad convulsiva. Algunos FAE, como el fenobarbital, topiramato y levetiracetam, han sido asociados con efectos adversos sobre el estado de ánimo, lo que puede exacerbar la depresión en estos pacientes [23].

El tratamiento farmacológico de la depresión en epilepsia se realiza principalmente con antidepresivos, cuya eficacia y seguridad han sido objeto de debate. Aunque clásicamente se ha temido que estos medicamentos reduzcan el umbral convulsivo, las evidencias actuales sugieren que su uso dentro del rango terapéutico es seguro en la mayoría de los casos [23,24]. Los ISRS y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como venlafaxina han mostrado una eficacia significativa y un perfil de seguridad favorable en pacientes con epilepsia [25,26]. Se ha demostrado que fármacos como citalopram y escitalopram tienen menores interacciones con el sistema enzimático del citocromo P450, lo que minimiza las interacciones con los FAE.

Estudios han encontrado que los antidepresivos pueden mejorar significativamente los síntomas de la depresión en pacientes con epilepsia sin aumentar la frecuencia de crisis [25,26]. Sin embargo, la literatura es heterogénea y algunos estudios han reportado un mayor riesgo de convulsiones con antidepresivos tricíclicos (ATC) como amitriptilina, clomipramina y

maprotilina, especialmente a dosis altas [27]. En contraste, ISRS como sertralina, escitalopram y fluoxetina han mostrado un perfil más seguro [25,26].

A pesar de la evidencia creciente sobre la seguridad de los antidepresivos en epilepsia, existen barreras para su uso efectivo, incluyendo el miedo de los clínicos a exacerbar las crisis y la falta de protocolos estandarizados para su administración en esta población [23, 24]. Además, la psicoterapia sigue estando infrautilizada, a pesar de que ha demostrado ser eficaz en ensayos aleatorizados [24,28].

Dado el impacto significativo de la depresión en la calidad de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes con epilepsia, resulta crucial contar con una guía basada en evidencia sobre el uso de antidepresivos en esta población. Por ello, el objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y trastornos psiquiátricos comórbidos. A través de un análisis exhaustivo de la literatura, se busca proporcionar información relevante para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo y se asocia con una alta carga de discapacidad y deterioro en la calidad de vida. Entre los diferentes tipos de epilepsia, la epilepsia focal es la más común en adolescentes y adultos, destacándose la epilepsia del lóbulo temporal mesial, que presenta una elevada comorbilidad con trastornos depresivos, trastornos de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. A pesar de la alta prevalencia de estos trastornos en pacientes con epilepsia, actualmente se desconoce con certeza la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en esta población.

El manejo de los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia es complejo debido a la posible interacción entre antidepresivos y fármacos antiepilépticos, así como a la falta de consenso sobre su seguridad y eficacia. La identificación de estrategias terapéuticas seguras y eficaces es crucial para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y reducir las barreras que impiden su acceso a un manejo óptimo de su enfermedad.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de revisiones sistemáticas y metanálisis en bases de datos como PubMed, Ovid, MEDLINE, EMBASE y PsycINFO. No se encontró ninguna revisión sistemática publicada que evalúe específicamente la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y comorbilidad psiquiátrica. Esta ausencia en la literatura refuerza la necesidad de realizar un análisis detallado y actualizado que sirva como base para futuras recomendaciones clínicas.

Diversos estudios han demostrado que los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia están subdiagnosticados y, en muchos casos, no reciben tratamiento adecuado. La

falta de lineamientos claros y el temor a que los antidepresivos puedan aumentar la frecuencia de crisis han limitado el acceso a terapias eficaces, impactando negativamente en la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, esta investigación busca no solo aportar evidencia sobre la seguridad y eficacia de los antidepresivos, sino también generar conciencia sobre la importancia de la evaluación psiquiátrica sistemática en estos pacientes.

El desarrollo de esta revisión sistemática también contribuirá a un abordaje terapéutico más integral de los pacientes con epilepsia focal. La integración de tratamientos psicofarmacológicos basados en evidencia y el fortalecimiento de estrategias de colaboración entre neurólogos y psiquiatras podrían mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. La creación de guías clínicas más específicas en esta área es un paso necesario para reducir la incertidumbre en la elección terapéutica y optimizar los tratamientos.

Por otro lado, este estudio también tiene un impacto en la salud pública, ya que el adecuado tratamiento de la depresión y la ansiedad en pacientes con epilepsia podría reducir costos asociados a hospitalizaciones, discapacidad y pérdida de productividad. En muchos países, el manejo inadecuado de la epilepsia y sus comorbilidades psiquiátricas contribuye a una mayor carga en los sistemas de salud, lo que hace urgente contar con estrategias basadas en evidencia para mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Dado el impacto significativo de la depresión en la calidad de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes con epilepsia, resulta crucial contar con una guía basada en la evidencia sobre el uso de antidepresivos en esta población. Los resultados de esta revisión sistemática podrían servir como base para futuras recomendaciones clínicas y contribuir al diseño de estrategias terapéuticas más seguras y eficaces en pacientes con epilepsia focal y comorbilidad psiquiátrica.

CAPÍTULO III

PROBLEMA DE ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y comorbilidad de trastornos psiquiátricos, mediante el análisis de la literatura científica disponible.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la prevalencia y características clínicas de los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia focal.
- Analizar la eficacia de las diferentes familias de antidepresivos en los distintos trastornos psiquiátricos comórbidos con epilepsia focal, según la literatura disponible.
- Evaluar la seguridad de las distintas familias de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y trastornos psiquiátricos comórbidos, considerando efectos adversos y posibles interacciones con fármacos antiepilépticos.
- Explorar la relación entre la eficacia y seguridad de los antidepresivos y el tiempo de evolución de la epilepsia focal.
- Explorar la relación entre la eficacia y seguridad de los antidepresivos y el tiempo de evolución del trastorno psiquiátrico en pacientes con epilepsia focal.
- Analizar si la localización de la epilepsia focal influye en la eficacia y seguridad de los antidepresivos en pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

P: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de epilepsia focal y comorbilidad con trastornos psiquiátricos, según lo reportado en estudios clínicos y observacionales.

I: Ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego, que evalúan la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos. Dado el número limitado de estudios, también se incluirán reportes de casos, series de casos y estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos.

C: En estudios donde aplique, la intervención se comparará con placebo, ausencia de tratamiento o tratamientos alternativos según la literatura disponible.

O: Identificar cuál es el antidepresivo o la familia de antidepresivos más eficaz y segura para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia focal, considerando tanto la respuesta clínica como la aparición de efectos adversos.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática que evalúa la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos. Se incluirán ensayos clínicos aleatorios, reportes de casos, series de casos, cohortes prospectivas y retrospectivas que evalúen el uso de los antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos.

La población que se incluyó en los estudios seleccionados son pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos y en tratamiento con antidepresivos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, reportes de casos, series de casos, metaanálisis, cohortes prospectivas y retrospectivas que evaluaban el uso de los antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos, en todos los idiomas. Pacientes de 18 años de edad, ambos sexos, diagnóstico de trastorno de depresión mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de estrés postraumático que cumplan los criterios de DSM III,IV y 5 / CIE 9,10,11, con diagnóstico previo realizado por un clínico. Pacientes con diagnóstico previamente establecido de epilepsia focal y en tratamiento con antidepresivo, de cualquier grupo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos artículos que fueran revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, artículos de opinión, estudios en animales, estudios con pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada o epilepsia no clasificada y estudios con pacientes con otras enfermedades médicas que explicaran los trastornos psiquiátricos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda exhaustiva para encontrar artículos elegibles en las siguientes bases de datos: PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Web of Science y Scopus. Se utilizó vocabulario controlado complementado con palabras clave para buscar estudios que informen sobre el uso de antidepresivos en epilepsia focal con comorbilidad de trastornos psiquiátricos. La búsqueda completa en las bases de datos previamente mencionadas se realizó el 24 de Septiembre del 2024. El presente protocolo de investigación se registró en la plataforma de PROSPERO del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) del Reino Unido con el número: CRD42024597818. La estrategia de búsqueda completa se encuentra en Anexos A.1.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de estudios fue realizada en forma independiente por dos revisores (LCMS) y (SJM) en conjunto donde se revisaron todos los títulos y resúmenes, posteriormente se seleccionaron los manuscritos de texto completo para determinar su elegibilidad. Antes de la selección formal de resúmenes, se llevó a cabo una prueba piloto entre revisores donde se obtuvo un Índice Kappa de 0.96. Los desacuerdos entre revisores fueron sometidos a revisión por consenso, documentando las razones de no elegibilidad. Se documentó el número total de artículos incluidos y excluidos, incluidos los motivos de exclusión.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Los revisores trabajaron de forma independiente y recopilaron los datos de todos los artículos elegibles. Para la extracción de datos estandarizada, se diseñó un formulario de extracción de datos basado en la web que incluía: información sobre el tipo de estudio, las características basales del paciente, las características del tipo de epilepsia, las características de los distintos tipos de trastornos psiquiátricos, así como los antidepresivos utilizados a detalle. Se realizó una fase piloto para evaluar cualquier desacuerdo; los desacuerdos fueron discutidos y resueltos por consenso entre revisores (LCMS) y (SJM).

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y RIESGO DE SESGO

Los autores (LCMS) y (SJM) de forma independiente y por duplicado utilizaron la herramienta Cochrane (ROBINS-I V2) de riesgo de sesgo para evaluar la calidad de los estudios basados en los siguientes dominios: debido a confusión, en la selección de participantes en el estudio (o en el análisis), debido a desviaciones de las intervenciones previstas, debido a datos faltantes, derivado de las mediciones de resultados y en la selección de resultados reportados (Anexos A.2). Para cualquier seguimiento, subanálisis o análisis post-hoc, se evaluó el sesgo del estudio original. Para reportes y series de casos se utilizó el JBI-Checklist para reportes de caso (Anexos A.3) y el JBI-Checklist para series de caso respectivamente (Anexos A.4). Los desacuerdos se resolvieron nuevamente por consenso.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se proporcionó una síntesis narrativa de los hallazgos de los estudios incluidos, considerando el tipo de intervención, las características de la población objetivo, el tipo de resultado y el contenido de la intervención. Los datos numéricos se informaron a través de medidas de tendencia central (media aritmética, desviación estándar), mientras que los datos categóricos se presentan como frecuencias y categorías.

Considerando la limitación cuantitativa de los artículos incluidos dentro del estudio, el riesgo alto de sesgo determinado de los artículos incluidos y la heterogeneidad de los instrumentos de evaluación utilizados y los datos reportados, no fue posible la realización de un análisis cuantitativo ó de sensibilidad de los resultados. La integración de datos consistió en una síntesis cualitativa informando la eficacia y/o seguridad reportada por los estudios seleccionados de los distintos tipos de trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia focal y antidepresivos utilizados. Para estimar la prevalencia, utilizaremos un modelo binomial-normal para el metanálisis de la prevalencia a través de un modelo lineal generalizado.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda sistemática que identificó un total de 3362 artículos. Tras la revisión por duplicado de títulos y resúmenes, se seleccionaron 40 artículos para evaluación de texto completo. Finalmente, 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. De los 27 artículos excluidos, 14 no contaban con acceso al texto completo, 12 no reportaban de manera aislada los efectos en pacientes con epilepsia focal (mezclaban los datos con epilepsia generalizada), y 1 estudio fue excluido por analizar epilepsia secundaria a otra enfermedad neurológica previamente diagnosticada (Figura 1).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 2 estudios observacionales (Moon et al., 2014 [29]; Jiang et al., 2024 [30]), 5 ensayos clínicos abiertos (Orjuela-Rojas et al., 2015 [31]; Machado et al., 2010 [32]; Kühn et al., 2003 [33]; Kanner et al., 2000 [34]; Pisani et al., 1986 [35]), 3 reportes de casos (Hingray et al., 2024 [36]; Mosca et al., 2024 [37]; Ginés et al., 2007 [38]) y 3 series de casos (Abell et al., 2024 [39]; Siwek et al., 2022 [40]; Blumer, 1997 [41]) que evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes antidepresivos en pacientes con epilepsia y trastornos psiquiátricos comórbidos. En total, los estudios revisados analizaron a 376 pacientes, con una distribución de género relativamente equilibrada (57% mujeres y 43% hombres). La edad media de los participantes varió entre los 18 y 74 años.

Los trastornos psiquiátricos evaluados fueron trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno disfórico interictal, mientras que los fármacos estudiados incluyeron sertralina, tianeptina,

escitalopram, agomelatina, citalopram, mirtazapina, reboxetina, paroxetina, fluoxetina, viloxazina, imipramina, amitriptilina, clomipramina, doxepina, venlafaxina, vortioxetina, trazodona, duloxetina, maprotilina, trimipramina y desipramina. La evaluación de la eficacia se realizó mediante escalas validadas como la Escala de Hamilton para la Depresión (HAMD), Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAMA), Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), Escala de Calidad de Vida en Epilepsia (QOLIE-31), Escala de Riesgo Suicida de Plutchik.

EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Hingray et al., 2024 [36]. El uso de escitalopram en el tratamiento de la ansiedad anticipatoria a las convulsiones (AAS) mostró una eficacia significativa en la reducción de los síntomas ansiosos y en la mejora de la calidad de vida de la paciente evaluada. Tras la administración progresiva de escitalopram, comenzando con una dosis de 10 mg y aumentando hasta 20 mg en un período de cuatro meses, se observó una disminución notable de los ataques de pánico, la agorafobia y la ansiedad social. La paciente, que inicialmente presentaba un miedo persistente a sufrir nuevas convulsiones y evitaba situaciones en las que pudiera estar sola o expuesta a los demás, logró superar estos temores con el tratamiento. Además, mostró una mayor capacidad para realizar actividades diarias sin restricciones impuestas por la ansiedad, tales como salir con amigos, hablar en público y estar a solas con su hija. Si bien el estudio no permite distinguir con certeza si la mejoría se debió exclusivamente al uso de escitalopram o si la terapia cognitivo-conductual (TCC) también influyó en los resultados, se destaca que la combinación de ambos tratamientos llevó a una remisión significativa de los síntomas. Estos hallazgos respaldan el uso de escitalopram como una opción terapéutica eficaz en la reducción de la ansiedad anticipatoria en pacientes con epilepsia, contribuyendo a una mejor integración social y funcional.

Mosca et al., 2024 [37]. Evaluó la eficacia de la fluoxetina en una paciente con epilepsia focal resistente a múltiples fármacos, asociada con una variante gain-of-function en el gen KCNT1, trastorno de ansiedad y discapacidad intelectual. Tras la administración de fluoxetina en dosis progresivas hasta alcanzar 60 mg/día, la paciente experimentó beneficios en el estado de ánimo y el comportamiento, con reducción de la agresividad y la ansiedad, lo que permitió avances en su desempeño académico, culminando con la obtención de su diploma de secundaria.

Abell et al., 2024 [39]. El primero es el caso de una paciente de 38 años con epilepsia parcial, trastorno depresivo mayor, ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en tratamiento con sertralina como ISRS. Se menciona que la paciente mostró una buena respuesta a la sertralina, lo que sugiere su eficacia en la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos. Además, menciona que la paciente estaba en tratamiento con trazodona para mejorar la conciliación del sueño, se utilizó como parte de una estrategia de tratamiento combinado con otros psicofármacos y terapias psicológicas. Se indica que la decisión de prescribir trazodona fue tomada después de ajustar la sertralina a la dosis máxima tolerada, lo que sugiere su eficacia como complemento para tratar el insomnio en esta paciente. El segundo es el caso de una paciente de 43 años con epilepsia parcial simple, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y consumo de alcohol, en tratamiento con venlafaxina tras haber experimentado una respuesta insuficiente y efectos adversos intolerables con otros antidepresivos, incluyendo ISRS. Se menciona que la paciente había intentado múltiples tratamientos previos sin éxito y había presentado un intento grave de suicidio antes de iniciar venlafaxina. Posteriormente, mostró una mejoría significativa en su estado de ánimo, lo que sugiere la eficacia de este fármaco en el manejo de la depresión en esta paciente con epilepsia y comorbilidades psiquiátricas. El tercero es el caso de una paciente de 39 años con epilepsia focal, trastorno

depresivo mayor, trastorno por estrés postraumático y consumo de alcohol y cannabis, quien se encontraba en tratamiento con duloxetina, un IRSN. La paciente había sido previamente tratada con un ISRS, pero debido a una respuesta insuficiente y la presencia de efectos adversos intolerables, se decidió cambiar a un IRSN. Si bien el estudio no proporciona detalles específicos sobre la magnitud de la mejoría en los síntomas depresivos y ansiosos, menciona que la duloxetina fue considerada una alternativa más adecuada para la paciente, lo que sugiere su posible eficacia en este contexto.

Siwek et al., 2022 [40]. El primero es un paciente masculino de 74 años con epilepsia focal estructural secundaria a una craneotomía por absceso cerebral en el lóbulo temporal, presentó síntomas depresivos asociados a un trastorno bipolar. Antes del inicio del tratamiento con vortioxetina, se observó un cuadro de bajo estado de ánimo, apatía, anhedonia y ansiedad generalizada. Se inició vortioxetina a 10 mg diarios, aumentando posteriormente a 20 mg, en combinación con lamotrigina y levetiracetam como terapia antiepiléptica. La respuesta al tratamiento fue favorable, con remisión completa de los síntomas depresivos en un período de dos meses. El segundo es una paciente femenina de 28 años con epilepsia focal estructural secundaria a una cirugía por oligoastrocitoma, presentaba síntomas depresivos en el contexto de un trastorno bipolar. Sus síntomas incluían ansiedad generalizada, anhedonia, disfunción cognitiva y bajo estado de ánimo. Se inició vortioxetina a 10 mg diarios, sin necesidad de otros ajustes en su tratamiento antiepiléptico con lamotrigina. La remisión completa de los síntomas depresivos se logró en dos meses. En ambos casos, la vortioxetina demostró ser eficaz en la reducción de los síntomas depresivos, lo que sugiere su utilidad como opción terapéutica en esta población.

Jiang et al., 2024 [30]. Evaluó la eficacia de la agomelatina en comparación con el escitalopram en pacientes con epilepsia y trastornos del sueño y estado de ánimo, se

analizaron 113 pacientes divididos en dos grupos de tratamiento. Los resultados indicaron que ambos fármacos redujeron significativamente los puntajes de la HAMA, HAMD y el PSQI después de 8 semanas de tratamiento ($p < 0.001$). Sin embargo, la reducción del puntaje de HAMA fue significativamente mayor en el grupo tratado con agomelatina (reducción promedio de 4.79 ± 4.98 puntos) en comparación con el grupo tratado con escitalopram (reducción de 1.62 ± 1.89 puntos, $p = 0.001$). De manera similar, la mejoría en la calidad del sueño fue superior en el grupo de agomelatina, con una reducción en el puntaje de PSQI de 5.00 ± 3.06 puntos frente a 2.95 ± 2.34 puntos en el grupo de escitalopram ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas en la reducción del puntaje de HAMD entre ambos grupos (8.62 ± 5.50 vs. 8.07 ± 4.43 puntos, $p = 0.712$), con tasas de respuesta global del 76.92 % en el grupo de agomelatina y del 77.05 % en el grupo de escitalopram ($p = 0.791$).

Orjuela-Rojas et al., 2015 [31]. El estudio comparó la TCC con el uso de ISRS, específicamente sertralina y citalopram, en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Se incluyeron 15 pacientes, de los cuales 8 fueron tratados con ISRS (7 con sertralina a una dosis media de 75 mg/día y 1 con citalopram a 20 mg/día), mientras que 7 recibieron TCC. Los resultados mostraron que ambos enfoques terapéuticos fueron efectivos en la reducción de los síntomas depresivos y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. A las 12 semanas, los pacientes tratados con ISRS experimentaron una reducción promedio en la puntuación del BDI de 11.3 puntos (IC 95%: 3.8 a 18.8; $p < 0.01$), mientras que aquellos que recibieron TCC mostraron una reducción de 9 puntos (IC 95%: 1.1 a 16.8; $p = 0.03$). Además, el 87% de los pacientes en el grupo de ISRS (7 de 8) alcanzaron la remisión de la depresión ($BDI < 14$), en comparación con el 57% en el grupo de TCC (4 de 7), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.282$). Respecto a la calidad de vida, ambos grupos mostraron mejoría en la escala QOLIE-31, con un aumento promedio de

11.26 puntos (IC 95%: -1.27 a 17.5; $p = 0.08$) en el grupo de ISRS y de 17.25 puntos (IC 95%: -1.77 a 36.2; $p = 0.06$) en el grupo de TCC, mostrando un tamaño del efecto moderado a favor de la TCC ($d = 0.56$). En términos de ansiedad y riesgo suicida, ambos tratamientos lograron reducir estos parámetros de manera efectiva. El puntaje promedio de la HADS-A disminuyó de 9.7 a 7.5 puntos en la muestra total ($p = 0.02$), sin diferencias significativas entre los grupos. Los hallazgos sugieren que tanto la TCC como los ISRS pueden ser estrategias terapéuticas eficaces para el manejo de la depresión en pacientes con ELT, siendo necesarios estudios adicionales con un diseño controlado y aleatorizado para establecer diferencias concluyentes entre ambas modalidades de tratamiento.

Machado et al., 2010 [32]. Evaluó la eficacia de la sertralina en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial que padecían trastornos depresivos, analizando la relación entre la concentración de colesterol plasmático y la respuesta al tratamiento. Se realizó un estudio prospectivo abierto durante 24 semanas, con dosis de sertralina entre 50 y 100 mg/día. Los resultados mostraron que la concentración de colesterol tuvo un impacto significativo en la respuesta al tratamiento con sertralina. En los pacientes que respondieron favorablemente, la concentración media de colesterol total fue de 5.2 (± 1.5) mmol/L, mientras que en los no respondedores fue significativamente menor, con un valor medio de 3.2 (± 0.9) mmol/L ($P=0.0000$). Además, se encontró una correlación negativa entre la concentración de colesterol y la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión ($r=-0.33$, $P=0.002$), indicando que menores niveles de colesterol se asociaron con una menor eficacia del tratamiento. Asimismo, el análisis de regresión mostró que los pacientes con niveles bajos de colesterol tenían un riesgo 3.8 veces mayor ($OR=3.8$, 95% $CI=1.5-6.3$, $P=0.011$) de un mal resultado en el tratamiento antidepresivo. Estos hallazgos sugieren que la concentración basal de colesterol puede ser un predictor de la respuesta clínica a la sertralina en pacientes con epilepsia y trastornos depresivos.

Kühn et al., 2003 [33]. Se analizó la eficacia del citalopram (33 pacientes), la reboxetina (15 pacientes) y la mirtazapina (27 pacientes) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y depresión mayor a lo largo de un periodo de hasta 30 semanas. Se midió la sintomatología depresiva mediante la HAMD al inicio, a las 4 semanas y entre las 20 y 30 semanas. Se observó una reducción significativa en los síntomas depresivos en los tres grupos de tratamiento: mirtazapina (reducción del 38.5% en la HAMD a la semana 4 y 40.7% al final del estudio), citalopram (33.6% y 38.0%) y reboxetina (41.7% y 43.7%). En términos de eficacia comparativa, la reboxetina mostró una tendencia a ser más efectiva que el citalopram en la reducción de síntomas depresivos a la semana 4 ($p=0.11$), aunque esta diferencia no se mantuvo al final del estudio ($p=0.25$). Las tasas de respuesta al tratamiento (definidas como una reducción $\geq 50\%$ en la HAMD) fueron similares entre los grupos: 44.4% (mirtazapina), 30.3% (citalopram) y 53.3% (reboxetina) a la semana 4, y 51.9%, 36.4% y 53.3%, respectivamente, al final del estudio. Las tasas de remisión ($HAMD \leq 10$) fueron 14.8% (mirtazapina), 21.2% (citalopram) y 20.0% (reboxetina) al final del estudio, sin diferencias significativas entre los grupos.

Kanner et al., 2000 [34]. Se incluyeron 28 pacientes con trastorno depresivo iatrogénico, atribuido al uso de vigabatrina ($n = 14$), primidona ($n = 12$), fenobarbital ($n = 1$) y topiramato ($n = 1$), se evaluó la eficacia de la sertralina en el alivio de los síntomas psiquiátricos. La distribución diagnóstica mostró que la mayoría de los pacientes con depresión iatrogénica presentaban el subtipo DLDE-I (irritabilidad y baja tolerancia a la frustración, 61%), mientras que un 25% presentó DLDE-A (anhedonia), solo tres pacientes (11%) fueron diagnosticados con TDM y 1 paciente (4%) presentaba diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo (TOC). De estos, 13 pacientes (46.4%) experimentaron una resolución completa de los síntomas depresivos, con una respuesta similar entre aquellos cuya depresión fue inducida por

vigabatrina o primidona ($\chi^2 = 0.6$, $p = 0.5$). En 25 de los 28 pacientes, la sertralina permitió el control de los síntomas sin necesidad de suspender el fármaco antiepiléptico responsable.

Blumer, 1997 [41]. Encontró que el uso de antidepresivos, específicamente la combinación de un ATC y un ISRS, es altamente eficaz en el tratamiento de los trastornos afectivos interictales en pacientes con epilepsia. Se evaluaron 19 pacientes en el Epi-Care Center durante un período de 20 meses, quienes previamente no habían respondido al tratamiento con antidepresivos convencionales. Los resultados mostraron que 14 de los 19 pacientes (73.68%) lograron una respuesta completa, mientras que 2 pacientes (10.52%) experimentaron una mejoría parcial y 3 (15.78%) no respondieron al tratamiento. El estudio resalta que el tratamiento con antidepresivos a dosis moderadas resultó efectivo en la mayoría de los casos. Además, la combinación de TCA con ISRS, como fluoxetina o paroxetina, demostró ser particularmente beneficiosa en casos refractarios.

SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Moon et al., 2014 [29]. Evaluó la seguridad del uso de tianeptina en pacientes con epilepsia focal en comorbilidad con trastorno del estado de ánimo y/o trastorno de ansiedad, con el objetivo de determinar su impacto en la frecuencia de crisis epilépticas. Los resultados mostraron que, en el 94.2% de los pacientes, la frecuencia de crisis se mantuvo sin cambios tras la administración del fármaco, mientras que en un 2.9% se observó un aumento en las crisis y en un 2.9% se evidenció una disminución. Los hallazgos sugieren que la tianeptina puede ser considerada una alternativa segura para el tratamiento de la depresión y/o ansiedad en pacientes con epilepsia, ya que no parece incrementar significativamente el riesgo de crisis epilépticas.

Mosca et al., 2024 [37]. Evaluó la seguridad de la fluoxetina en una paciente con epilepsia focal resistente a múltiples fármacos, asociada con una variante gain-of-function en el

gen KCNT1, trastorno de ansiedad y discapacidad intelectual. La fluoxetina fue administrada de manera escalonada hasta alcanzar una dosis de 60 mg/día, con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico (412.6 ng/mL). No se documentaron efectos secundarios ni complicaciones asociadas al tratamiento. Se observó una remisión completa de las crisis epilépticas, con solo episodios esporádicos durante un cuadro de infección por SARS-CoV-2. A nivel electroencefalográfico, el tratamiento con fluoxetina se asoció con una mejor organización de la actividad de fondo y la desaparición de anomalías epileptiformes, evidenciando una mejora significativa en la actividad neuronal. Estos hallazgos sugieren que la fluoxetina es una opción segura y bien tolerada, además que podría representar una alternativa terapéutica en epilepsias relacionadas con mutaciones en KCNT1, aunque se requieren estudios adicionales para validar su uso en poblaciones más amplias.

Abell et al., 2024 [39]. El primero no reporta efectos adversos específicos asociados al uso de sertralina y trazodona en esta paciente, ni menciona un incremento en la frecuencia de crisis epilépticas, lo que sugiere una adecuada tolerabilidad en el contexto de epilepsia. El segundo destaca que la paciente presentó intolerancia a otros antidepresivos, lo que motivó el cambio a venlafaxina, la cual resultó ser más tolerable en su caso. No se reportaron efectos adversos específicos ni un incremento en la frecuencia de crisis epilépticas, lo que sugiere que venlafaxina podría ser una opción segura para algunos pacientes con epilepsia y depresión. El tercero no reporta efectos adversos específicos relacionados con el uso de duloxetina en esta paciente ni un aumento en la frecuencia de crisis epilépticas, lo que sugiere una adecuada tolerabilidad en su caso. Sin embargo, el estudio no ofrece datos cuantitativos ni un análisis más amplio sobre la seguridad de la sertralina, trazodona, venlafaxina y duloxetina en pacientes con epilepsia, por lo que la evidencia sigue siendo limitada en este aspecto.

Siwek et al., 2022 [40]. El primero es un paciente masculino de 74 años con epilepsia focal estructural secundaria a una craneotomía por absceso cerebral en el lóbulo temporal recibió vortioxetina a una dosis inicial de 10 mg, aumentada posteriormente a 20 mg. Durante los 38 meses de observación, el tratamiento fue bien tolerado, sin la aparición de efectos adversos significativos ni exacerbación de las crisis epilépticas. El segundo es una paciente femenina de 28 años con epilepsia focal estructural secundaria a cirugía por oligoastrocitoma recibió vortioxetina a 10 mg diarios. La tolerabilidad del tratamiento fue adecuada y no se reportaron efectos adversos ni crisis epilépticas durante los seis meses de seguimiento. En ambos casos, la vortioxetina mostró un perfil de seguridad favorable, sin complicaciones neurológicas ni psiquiátricas asociadas, lo que respalda su uso en pacientes con epilepsia y síntomas depresivos.

Jiang et al., 2024 [30]. Comparó la incidencia de efectos adversos entre los grupos de tratamiento con agomelatina y escitalopram en pacientes con epilepsia y trastornos del sueño y estado de ánimo. Los resultados mostraron que la frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, con una incidencia del 13.46 % en el grupo de agomelatina y del 14.75 % en el grupo de escitalopram, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 0.829$). Los efectos adversos reportados con agomelatina incluyeron mareo y cefalea en el 5.77 % de los casos, náuseas y vómitos en el 3.85 %, somnolencia en el 1.92 % y disminución de la fuerza física en el 1.92 %. En el grupo de escitalopram, los efectos adversos más comunes fueron mareo y cefalea en el 6.56 %, náuseas y vómitos en el 4.92 %, pérdida de apetito en el 1.64 % y somnolencia en el 1.64 %. Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada y se presentaron principalmente en las dos primeras semanas de tratamiento, resolviéndose sin necesidad de interrupción del fármaco. No se observaron alteraciones significativas en pruebas de laboratorio, incluyendo función hepática, renal y electrolitos. Además, ninguno de los tratamientos se asoció con un aumento en la frecuencia de crisis

epilépticas ni con eventos adversos graves. Estos hallazgos sugieren que tanto la agomelatina como el escitalopram presentan un perfil de seguridad favorable y son bien tolerados en pacientes con epilepsia, con una incidencia baja de efectos adversos transitorios y sin impacto negativo en la actividad epiléptica.

Orjuela-Rojas et al., 2015 [31]. La seguridad del uso de los ISRS en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y trastorno depresivo mayor. Se encontró que ambos fármacos fueron bien tolerados por los participantes, sin reportes de eventos adversos significativos que requirieran la suspensión del tratamiento. La dosis media de sertralina utilizada fue de 75 mg/día (rango: 50-100 mg/día), mientras que un paciente recibió citalopram a una dosis de 20 mg/día. No se documentaron efectos secundarios graves atribuibles al uso de los ISRS. En cuanto a la frecuencia de crisis epilépticas, se observó una reducción general de 15.4% en el grupo de TCC y de 40% en el grupo de ISRS, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.48$). En cuanto a la ansiedad, se observó un leve incremento transitorio en los niveles de ansiedad en el grupo tratado con ISRS durante las primeras seis semanas, con un aumento en la puntuación de HADS-A de 8.3 a 9.2 puntos ($p = 0.80$), el cual se resolvió espontáneamente a las 12 semanas, reduciéndose a 6.3 puntos ($p = 0.24$). Asimismo, el riesgo suicida medido con la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) pasó de 0.6 a 0.5 en el grupo de ISRS, indicando una tendencia a la reducción del riesgo. En general, los resultados sugieren que sertralina y citalopram son opciones terapéuticas seguras para el tratamiento de la depresión en pacientes con ELT, con buena tolerabilidad y sin un impacto negativo en el control de las crisis epilépticas.

Ginés et al., 2007 [38]. Evidencia una posible reacción adversa grave asociada al uso de venlafaxina en combinación con carbamazepina y lamotrigina. Se documentó que, tras la introducción de venlafaxina al régimen terapéutico de una paciente con epilepsia farmacorresistente y depresión secundaria, los niveles de sodio disminuyeron de un promedio

de 142.5 mEq/l a 133.6 mEq/l, alcanzando un mínimo de 124.8 mEq/l. Este descenso del 6.2% en la concentración sérica de sodio se asoció con un episodio sincopal, atribuido a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Los autores sugieren que la venlafaxina, al igual que otros IRSN, puede potenciar el riesgo de hiponatremia cuando se combina con ciertos anticonvulsivos, particularmente carbamazepina y lamotrigina. Debido a estos hallazgos, se recomienda un monitoreo estricto de los niveles de sodio en pacientes que reciben tratamiento combinado con estos fármacos, especialmente en aquellos con epilepsia refractaria, con el fin de prevenir complicaciones graves como síncope, convulsiones adicionales y, en casos extremos, muerte súbita en epilepsia (SUDEP).

Kühn et al., 2003 [33]. Evaluó la seguridad del uso de citalopram, reboxetina y mirtazapina en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y depresión mayor, sin encontrar eventos adversos graves ni interacciones medicamentosas significativas con los anticonvulsivos utilizados. No se observó un aumento en la frecuencia ni en la gravedad de las crisis epilépticas durante el tratamiento con ninguno de los antidepresivos evaluados. Las tasas de abandono debido a efectos adversos fueron más altas en el grupo de mirtazapina, con un 74.1% de pacientes que discontinuaron el tratamiento antes de las 30 semanas, en comparación con el 48.5% en el grupo de citalopram y el 40.0% en el de reboxetina ($p < 0.05$). Los principales efectos adversos reportados fueron sedación y aumento de peso en el grupo de mirtazapina (7 casos), mientras que en el grupo de citalopram se documentaron efectos como disfunción sexual (2 casos), insomnio con náuseas (1 caso) y diarrea (1 caso). En el grupo de reboxetina, se reportaron casos de disuria (1 caso) y agitación (2 casos). En cuanto a la interacción con la medicación anticonvulsiva, no se evidenciaron cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de los anticonvulsivos utilizados, incluyendo lamotrigina, carbamazepina y ácido valproico, entre otros. Además, se observó una tendencia a la reducción del número de anticonvulsivos utilizados al final del estudio ($p = 0.09$).

Kanner et al., 2000 [34]. En cuanto a la seguridad del uso de sertralina en pacientes con trastorno depresivo iatrogénico, se observó que 10 de los 28 pacientes (36%) suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos. La sertralina fue generalmente bien tolerada en el 64% restante. No se reportaron diferencias significativas en la tolerabilidad de la sertralina según el fármaco antiepiléptico desencadenante del cuadro depresivo (vigabatrina, primidona, fenobarbital o topiramato). En términos de eventos adversos, no se identificaron crisis epilépticas nuevas ni exacerbaciones significativas de la epilepsia atribuibles a la sertralina dentro de este grupo. Sin embargo, la presencia de efectos adversos en más de un tercio de los pacientes sugiere la necesidad de un monitoreo cercano al inicio del tratamiento, especialmente en pacientes con epilepsia refractaria que requieren el uso concomitante de múltiples fármacos antiepilépticos.

Blumer, 1997 [41]. Evaluó la seguridad del uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia, destacando que el tratamiento con ATC a dosis moderadas (100-150 mg/día) y su combinación con ISRS no incrementó significativamente el riesgo de convulsiones en la mayoría de los casos. De los 19 pacientes tratados con la terapia combinada, solo en un caso se observó un posible aumento en la frecuencia de convulsiones cuando la dosis de Clomipramina se incrementó a 200 mg/día. Sin embargo, los autores recomiendan mantener la dosis de TCA por debajo de este umbral para minimizar cualquier posible efecto adverso. En general, el tratamiento fue bien tolerado y no se reportaron efectos adversos graves relacionados con toxicidad por antidepresivos. Además, el estudio señala que la combinación de TCA con ISRS no resultó en niveles plasmáticos peligrosos de los antidepresivos, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable.

Pisani et al., 1986 [35]. Evaluó la seguridad del uso de viloxazina en pacientes epilépticos con síntomas depresivos y encontró que su administración puede inducir efectos adversos significativos, particularmente en combinación con carbamazepina. En seis pacientes que completaron el tratamiento con viloxazina (300 mg/día durante tres semanas), tres desarrollaron síntomas leves de intoxicación por carbamazepina, como mareo, somnolencia y fatiga, los cuales desaparecieron tras la suspensión del fármaco. En un séptimo paciente, la viloxazina tuvo que ser discontinuada a las dos semanas debido a un aumento extremo en los niveles plasmáticos de carbamazepina (197%) y de su metabolito activo, carbamazepina-10,11-epóxido (137%), lo que resultó en efectos adversos graves como marcada somnolencia, confusión, ataxia y mareo severo. Ningún paciente experimentó un aumento en la frecuencia de crisis epilépticas, y en dos casos se observó una reducción en el número de crisis durante el tratamiento. Estos hallazgos indican que, aunque la viloxazina parece tener un perfil de seguridad favorable en términos de epileptogenicidad, su uso en combinación con carbamazepina debe ser monitoreado cuidadosamente debido al riesgo de toxicidad relacionada con la elevación de los niveles plasmáticos del anticonvulsivante.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sistemática sugieren que el uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia focal y comorbilidad psiquiátrica es una opción terapéutica segura y efectiva en la mayoría de los casos. Se identificó que los ISRS, la agomelatina y la vortioxetina tienen un perfil favorable en cuanto a eficacia y seguridad, sin un aumento significativo en la frecuencia de crisis epilépticas.

Los estudios revisados demostraron que los ISRS, como sertralina, escitalopram, fluoxetina y citalopram, mejoran significativamente los síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con epilepsia focal sin aumentar la actividad convulsiva. En particular, la sertralina y el escitalopram mostraron efectos positivos en la calidad de vida y en la reducción del riesgo suicida. Además, se evidenció que la agomelatina tiene un efecto beneficioso en la regulación del sueño y la ansiedad, superando en algunos aspectos a los ISRS en este contexto. Por otro lado, la vortioxetina demostró eficacia en la mejora de síntomas depresivos y cognitivos en pacientes con epilepsia focal, sin afectar el control de las crisis epilépticas. La combinación de terapias farmacológicas y psicoterapia también se asoció con mejores resultados clínicos, lo que subraya la importancia de un abordaje integral en estos pacientes.

Los hallazgos de nuestra revisión concuerdan en gran medida con la revisión sistemática de Maguire et al., 2021 [25] publicada en la Cochrane Database of Systematic Reviews (CD010682). En dicha revisión, se concluyó que los ISRS, como sertralina y citalopram, son eficaces en la reducción de los síntomas depresivos sin aumentar la frecuencia de crisis epilépticas. Sin embargo, los autores destacaron la falta de evidencia robusta para

determinar la superioridad de un antidepresivo sobre otro y la necesidad de estudios con mayor rigor metodológico.

Nuestra revisión también coincide con la revisión de Cochrane en que los tricíclicos tienen un riesgo mayor de inducir crisis epilépticas, aunque podrían ser efectivos en ciertos casos. Además, se observó que la venlafaxina podría representar un riesgo mayor en términos de eventos adversos como hiponatremia y prolongación del intervalo QT, lo que es consistente con los hallazgos de Maguire et al. [25]. No obstante, nuestra revisión destaca algunas diferencias clave. Mientras que la revisión de Cochrane no pudo establecer evidencia concluyente sobre la mejora de la calidad de vida con el uso de antidepresivos, nuestros hallazgos sugieren que la combinación de farmacoterapia con psicoterapia podría potenciar los beneficios en los pacientes con epilepsia focal. Además, incluimos evidencia emergente sobre el papel de la agomelatina y la vortioxetina, que no fueron ampliamente discutidas en la revisión de Cochrane.

En cuanto a la seguridad, los estudios analizados sugieren que la mayoría de los antidepresivos no aumentan el riesgo de crisis epilépticas cuando se administran dentro de los rangos terapéuticos recomendados. Sin embargo, se documentaron algunos efectos adversos relevantes. La venlafaxina se asoció con hiponatremia y prolongación del intervalo QT, lo que requiere un monitoreo riguroso en pacientes con epilepsia. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) se observaron con un riesgo aumentado de crisis epilépticas con dosis elevadas, por lo que su uso debe limitarse a casos específicos y bajo estrecha vigilancia. Por otro lado, la tianeptina mostró un perfil seguro sin cambios significativos en la frecuencia de crisis epilépticas. Además, se encontró que niveles bajos de colesterol plasmático podrían estar relacionados con una menor respuesta a la sertralina y un mayor riesgo de suicidio en pacientes con epilepsia y

depresión. Este hallazgo sugiere la importancia de considerar biomarcadores metabólicos en la selección del tratamiento.

Entre las fortalezas de esta revisión, se destaca la inclusión de diversos diseños de estudio (ensayos clínicos abiertos, estudios observacionales, series y reportes de casos), lo que permite obtener una visión amplia sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos en pacientes con epilepsia focal. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios incluidos y la falta de análisis cuantitativo limitan la generalización de los resultados. Además, la baja calidad metodológica de algunos estudios y la falta de ensayos clínicos controlados con muestras amplias representan una limitación importante.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la agomelatina y la vortioxetina son opciones terapéuticas seguras y eficaces para el tratamiento de la depresión y la ansiedad en pacientes con epilepsia focal. Se ha evidenciado que estos antidepresivos no incrementan la frecuencia de crisis epilépticas cuando se administran en dosis terapéuticas, lo que respalda su uso en esta población vulnerable.

La seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos en pacientes con epilepsia focal han sido bien documentadas en esta revisión. Sin embargo, se identificaron algunas excepciones, como la venlafaxina, que puede asociarse con hiponatremia y prolongación del intervalo QT, y los antidepresivos tricíclicos, cuyo uso en dosis elevadas representa un mayor riesgo de inducir crisis epilépticas. Estas observaciones subrayan la necesidad de una monitorización cuidadosa en la selección del tratamiento antidepresivo en esta población.

La combinación de tratamiento farmacológico con psicoterapia se ha asociado con mejores resultados clínicos en pacientes con epilepsia focal y comorbilidad psiquiátrica. La integración de estas estrategias terapéuticas podría optimizar el control de los síntomas depresivos y ansiosos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el impacto negativo de la epilepsia en su bienestar emocional y funcional.

A pesar de los hallazgos positivos, esta revisión destaca la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados y de mayor calidad metodológica para confirmar la eficacia y seguridad de los antidepresivos en esta población. La falta de estudios con muestras amplias y

metodologías rigurosas representa una limitación en la formulación de guías clínicas más precisas sobre el manejo de la depresión y la ansiedad en pacientes con epilepsia focal.

Esta revisión proporciona evidencia relevante para la práctica clínica, facilitando la toma de decisiones en la selección de antidepresivos más seguros y eficaces en pacientes con epilepsia focal y comorbilidades psiquiátricas. La implementación de estrategias de tratamiento basadas en la combinación de farmacoterapia y psicoterapia, junto con un monitoreo cuidadoso de los efectos adversos, puede contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:512.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522.
4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58:531.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:389.
6. Sadler RM. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol* 2006; 97:27.
7. Tracy JL, Lippincott C, Mahmood T, et al. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2007; 48:2327.
8. Tudesco Ide S, Vaz LJ, Mantoan MA, et al. Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2010; 18:223.
9. Reyes A, Kaestner E, Ferguson L, et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy utilizing data- and clinically driven approaches: Moving toward a new taxonomy. *Epilepsia* 2020; 61:1211.
10. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, et al. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies - A case-control study. *Epilepsia* 2021; 62:1158.

11. St Germaine-Smith C, Llu M, Quan H, et al. Development of an epilepsy-specific risk adjustment comorbidity index. *Epilepsia* 2011; 52:2161.
12. Layne Moore J, Elliott JO, Lu B, et al. Serious psychological distress among persons with epilepsy based on the 2005 California Health Interview Survey. *Epilepsia* 2009; 50:1077.
13. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia* 2009; 50:1051.
14. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48:2336.
15. Kim M, Kim YS, Kim DH, et al. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2018; 84:56.
16. Goel P, Singh G, Bansal V, et al. Psychiatric comorbidities among people with epilepsy: A population-based assessment in disadvantaged communities. *Epilepsy Behav* 2022; 137:108965.
17. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 80:590.
18. Rai D, Kerr MP, McManus S, et al. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53:1095.
19. Reisinger EL, Dilorio C. Individual, seizure-related, and psychosocial predictors of depressive symptoms among people with epilepsy over six months. *Epilepsy Behav* 2009; 15:196.
20. Yang Y, Yang M, Shi Q, et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020; 106:107030.
21. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012; 78:396.
22. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72:184.

23. Sirven JI. Management of Epilepsy Comorbidities. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22:191.
24. Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure* 2017; 44:184.
25. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4:CD010682.
26. Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2022; 63:316.
27. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008; 13 Suppl 1:S1.
28. Li D, Song Y, Zhang S, et al. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2023; 138:109056.
29. Moon J, Jung KH, Shin JW, Lim JA, Byun JI, Lee ST, et al. Safety of tianeptine use in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014; 34:116-9.
30. Jiang J, Wu YJ, Yan CH, Jin Y, Yang TT, Han T, et al. Efficacy and safety of agomelatine in epilepsy patients with sleep and mood disorders: An observational, retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior* 2024; 152:109641.
31. Orjuela-Rojas JM, Martínez-Juárez IE, Ruiz-Chow A, Crail-Melendez D. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: A pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy & Behavior* 2015; 51:176-81.
32. Machado RA, Espinosa AG, Montoto AP. Cholesterol concentrations and clinical response to sertraline in patients with epilepsy: Preliminary results. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19(3):509-12.
33. Kühn KU, Quednow BB, 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 & Behavior* 2003; 4(6):674-9.

34. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy & Behavior* 2000; 1(2):100-5.
35. Pisani F, Fazio A, Oteri G, Perucca E, Russo M, Trio R, et al. Carbamazepine-viloxazine interaction in patients with epilepsy. *Journal Of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 1986; 49(10):1142-5.
36. Hingray C, Javelot H, Lach F, Tarrada A. Anticipatory anxiety of seizures: What is the best treatment? *Epilepsy & Behavior Reports* 2024; 27:100673.
37. Mosca I, Freri E, Ambrosino P, Belperio G, Granata T, Canafoglia L, et al. Case report: Marked electroclinical improvement by fluoxetine treatment in a patient with KCNT1-related drug-resistant focal epilepsy. *Frontiers In Cellular Neuroscience* 2024; 18.
38. Ginés MAR, García SG, Ginés JAR, Kiong T, Rodríguez EF. Hiponatremia sintomática secundaria a tratamiento conjunto anticomitial y antidepresivo: ¿riesgo de muerte súbita en epilepsia? *Anales de Medicina Interna* 2007; 24(7).
39. Abell K, Sit DK, Wisner KL. Depression in Persons With Epilepsy. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* 2024; 44(3):272-7.
40. Siwek M, Gorostowicz A, Bosak M, Dudek D. Case Report: Vortioxetine in the Treatment of Depressive Symptoms in Patients With Epilepsy—Case Series. *Frontiers In Pharmacology* 2022; 13.
41. Blumer D. Antidepressant and Double Antidepressant Treatment for the Affective Disorder of Epilepsy. *The Journal Of Clinical Psychiatry* 1997; 58(1):3-11.

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama PRISMA de selección de estudios.

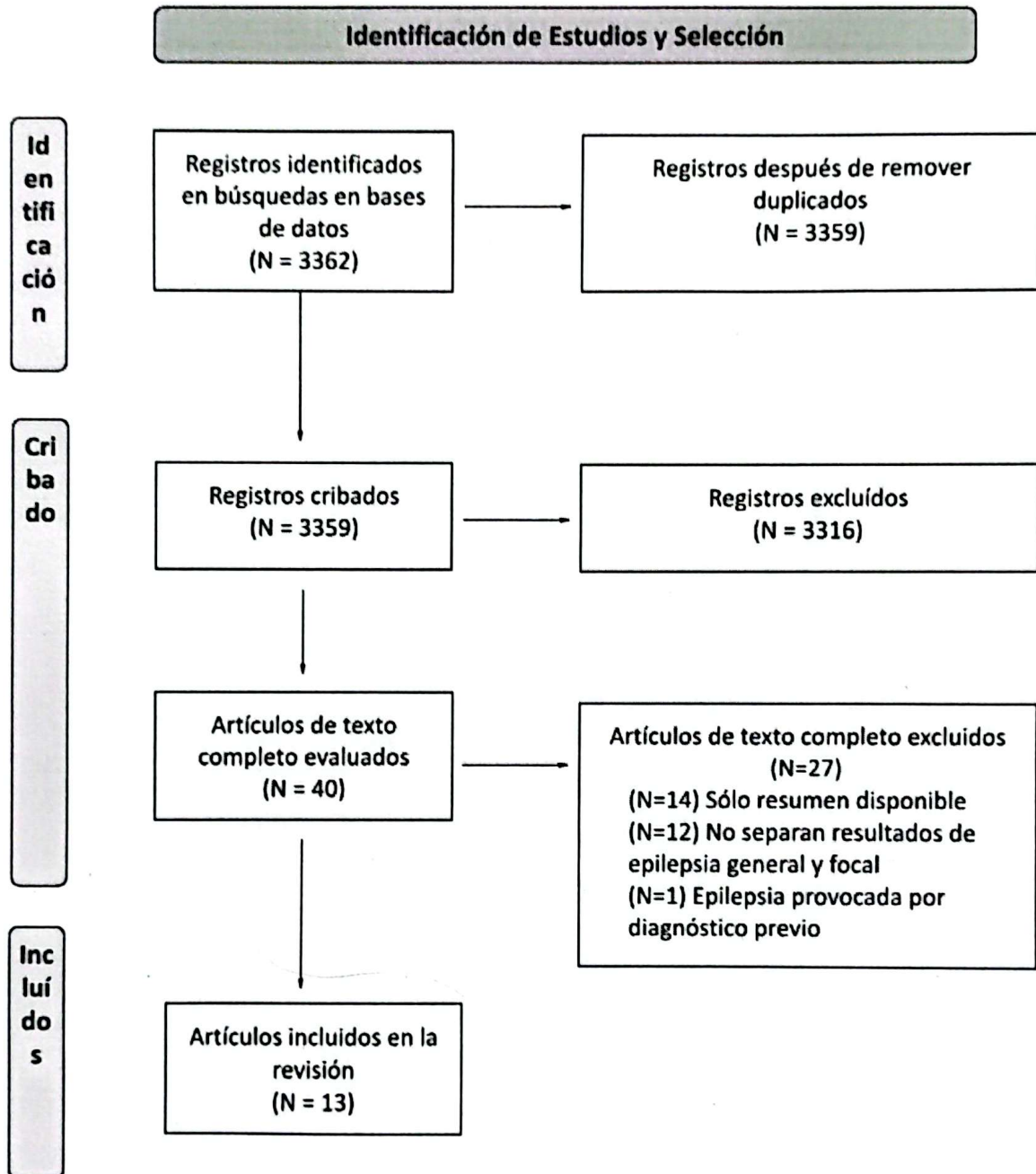


Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los estudios observacionales y ensayos abiertos incluido

Estudio; Año	Objetivo	Género (F:M)	Edad; media M(DE)	Antidepresivo (N)	Trastorno psiquiátrico	Medida de resultado principal	Resultados / Observaciones
Jiang et al.; 2024	Evaluar la eficacia y seguridad de la agomelatina en el tratamiento de los trastornos del sueño y del estado de ánimo en pacientes con epilepsia.	113 (53:60)	Agomelatina 31.5 (RIQ 21.25-40.00)	Agomelatina (52) Escitalopram (61)	Depresión Ansiedad Trastornos del sueño	HAMD HAMA PSQI	<i>Eficacia:</i> Ambos mostraron reducción significativa en HAMA, HAMD, PSQI. Agomelatina mostró una mayor reducción de síntomas de ansiedad y mejoría en la calidad del sueño ($p < 0.001$). No hubo diferencia significativa en la reducción de síntomas depresivos entre grupos (76.92% vs. 77.05% respectivamente). <i>Seguridad:</i> No se observaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos. Efectos adversos leves sin diferencias entre ambos grupos: Agomelatina: 13.46% de los pacientes (mareo, dolor de cabeza, náuseas, somnolencia, fatiga) y Escitalopram: 14.75% de los pacientes (mareo, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de apetito, somnolencia).
Orjuela-Rojas; 2015	Comparar la efectividad de la TCC frente a los ISRS en el tratamiento del TDM en pacientes con ELT.	15 (11:4)	38.6 (10.61)	TCC (7). ISRS (8) (Sertralina 7; Citalopram 1)	TDM TAG	BDI HADS-A; HADS-D QOLIE-31 MINI Frecuencia de crisis epilépticas por registro mensual	<i>Eficacia:</i> Sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la reducción de síntomas depresivos ($p = 0.40$), BDI: TCC $p = 0.03$; ISRS $p < 0.01$). HADS-A: Reducción significativa en ambos grupos ($p = 0.02$). MINI: Riesgo suicida disminuyó de leve a "sin riesgo" en ambos grupos. <i>Seguridad:</i> Frecuencia de crisis epilépticas: Reducción TCC 15.4%; ISRS 40%. Sin diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.48$).

Moon et al.; 2014	Evaluar la influencia de la tianeptina en la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia	74 (42:32)	41.9 +/- 14.5	Tianeptina (69)	Trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad y ambos.	Registros de pacientes	Seguridad: La tianeptina puede ser utilizada de manera segura en pacientes con epilepsia y depresión sin aumentar la frecuencia de crisis. La frecuencia de crisis epilépticas no cambió en 65 pacientes (94.2%), disminuyó en 2 pacientes (2.9%) y aumentó en 2 pacientes (2.9%). Eficacia: Pacientes con colesterol bajo tuvieron peor respuesta al tratamiento ($p < 0.001$). Se encontró una correlación negativa entre la puntuación en la Escala de Hamilton y la concentración de colesterol ($r = -0.33$, $P = 0.002$). Pacientes con colesterol bajo tenían 3.8 veces más probabilidad de mala respuesta al tratamiento ($OR = 3.8$, $IC\ 95\% = 1.5-6.3$, $P = 0.011$).
Machado et al.; 2010	Determinar si la concentración plasmática de colesterol puede predecir la respuesta al tratamiento con sertralina en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial y trastorno depresivo.	42 (29:13)	38.5 ± 13.5	Sertralina (42)	TDM: 24 Trastorno Bipolar Tipo II: 18	HAMD Escala de Riesgo Suicida de Plutchik. Análisis de sangre para concentraciones de colesterol	Seguridad: Pacientes con colesterol bajo tenían mayor riesgo de suicidio, 16 pacientes con colesterol bajo (38.1%) obtuvieron >7 puntos en la Escala de Riesgo Suicida de Plutchik. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con colesterol bajo tenían mayor riesgo de intentos suicidas ($P = 0.008$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno Bipolar II en cuanto a colesterol y riesgo suicida.

Kühn et al., 2003	Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento antidepressivo con citalopram, mirtazapina y reboxetina en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y depresión mayor.	75 (45:30)	40.1 (10.4)	Citalopram (33) Mirtazapina (27) Reboxetina (15)	Depresión mayor (DM)	HAMD Niveles plasmáticos de anticonvulsivos EEG de larga duración y diario de crisis	Eficacia: Reducción significativa en los síntomas depresivos en los tres grupos de tratamiento. Reducción media en HAMD fue: (Semana 4: Mirtazapina: 38.5%, Citalopram: 33.6%, Reboxetina: 41.7%) (Semana 20-30: Mirtazapina: 40.7%, Citalopram: 38.0%, Reboxetina: 43.7%) No hubo diferencias significativas en tasa de respuesta entre los tres antidepressivos. 2 Seguridad: No se reportaron eventos adversos graves, aumento en la frecuencia o gravedad de las crisis epilépticas, ni interacciones farmacológicas significativas con anticonvulsivos. Tasa de abandono (dropout) por efectos adversos: Mirtazapina: 74.1%, Citalopram: 48.5%, Reboxetina: 40.0%. El abandono fue significativamente mayor con mirtazapina, debido a sedación y aumento de peso.
Kanner et al.; Estados Unidos; 2000	Evaluar la seguridad del uso de sertralina (SRT) en pacientes con epilepsia, y depresión o trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).	28 (17:11)	NR	Sertralina (28)	TDM (3). Distimia (anhedonia) (7). Distimia (Irritabilidad) (17) TOC (1).	Diario de crisis	Eficacia: 13 de los 28 pacientes (46%) lograron una remisión completa de sus síntomas psiquiátricos. Los pacientes con depresión iatrogénica presentaban con mayor frecuencia el subtipo DLDE-I (irritabilidad y baja tolerancia a la frustración) que el DLDE-A (anhedonia): 61% tenían DLDE-I. Solo 25% tenían DLDE-A. Seguridad: 10 de los 28 pacientes (36%) suspendieron sertralina por efectos adversos

Pisani et al.; Italia; 1986	Evaluar la interacción farmacocinética entre viloxazina y carbamazepina en pacientes con epilepsia y depresión.	7 (3:4)	34.7 (9.88)	Viloxazina (7)	Depresión	Niveles plasmáticos de carbamazepina (CBZ) y carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) medidos por HPLC (High-Performance Liquid Chromatography)	Seguridad: Aumento del 55% en los niveles de CBZ tras viloxazina. Aumento del 16% en CBZ-E. 3 pacientes con síntomas de intoxicación por CBZ (mareo, fatiga, somnolencia). 1 paciente con aumento extremo de CBZ (197%) y CBZ-E (137%) requirió suspensión temprana del tratamiento. No se reportó aumento en la frecuencia de crisis epilépticas; 2 pacientes tuvieron reducción de crisis.
-----------------------------	---	---------	-------------	----------------	-----------	--	--

Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas de los reportes y series de casos incluidos.

Estudio; País; Año	Diseño del estudio	Edad / Género	Antidepresivo	Trastorno psiquiátrico	Resultados / Observaciones		
Hingray et al.; 2024	Reporte de caso	35 / Femenino	Escitalopram	Ansiedad anticipatoria de las convulsiones. Fobia social epiléptica. Fobia a las convulsiones. Trastorno de pánico con agorafobia.	Eficacia: Mejoría en los síntomas de ansiedad, desaparición de los ataques de pánico y la agorafobia, disminución del miedo constante a sufrir una crisis epiléptica, reducción de conductas evitativas, menos miedo a hablar en público o ser juzgada por otros. Dejó de programar siestas innecesarias por miedo a la privación de sueño y mayor participación en actividades sociales, saliendo con amigos por la noche. Eficacia: Reducción de ansiedad y agresividad, mejorando su comportamiento general. Mejor estado de ánimo y estabilidad emocional junto con logros académicos.		
Mosca et al.; 2024	Reporte de caso	18 / Femenino	Fluoxetina	Trastorno de ansiedad. Discapacidad intelectual severa.	Seguridad: Desaparición de crisis epilépticas, con mejoría significativa en el EEG. Bien tolerada a dosis de hasta 60 mg/día (1.2 mg/kg). Sin efectos adversos significativos. Observaciones: Se identificó una nueva mutación de novo (p.S937G) en KCNT1. Estudios in vitro en células CHO demostraron que fluoxetina bloquea eficazmente el canal mutado, reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal. Fluoxetina se toleró mejor y tuvo mayor impacto en el control de crisis.		
Abell et al.; 2024	Serie de casos	38 / Femenino	Sertralina, trazodona.	TDM, Ansiedad, TDAH	Eficacia: Buena respuesta a la sertralina y al metilfenidato (atención y concentración). Seguridad: No se aumentó la frecuencia de las convulsiones.		

		43 / Femenino	Venlafaxina.	TDM, Ansiedad Generalizada (GAD), Trastorno por Estrés Posttraumático (PTSD), Uso de alcohol	Eficacia: Múltiples ensayos con diferentes antidepresivos previos. Cambio a Venlafaxina con buena respuesta y reducción de síntomas depresivos.
		39 / Femenino	Duloxetine.	TDM, Trastorno por Estrés Posttraumático (PTSD), Uso de alcohol y cannabis	Seguridad: Buena respuesta sin aumento de crisis.
Siwek et al.; 2022	Serie de casos	74 / Masculino	Vortioxetina 10 mg (aumentado a 20 mg)	Trastorno afectivo bipolar	Eficacia: Remisión de síntomas depresivos en 2 meses.
		28 / Femenino	Vortioxetina 10 mg	Trastorno afectivo bipolar	Seguridad: No presentó crisis epilépticas durante el tratamiento. Buena tolerabilidad.
Ruiz et al.; 2007	Reporte de caso	37 / Femenino	Venlafaxina (150 mg)	TDM	Seguridad: Presentó una disminución del sodio sérico tras la introducción de Venlafaxina, pasando de valores normales (~142.5 mEq/L) a un mínimo de 124.8 mEq/L. Estuvo asociado a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Sufrió un síncope acompañado de hipertensión axial y apendicular, sin relajación esfinteriana, lo que llevó a una caída con traumatismo craneoencefálico. Se observó prolongación del intervalo QT (0.44 s, con QT corregido de 0.46 s), lo cual es un hallazgo preocupante en pacientes con epilepsia debido al riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco y SUDEP.
Blumer; 1997	Serie de casos	18 / Masculino	Amitriptilina 150 mg + Fluoxetina 20 mg	Trastorno disfórico interictal severo con ansiedad, insomnio y pérdida de peso	Eficacia: Remisión completa del trastorno disfórico interictal con el tratamiento con fluoxetina y amitriptilina. Pudo retomar su educación.
		31 / Femenino	Clomipramina 100 mg + Fluoxetina 20 mg	Trastorno disfórico interictal severo con intentos de suicidio previos	Eficacia: Mejoría notable con reducción de síntomas depresivos e impulsividad suicida. Obtuvo su primer empleo.
		40 / Femenino	Doxepina 150 mg + Fluoxetina 20 mg	Trastorno disfórico interictal severo con síntomas psicóticos, ansiedad, obsesiones y episodios hipomaniacos	Eficacia: Remisión completa de la mayoría de los síntomas, pero persistió una obsesión leve. Se estabilizó después de múltiples hospitalizaciones previas.
		31 / Masculino	Imipramina 200 mg + Paroxetina 10 mg	Trastorno disfórico interictal con ansiedad y depresión episódica	Eficacia: Mejoría significativa, con mejor concentración y menos ansiedad, aunque persiste cierto nivel de insomnio.
		26 / Femenino	Imipramina 100 mg + Paroxetina 10 mg bid	Trastorno disfórico interictal con episodios depresivos severos, ansiedad, irritabilidad	Eficacia: Remisión completa de síntomas depresivos y ansiedad. Buen funcionamiento social y laboral.

		23 / Masculino	Imipramina 150 mg + Clorpromazina 100 mg (no respondió a DAT, cambió a combinación con antipsicótico)	Trastorno disfórico interictal severo con episodios depresivos, ansiedad y conductas agresivas	Eficacia: No respondió a doble antidepressivo, pero mejoró con imipramina + antipsicótico. Persisten dificultades conductuales.
		33 / Femenino	Desipramina 100 mg + Paroxetina 20 mg	Trastorno disfórico interictal con historia de abuso sexual y depresión resistente	Eficacia: No respondió al tratamiento, sin mejoría en su depresión resistente. Ingresó a psicoterapia.

ANEXOS

A.1 Estrategia de búsqueda de artículos científicos

Base de datos	Antes de duplicados	Después de duplicados
Scopus	3121	2934
Web of Science	51	25
MEDLINE	50	31
Embase	376	337
Cochrane Central Register of Controlled Trials	8	8
APA PsycInfo	27	27

Total= 3362

Todas las búsquedas fueron realizadas el 24 de septiembre del 2024.

APA PsycInfo <1806 to September 2024 Week 3>

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <August 2024>

Embase <1974 to 2024 September 23>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 23, 2024>

1 ("Epilepsies, Partial" or "Partial Epilepsy" or "Seizure Disorder, Partial" or "Epilepsy, Focal" or "Epilepsies, Focal" or "Focal Epilepsies" or "Focal Epilepsy" or "Epilepsy, Partial" or "Partial Epilepsies" or "Epilepsy, Localization-Related" or "Epilepsies, Localization-Related" or "Localization-Related Epilepsies" or "Localization-Related Epilepsy" or "Focal Seizure Disorder" or "Disorders, Focal Seizure" or "Focal Seizure Disorders" or "Seizure Disorders, Focal" or "Seizure Disorder, Focal" or "Partial Seizure Disorder" or "Disorders, Partial Seizure" or "Partial Seizure Disorders" or "Seizure Disorders, Partial" or "Epilepsy, Simple Partial" or "Epilepsies, Simple Partial" or "Partial Epilepsies, Simple" or "Simple Partial Epilepsies" or "Abdominal Epilepsy" or "Abdominal Epilepsies" or "Epilepsies, Abdominal" or "Epilepsy, Abdominal" or "Digestive Epilepsy" or "Digestive Epilepsies" or "Epilepsies, Digestive" or "Gelastic Epilepsy" or "Epilepsies, Gelastic" or "Gelastic Epilepsies" or "Amygdalo-Hippocampal Epilepsy" or "Amygdalo-Hippocampal Epilepsies" or "Epilepsies, Amygdalo-Hippocampal" or "Benign Focal Epilepsy, Childhood" or "Childhood Benign Focal Epilepsy" or "Childhood Benign Occipital Epilepsy" or "Benign Occipital Epilepsy, Childhood" or "Occipital Lobe Epilepsy" or "Epilepsies, Occipital Lobe" or "Lobe Epilepsy, Occipital" or "Occipital Lobe Epilepsies" or "Simple Partial Seizures" or "Partial Seizures, Simple" or "Seizures, Simple Partial" or "Partial Seizures, Simple, Consciousness Preserved" or "Rhinoencephalic Epilepsy" or "Epilepsies, Rhinoencephalic" or "Rhinoencephalic Epilepsies" or "Subclinical Seizure" or "Seizures, Subclinical" or "Seizure, Subclinical" or "Subclinical Seizures" or "Uncinate Seizures" or "Seizures, Uncinate" or "Seizure, Uncinate" or "Uncinate Seizure" or "Benign Occipital Epilepsy" or "Benign Occipital Epilepsies" or "Epilepsies, Benign Occipital" or "Occipital Epilepsies, Benign" or "Occipital Epilepsy, Benign" or "Epilepsy, Benign Occipital" or "Panayiotopoulos Syndrome").mp. [mp=ti, ab, hw, kw, tc, id, ot, tm, mf, fx, sh, tn, dm, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ap, ui, sy, ux, mx] 57862

2 ("Mental Disorders" or "Mental Disorder" or "Mental Illness" or "Illness, Mental" or "Mental Illnesses" or "Psychiatric Disorders" or "Psychiatric Disorder" or "Psychiatric Diseases" or "Psychiatric Disease" or "Psychiatric Illness" or "Psychiatric Illnesses" or "Behavior Disorders" or "Diagnosis, Psychiatric" or "Psychiatric Diagnosis" or "Mental Disorders, Severe" or "Mental Disorder, Severe" or "Severe Mental Disorder" or "Severe Mental Disorders" or "Depressive Disorder" or "Depressive Disorders" or "Disorder, Depressive" or "Disorders, Depressive" or "Neurosis, Depressive" or "Depressive Neuroses" or "Depressive Neurosis" or "Neuroses,

Depressive" or "Depression, Endogenous" or "Depressions, Endogenous" or "Endogenous Depression" or "Endogenous Depressions" or "Melancholia" or "Melancholias" or "Unipolar Depression" or "Depression, Unipolar" or "Depressions, Unipolar" or "Unipolar Depressions" or "Depressive Syndrome" or "Depressive Syndromes" or "Syndrome, Depressive" or "Syndromes, Depressive" or "Depression, Neurotic" or "Depressions, Neurotic" or "Neurotic Depression" or "Neurotic Depressions" or "Anxiety Disorders" or "Anxiety Neuroses" or "Anxiety States, Neurotic" or "Neuroses, Anxiety" or "Obsessive-Compulsive Disorder" or "Anankastic Personality" or "Neurosis, Obsessive-Compulsive" or "Stress Disorders, Post-Traumatic" or "Acute Post-Traumatic Stress Disorder" or "Chronic Post-Traumatic Stress Disorder" or "Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder" or "Moral Injury" or "Neuroses, Post-Traumatic" or "Neuroses, Posttraumatic" or "PTSD" or "Post Traumatic Stress Disorder" or "Post-Traumatic Stress Disorders" or "Posttraumatic Stress Disorders" or "Stress Disorder, Post Traumatic" or "Stress Disorders, Posttraumatic" or "Mood Disorders" or "Affective Disorders" or "Depression" or "Depressive Symptoms" or "Emotional Depression" or "Depressive disorder, major" or "Depression, involutional" or "Major depressive disorder" or "Melancholia, involutional" or "Paraphrenia, involutional" or "Psychosis, involutional").mp. [mp=ti, ab, hw, kw, tc, id, ot, tm, mf, fx, sh, tn, dm, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ap, ui, sy, ux, mx] 2967090

3 ("Antidepressants" or "Antidepressive Agents" or "Antidepressant Drug" or "Drug, Antidepressant" or "Antidepressant Medication" or "Medication, Antidepressant" or "Antidepressant" or "Antidepressant Drugs" or "Antidepressants" or "Antidepressive Agent" or "Agent, Antidepressive" or "Antidepressive Agents, Tricyclic" or "Agents, Tricyclic Antidepressive" or "Tricyclic Antidepressive Agent" or "Agent, Tricyclic Antidepressive" or "Antidepressive Agent, Tricyclic" or "Tricyclic Antidepressant Drug" or "Antidepressant Drug, Tricyclic" or "Drug, Tricyclic Antidepressant" or "Antidepressant Drugs, Tricyclic" or "Drugs, Tricyclic Antidepressant" or "Tricyclic Antidepressant Drugs" or "Antidepressants, Tricyclic" or "Tricyclic Antidepressants" or "Tricyclic Antidepressive Agents" or "Tricyclic Antidepressant" or "Antidepressant, Tricyclic" or "Thymoanaleptics" or "Thymoanaleptic" or "Thymoleptics" or "Thymoleptic" or "Amitriptyline" or "Lentizol" or "Saroten" or "Tryptizol" or "Tryptanol" or "Elavil" or "Amitriptyline Hydrochloride" or "Laroxyl" or "Damilen" or "Sarotex" or "Tryptine" or "Syneudon" or "Triptafen" or "Novoprotect" or "Amineurin" or "Amitrip" or "Amitrol" or "Anapsique" or "Apo-Amitriptyline" or "Apo Amitriptyline" or "Domical" or "Amitriptylin Beta" or "Amitriptylin Desitin" or "Desitin, Amitriptylin" or "Amitriptylin RPh" or "RPh, Amitriptylin" or "Amitriptylin-Neuraxpharm" or "Amitriptylin Neuraxpharm" or "Endep" or "Clomipramine" or "Chlorimipramine" or "Chlomipramine" or "Anafranil" or "Hydiphen" or "Clomipramine Hydrochloride" or "Hydrochloride, Clomipramine" or "Clomipramine Monohydrochloride" or "Monohydrochloride, Clomipramine" or "Imipramine" or "Imidobenzyle" or "Norchlorimipramine" or "Janimine" or "Melipramine" or "Imipramine Hydrochloride" or "Imipramine Monohydrochloride" or "Tofranil" or "Pryleugan" or "Imizin" or "Imipramine Pamoate" or "Desipramine" or "Demethylimipramine" or "Desmethyylimipramine" or "Pertofrane" or "Pertofran" or "Pertofran" or "Desipramine Hydrochloride" or "Hydrochloride, Desipramine" or "Ratio-Desipramine" or "Ratio Desipramine" or "PMS-Desipramine" or "PMS Desipramine" or "Petylyl" or "Nu-Desipramine" or "Nu Desipramine" or "Novo-Desipramine" or "Novo Desipramine" or "Norpramin" or "Apo-Desipramine" or "Apo Desipramine" or "Nortriptyline" or "Desitriptyline" or "Desmethyiamitriptylin" or "Pamelor" or "Nortriptyline Hydrochloride" or "Hydrochloride, Nortriptyline" or "Aventyl" or "Apo-Nortriptyline" or "Apo Nortriptyline" or "Gen-Nortriptyline" or "Gen Nortriptyline" or "Norfenazin" or "Nortrilen" or "Novo-Nortriptyline" or "Novo Nortriptyline" or "Nu-Nortriptyline" or "Nu Nortriptyline" or "PMS-Nortriptyline" or "PMS Nortriptyline" or "ratio-Nortriptyline" or "ratio Nortriptyline" or "Allegron" or "Paxtibi" or "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" or "SSRIs" or "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor" or "Serotonin Uptake Inhibitors" or "Uptake Inhibitors, 5-HT" or "Uptake Inhibitors, 5-Hydroxytryptamine" or "Uptake Inhibitors, Serotonin" or "Serotonin Reuptake Inhibitor" or

"Inhibitor, Serotonin Reuptake" or "Reuptake Inhibitor, Serotonin" or "Serotonin Uptake Inhibitor" or "Inhibitor, Serotonin Uptake" or "Uptake Inhibitor, Serotonin" or "5-HT Uptake Inhibitor" or "Inhibitor, 5-HT Uptake" or "Uptake Inhibitor, 5-HT" or "5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor" or "Inhibitor, 5-Hydroxytryptamine Uptake" or "Uptake Inhibitor, 5-Hydroxytryptamine" or "5-HT Uptake Inhibitors" or "5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitors" or "Inhibitors, 5-HT Uptake" or "Inhibitors, 5-Hydroxytryptamine Uptake" or "Inhibitors, Serotonin Reuptake" or "Inhibitors, Serotonin Uptake" or "Serotonin Reuptake Inhibitors" or "Reuptake Inhibitors, Serotonin" or "Citalopram" or "Citalopram" or "Lu-10-171" or "Lu10171" or "Citalopram Hydrobromide" or "Seropram" or "Celexa" or "Escitalopram" or "Lexapro" or "Escitalopram Oxalate" or "Fluoxetine" or "Fluoxetin" or "Prozac" or "Lilly-110140" or "Lilly110140" or "Lilly 110140" or "Fluoxetine Hydrochloride" or "Sarafem" or "Paroxetine" or "Paxil" or "Seroxat" or "Paroxetine Maleate" or "Paroxetine Acetate" or "Paroxetine Hydrochloride" or "BRL-29060" or "BRL29060" or "BRL 29060" or "Aropax" or "FG-7051" or "FG7051" or "FG 7051" or "Paroxetine Hydrochloride Anhydrous" or "Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate" or "Paroxetine Hydrochloride, Hemihydrate" or "Sertraline" or "Zoloft" or "Altruline" or "Lustral" or "Sertraline Hydrochloride" or "Hydrochloride, Sertraline" or "Apo-Sertraline" or "Apo Sertraline" or "Aremis" or "Besitrane" or "Gen-Sertraline" or "Gen Sertraline" or "Gladem" or "Novo-Sertraline" or "Novo Sertraline" or "ratio-Sertraline" or "ratio Sertraline" or "Rhoxal-sertraline" or "Rhoxal sertraline" or "Sealdin" or "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors" or "Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors" or "SNRI" or "Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors" or "SNRIs" or "SSRIs and NRIs" or "NRIs and SSRIs" or "Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors" or "Desvenlafaxine Succinate" or "Succinate, Desvenlafaxine" or "O-desmethylvenlafaxine Succinate" or "O desmethylvenlafaxine Succinate" or "Succinate, O-desmethylvenlafaxine" or "O-desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" or "Monohydrate, O-desmethylvenlafaxine Succinate" or "O desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" or "Succinate Monohydrate, O-desmethylvenlafaxine" or "Desvenlafaxine" or "O-desmethylvenlafaxine" or "O desmethylvenlafaxine" or "Pristiq" or "Duloxetine Hydrochloride" or "Hydrochloride, Duloxetine" or "Duloxetine HCl" or "HCl, Duloxetine" or "Duloxetine" or "Cymbalta" or "Venlafaxine Hydrochloride" or "Hydrochloride, Venlafaxine" or "Effexor" or "Efexor" or "Trevilor" or "Vandral" or "Wy 45030" or "Wy-45,030" or "Wy 45,030" or "Wy45,030" or "Wy-45030" or "Wy45030" or "Venlafaxine" or "Dobupal" or "Sila-Venlafaxine" or "Sila Venlafaxine" or "Mirtazapine" or "6-Azamianserin" or "6 Azamianserin" or "Remeron" or "Zispin" or "Norset" or "Remergil" or "ORG 3770" or "ORG-3770" or "ORG3770" or "Rexer" or "Esmirtazapine" or "Org 50081" or "Nefazodone" or "Vilazodone Hydrochloride" or "Hydrochloride, Vilazodone" or "Vilazodone HCl" or "HCl, Vilazodone" or "Vilazodone" or "Viibryd").mp. [mp=ti, ab, hw, kw, tc, id, ot, tm, mf, fx, sh, tn, dm, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ap, ui, sy, ux, mx] 581008

4 1 and 2 and 3 461

Scopus

((TITLE (epilepsy)) OR (("Epilepsies, Partial" OR "Partial Epilepsy" OR "Seizure Disorder, Partial" OR "Epilepsy, Focal" OR "Epilepsies, Focal" OR "Focal Epilepsies" OR "Focal Epilepsy" OR "Epilepsy, Partial" OR "Partial Epilepsies" OR "Epilepsy, Localization-Related" OR "Epilepsies, Localization-Related" OR "Localization-Related Epilepsies" OR "Localization-Related Epilepsy" OR "Focal Seizure Disorder" OR "Disorders, Focal Seizure" OR "Focal Seizure Disorders" OR "Seizure Disorders, Focal" OR "Seizure Disorder, Focal" OR "Partial Seizure Disorder" OR "Disorders, Partial Seizure" OR "Partial Seizure Disorders" OR "Seizure Disorders, Partial" OR "Epilepsy, Simple Partial" OR "Epilepsies, Simple Partial" OR "Partial Epilepsies, Simple" OR "Simple Partial Epilepsies" OR "Abdominal Epilepsy" OR "Abdominal Epilepsies" OR "Epilepsies, Abdominal" OR "Epilepsy, Abdominal" OR "Digestive Epilepsy" OR "Digestive Epilepsies" OR "Epilepsies, Digestive" OR "Gelastatic Epilepsy" OR "Epilepsies, Gelastatic" OR "Gelastatic Epilepsies" OR "Amygdalo-Hippocampal Epilepsy" OR

"Amygdalo-Hippocampal Epilepsies" OR "Epilepsies, Amygdalo-Hippocampal" OR "Benign Focal Epilepsy, Childhood" OR "Childhood Benign Focal Epilepsy" OR "Childhood Benign Occipital Epilepsy" OR "Benign Occipital Epilepsy, Childhood" OR "Occipital Lobe Epilepsy" OR "Epilepsies, Occipital Lobe" OR "Lobe Epilepsy, Occipital" OR "Occipital Lobe Epilepsies" OR "Simple Partial Seizures" OR "Partial Seizures, Simple" OR "Seizures, Simple Partial" OR "Partial Seizures, Simple, Consciousness Preserved" OR "Rhinencephalic Epilepsy" OR "Epilepsies, Rhinencephalic" OR "Rhinencephalic Epilepsies" OR "Subclinical Seizure" OR "Seizures, Subclinical" OR "Seizure, Subclinical" OR "Subclinical Seizures" OR "Uncinate Seizures" OR "Seizures, Uncinate" OR "Seizure, Uncinate" OR "Uncinate Seizure" OR "Benign Occipital Epilepsy" OR "Benign Occipital Epilepsies" OR "Epilepsies, Benign Occipital" OR "Occipital Epilepsies, Benign" OR "Occipital Epilepsy, Benign" OR "Epilepsy, Benign Occipital" OR "Panayiotopoulos Syndrome") AND ("Mental Disorders" OR "Mental Disorder" OR "Mental Illness" OR "Illness, Mental" OR "Mental Illnesses" OR "Psychiatric Disorders" OR "Psychiatric Disorder" OR "Psychiatric Diseases" OR "Psychiatric Disease" OR "Psychiatric Illness" OR "Psychiatric Illnesses" OR "Behavior Disorders" OR "Diagnosis, Psychiatric" OR "Psychiatric Diagnosis" OR "Mental Disorders, Severe" OR "Mental Disorder, Severe" OR "Severe Mental Disorder" OR "Severe Mental Disorders" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorders" OR "Disorder, Depressive" OR "Disorders, Depressive" OR "Neurosis, Depressive" OR "Depressive Neuroses" OR "Depressive Neurosis" OR "Neuroses, Depressive" OR "Depression, Endogenous" OR "Depressions, Endogenous" OR "Endogenous Depression" OR "Endogenous Depressions" OR "Melancholia" OR "Melancholias" OR "Unipolar Depression" OR "Depression, Unipolar" OR "Depressions, Unipolar" OR "Unipolar Depressions" OR "Depressive Syndrome" OR "Depressive Syndromes" OR "Syndrome, Depressive" OR "Syndromes, Depressive" OR "Depression, Neurotic" OR "Depressions, Neurotic" OR "Neurotic Depression" OR "Neurotic Depressions" OR "Anxiety Disorders" OR "Anxiety Neuroses" OR "Anxiety States, Neurotic" OR "Neuroses, Anxiety" OR "Obsessive-Compulsive Disorder" OR "Anankastic Personality" OR "Neurosis, Obsessive-Compulsive" OR "Stress Disorders, Post-Traumatic" OR "Acute Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Chronic Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Moral Injury" OR "Neuroses, Post-Traumatic" OR "Neuroses, Posttraumatic" OR "PTSD" OR "Post Traumatic Stress Disorder" OR "Post-Traumatic Stress Disorders" OR "Posttraumatic Stress Disorders" OR "Stress Disorder, Post Traumatic" OR "Stress Disorders, Posttraumatic" OR "Mood Disorders" OR "Affective Disorders" OR "Depression" OR "Depressive Symptoms" OR "Emotional Depression" OR "Depressive disorder, major" OR "Depression, involutional" OR "Major depressive disorder" OR "Melancholia, involutional" OR "Paraphrenia, involutional" OR "Psychosis, involutional"))) AND (("Antidepressants" OR "Antidepressive Agents" OR "Antidepressant Drug" OR "Drug, Antidepressant" OR "Antidepressant Medication" OR "Medication, Antidepressant" OR "Antidepressant" OR "Antidepressant Drugs" OR "Antidepressants" OR "Antidepressive Agent" OR "Agent, Antidepressive" OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" OR "Agents, Tricyclic Antidepressive" OR "Tricyclic Antidepressive Agent" OR "Agent, Tricyclic Antidepressive" OR "Antidepressive Agent, Tricyclic" OR "Tricyclic Antidepressant Drug" OR "Antidepressant Drug, Tricyclic" OR "Drug, Tricyclic Antidepressant" OR "Antidepressant Drugs, Tricyclic" OR "Drugs, Tricyclic Antidepressant" OR "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR "Antidepressants, Tricyclic" OR "Tricyclic Antidepressants" OR "Tricyclic Antidepressive Agents" OR "Tricyclic Antidepressant" OR "Antidepressant, Tricyclic" OR "Thymoanaleptics" OR "Thymoanaleptic" OR "Thymoleptics" OR "Thymoleptic" OR "Amitriptyline" OR "Lentizol" OR "Saroten" OR "Tryptizol" OR "Tryptanol" OR "Elavil" OR "Amitriptyline Hydrochloride" OR "Laroxyl" OR "Damilen" OR "Sarotex" OR "Tryptine" OR "Syneudon" OR "Triptafen" OR "Novoprotect" OR "Amineurin" OR "Amitrip" OR "Amitrol" OR "Anapsique" OR "Apo-Amitriptyline" OR "Apo Amitriptyline" OR "Domical" OR "Amitriptylin Beta" OR "Amitriptylin Desitin" OR "Desitin, Amitriptylin" OR "Amitriptylin RPh" OR "RPh, Amitriptylin"

OR "Amitriptylin-Neuraxpharm" OR "Amitriptylin Neuraxpharm" OR "Endep" OR "Clomipramine"
 OR "Chlorimipramine" OR "Chlomipramine" OR "Anafranil" OR "Hydiphen" OR "Clomipramine
 Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Clomipramine" OR "Clomipramine Monohydrochloride" OR
 "Monohydrochloride, Clomipramine" OR "Imipramine" OR "Imidobenzyle" OR
 "Norchlorimipramine" OR "Janimine" OR "Melipramine" OR "Imipramine Hydrochloride" OR
 "Imipramine Monohydrochloride" OR "Tofranil" OR "Pryleugan" OR "Imizin" OR "Imipramine
 Pamoate" OR "Desipramine" OR "Demethylimipramine" OR "Desmethylinipramine" OR
 "Pertofrane" OR "Pertofran" OR "Pertofran" OR "Desipramine Hydrochloride" OR
 "Hydrochloride, Desipramine" OR "Ratio-Desipramine" OR "Ratio Desipramine" OR
 "PMS-Desipramine" OR "PMS Desipramine" OR "Petylyl" OR "Nu-Desipramine" OR "Nu
 Desipramine" OR "Novo-Desipramine" OR "Novo Desipramine" OR "Norpramin" OR
 "Apo-Desipramine" OR "Apo Desipramine" OR "Nortriptyline" OR "Desitriptyline" OR
 "Desmethylnortriptylin" OR "Pamelor" OR "Nortriptyline Hydrochloride" OR "Hydrochloride,
 Nortriptyline" OR "Aventyl" OR "Apo-Nortriptyline" OR "Apo Nortriptyline" OR "Gen-Nortriptyline"
 OR "Gen Nortriptyline" OR "Norfenazin" OR "Nortrilen" OR "Novo-Nortriptyline" OR "Novo
 Nortriptyline" OR "Nu-Nortriptyline" OR "Nu Nortriptyline" OR "PMS-Nortriptyline" OR "PMS
 Nortriptyline" OR "ratio-Nortriptyline" OR "ratio Nortriptyline" OR "Allegron" OR "Paxtibi" OR
 "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" OR "SSRIs" OR "Selective Serotonin Reuptake
 Inhibitor" OR "Serotonin Uptake Inhibitors" OR "Uptake Inhibitors, 5-HT" OR "Uptake Inhibitors,
 5-Hydroxytryptamine" OR "Uptake Inhibitors, Serotonin" OR "Serotonin Reuptake Inhibitor" OR
 "Inhibitor, Serotonin Reuptake" OR "Reuptake Inhibitor, Serotonin" OR "Serotonin Uptake
 Inhibitor" OR "Inhibitor, Serotonin Uptake" OR "Uptake Inhibitor, Serotonin" OR "5-HT Uptake
 Inhibitor" OR "Inhibitor, 5-HT Uptake" OR "Uptake Inhibitor, 5-HT" OR "5-Hydroxytryptamine
 Uptake Inhibitor" OR "Inhibitor, 5-Hydroxytryptamine Uptake" OR "Uptake Inhibitor,
 5-Hydroxytryptamine" OR "5-HT Uptake Inhibitors" OR "5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitors"
 OR "Inhibitors, 5-HT Uptake" OR "Inhibitors, 5-Hydroxytryptamine Uptake" OR "Inhibitors,
 Serotonin Reuptake" OR "Inhibitors, Serotonin Uptake" OR "Serotonin Reuptake Inhibitors" OR
 "Reuptake Inhibitors, Serotonin" OR "Citalopram" OR "Citalopram" OR "Lu-10-171" OR
 "Lu10171" OR "Citalopram Hydrobromide" OR "Seropram" OR "Celexa" OR "Escitalopram" OR
 "Lexapro" OR "Escitalopram Oxalate" OR "Fluoxetine" OR "Fluoxetin" OR "Prozac" OR
 "Lilly-110140" OR "Lilly110140" OR "Lilly 110140" OR "Fluoxetine Hydrochloride" OR "Sarafem"
 OR "Paroxetine" OR "Paxil" OR "Seroxat" OR "Paroxetine Maleate" OR "Paroxetine Acetate"
 OR "Paroxetine Hydrochloride" OR "BRL-29060" OR "BRL29060" OR "BRL 29060" OR
 "Aropax" OR "FG-7051" OR "FG7051" OR "Paroxetine Hydrochloride
 Anhydrous" OR "Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate" OR "Paroxetine Hydrochloride,
 Hemihydrate" OR "Sertraline" OR "Zoloft" OR "Altruline" OR "Lustral" OR "Sertraline
 Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Sertraline" OR "Apo-Sertraline" OR "Apo Sertraline" OR
 "Aremis" OR "Besitran" OR "Gen-Sertraline" OR "Gen Sertraline" OR "Gladem" OR
 "Novo-Sertraline" OR "Novo Sertraline" OR "ratio-Sertraline" OR "ratio Sertraline" OR
 "Rhoxal-sertraline" OR "Rhoxal sertraline" OR "Sealdin" OR "Serotonin and Noradrenaline
 Reuptake Inhibitors" OR "Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR "SNRI" OR
 "Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors" OR "SNRIs" OR "SSRIs and NRIs" OR "NRIs
 and SSRIs" OR "Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors" OR "Desvenlafaxine
 Succinate" OR "Succinate, Desvenlafaxine" OR "O-desmethylvenlafaxine Succinate" OR "O
 desmethylvenlafaxine Succinate" OR "Succinate, O-desmethylvenlafaxine" OR
 "O-desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" OR "Monohydrate, O-desmethylvenlafaxine
 Succinate" OR "O desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" OR "Succinate Monohydrate,
 O-desmethylvenlafaxine" OR "Desvenlafaxine" OR "O-desmethylvenlafaxine" OR "O
 desmethylvenlafaxine" OR "Pristiq" OR "Duloxetine Hydrochloride" OR "Hydrochloride,
 Duloxetine" OR "Duloxetine HCl" OR "HCl, Duloxetine" OR "Duloxetine" OR "Cymbalta" OR
 "Venlafaxine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Venlafaxine" OR "Effexor" OR "Efexor" OR

"Trevilor" OR "Vandral" OR "Wy 45030" OR "Wy-45,030" OR "Wy 45,030" OR "Wy45,030" OR "Wy-45030" OR "Wy45030" OR "Venlafaxine" OR "Dobupal" OR "Sila-Venlafaxine" OR "Sila Venlafaxine" OR "Mirtazapine" OR "6-Azamianserin" OR "6 Azamianserin" OR "Remeron" OR "Zispin" OR "Norset" OR "Remergil" OR "ORG 3770" OR "ORG-3770" OR "ORG3770" OR "Rexer" OR "Esmirtazapine" OR "Org 50081" OR "Nefazodone" OR "Vilazodone Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Vilazodone" OR "Vilazodone HCl" OR "HCl, Vilazodone" OR "Vilazodone" OR "Viibryd")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

Web of Science Search Strategy (v0.1)

Database: Web of Science Core Collection

Entitlements:

- WOS.SCI: 1975 to 2024

- WOS.ESCI: 2019 to 2024

Searches:

1: ("Epilepsies, Partial" OR "Partial Epilepsy" OR "Seizure Disorder, Partial" OR "Epilepsy, Focal" OR "Epilepsies, Focal" OR "Focal Epilepsies" OR "Focal Epilepsy" OR "Epilepsy, Partial" OR "Partial Epilepsies" OR "Epilepsy, Localization-Related" OR "Epilepsies, Localization-Related" OR "Localization-Related Epilepsies" OR "Localization-Related Epilepsy" OR "Focal Seizure Disorder" OR "Disorders, Focal Seizure" OR "Focal Seizure Disorders" OR "Seizure Disorders, Focal" OR "Seizure Disorder, Focal" OR "Partial Seizure Disorder" OR "Disorders, Partial Seizure" OR "Partial Seizure Disorders" OR "Seizure Disorders, Partial" OR "Epilepsy, Simple Partial" OR "Epilepsies, Simple Partial" OR "Partial Epilepsies, Simple" OR "Simple Partial Epilepsies" OR "Abdominal Epilepsy" OR "Abdominal Epilepsies" OR "Epilepsies, Abdominal" OR "Epilepsy, Abdominal" OR "Digestive Epilepsy" OR "Digestive Epilepsies" OR "Epilepsies, Digestive" OR "Gelastatic Epilepsy" OR "Epilepsies, Gelastatic" OR "Gelastatic Epilepsies" OR "Amygdalo-Hippocampal Epilepsy" OR "Amygdalo-Hippocampal Epilepsies" OR "Epilepsies, Amygdalo-Hippocampal" OR "Benign Focal Epilepsy, Childhood" OR "Childhood Benign Focal Epilepsy" OR "Childhood Benign Occipital Epilepsy" OR "Benign Occipital Epilepsy, Childhood" OR "Occipital Lobe Epilepsy" OR "Epilepsies, Occipital Lobe" OR "Lobe Epilepsy, Occipital" OR "Occipital Lobe Epilepsies" OR "Simple Partial Seizures" OR "Partial Seizures, Simple" OR "Seizures, Simple Partial" OR "Partial Seizures, Simple, Consciousness Preserved" OR "Rhinoencephalic Epilepsy" OR "Epilepsies, Rhinoencephalic" OR "Rhinoencephalic Epilepsies" OR "Subclinical Seizure" OR "Seizures, Subclinical" OR "Seizure, Subclinical" OR "Subclinical Seizures" OR "Uncinate Seizures" OR "Seizures, Uncinate" OR "Seizure, Uncinate" OR "Uncinate Seizure" OR "Benign Occipital Epilepsy" OR "Benign Occipital Epilepsies" OR "Epilepsies, Benign Occipital" OR "Occipital Epilepsies, Benign" OR "Occipital Epilepsy, Benign" OR "Epilepsy, Benign Occipital" OR "Panayiotopoulos Syndrome") (Topic)

Date Run: Tue Sep 24 2024 11:01:49 GMT-0600 (hora estándar central)

Results: 13633

2: TS=(("Mental Disorders" OR "Mental Disorder" OR "Mental Illness" OR "Illness, Mental" OR "Mental Illnesses" OR "Psychiatric Disorders" OR "Psychiatric Disorder" OR "Psychiatric Diseases" OR "Psychiatric Disease" OR "Psychiatric Illness" OR "Psychiatric Illnesses" OR "Behavior Disorders" OR "Diagnosis, Psychiatric" OR "Psychiatric Diagnosis" OR "Mental Disorders, Severe" OR "Mental Disorder, Severe" OR "Severe Mental Disorder" OR "Severe Mental Disorders" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorders" OR "Disorder, Depressive" OR "Disorders, Depressive" OR "Neurosis, Depressive" OR "Depressive Neuroses" OR "Depressive Neurosis" OR "Neuroses, Depressive" OR "Depression, Endogenous" OR

"Depressions, Endogenous" OR "Endogenous Depression" OR "Endogenous Depressions" OR "Melancholia" OR "Melancholias" OR "Unipolar Depression" OR "Depression, Unipolar" OR "Depressions, Unipolar" OR "Unipolar Depressions" OR "Depressive Syndrome" OR "Depressive Syndromes" OR "Syndrome, Depressive" OR "Syndromes, Depressive" OR "Depression, Neurotic" OR "Depressions, Neurotic" OR "Neurotic Depression" OR "Neurotic Depressions" OR "Anxiety Disorders" OR "Anxiety Neuroses" OR "Anxiety States, Neurotic" OR "Neuroses, Anxiety" OR "Obsessive-Compulsive Disorder" OR "Anankastic Personality" OR "Neurosis, Obsessive-Compulsive" OR "Stress Disorders, Post-Traumatic" OR "Acute Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Chronic Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder" OR "Moral Injury" OR "Neuroses, Post-Traumatic" OR "Neuroses, Posttraumatic" OR "PTSD" OR "Post Traumatic Stress Disorder" OR "Post-Traumatic Stress Disorders" OR "Posttraumatic Stress Disorders" OR "Stress Disorder, Post Traumatic" OR "Stress Disorders, Posttraumatic" OR "Mood Disorders" OR "Affective Disorders" OR "Depression" OR "Depressive Symptoms" OR "Emotional Depression" OR "Depressive disorder, major" OR "Depression, involutional" OR "Major depressive disorder" OR "Melancholia, involutional" OR "Paraphrenia, involutional" OR "Psychosis, involutional"))

Date Run: Tue Sep 24 2024 11:02:40 GMT-0600 (hora estándar central)
Results: 754703

3: TS=((("Antidepressants" OR "Antidepressive Agents" OR "Antidepressant Drug" OR "Drug, Antidepressant" OR "Antidepressant Medication" OR "Medication, Antidepressant" OR "Antidepressant" OR "Antidepressant Drugs" OR "Antidepressants" OR "Antidepressive Agent" OR "Agent, Antidepressive" OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" OR "Agents, Tricyclic Antidepressive" OR "Tricyclic Antidepressive Agent" OR "Agent, Tricyclic Antidepressive" OR "Antidepressive Agent, Tricyclic" OR "Tricyclic Antidepressant Drug" OR "Antidepressant Drug, Tricyclic" OR "Drug, Tricyclic Antidepressant" OR "Antidepressant Drugs, Tricyclic" OR "Drugs, Tricyclic Antidepressant" OR "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR "Antidepressants, Tricyclic" OR "Tricyclic Antidepressants" OR "Tricyclic Antidepressive Agents" OR "Tricyclic Antidepressant" OR "Antidepressant, Tricyclic" OR "Thymoanaleptics" OR "Thymoanaleptic" OR "Thymoleptics" OR "Thymoleptic" OR "Amitriptyline" OR "Lentizol" OR "Saroten" OR "Tryptizol" OR "Tryptanol" OR "Elavil" OR "Amitriptyline Hydrochloride" OR "Laroxyl" OR "Damilen" OR "Sarotex" OR "Tryptine" OR "Syneudon" OR "Triptafen" OR "Novoprotect" OR "Amineurin" OR "Amitrip" OR "Amitrol" OR "Anapsique" OR "Apo-Amitriptyline" OR "Apo Amitriptyline" OR "Domical" OR "Amitriptylin Beta" OR "Amitriptylin Desitin" OR "Desitin, Amitriptylin" OR "Amitriptylin RPh" OR "RPh, Amitriptylin" OR "Amitriptylin-Neuraxpharm" OR "Amitriptylin Neuraxpharm" OR "Endep" OR "Clomipramine" OR "Chlorimipramine" OR "Chlomipramine" OR "Anafranil" OR "Hydiphen" OR "Clomipramine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Clomipramine" OR "Clomipramine Monohydrochloride" OR "Monohydrochloride, Clomipramine" OR "Imipramine" OR "Imidobenzyle" OR "Norchlorimipramine" OR "Janimine" OR "Melipramine" OR "Imipramine Hydrochloride" OR "Imipramine Monohydrochloride" OR "Tofranil" OR "Pryleugan" OR "Imizin" OR "Imipramine Pamoate" OR "Desipramine" OR "Demethylimipramine" OR "Desmethylinipramine" OR "Pertofrane" OR "Pertofran" OR "Pertofran" OR "Desipramine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Desipramine" OR "Ratio-Desipramine" OR "Ratio Desipramine" OR "PMS-Desipramine" OR "PMS Desipramine" OR "Petylyl" OR "Nu-Desipramine" OR "Nu Desipramine" OR "Novo-Desipramine" OR "Novo Desipramine" OR "Norpramin" OR "Apo-Desipramine" OR "Apo Desipramine" OR "Nortriptyline" OR "Desitriptyline" OR "Desmethylinipramine" OR "Pamelor" OR "Nortriptyline Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Nortriptyline" OR "Aventyl" OR "Apo-Nortriptyline" OR "Apo Nortriptyline" OR "Gen-Nortriptyline" OR "Gen Nortriptyline" OR "Norfenazin" OR "Nortrilen" OR "Novo-Nortriptyline" OR "Novo Nortriptyline" OR "Nu-Nortriptyline" OR "Nu Nortriptyline" OR

"PMS-Nortriptyline" OR "PMS Nortriptyline" OR "ratio-Nortriptyline" OR "ratio Nortriptyline" OR "Allegron" OR "Paxtibi" OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" OR "SSRIs" OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor" OR "Serotonin Uptake Inhibitors" OR "Uptake Inhibitors, 5-HT" OR "Uptake Inhibitors, 5-Hydroxytryptamine" OR "Uptake Inhibitors, Serotonin" OR "Serotonin Reuptake Inhibitor" OR "Inhibitor, Serotonin Reuptake" OR "Reuptake Inhibitor, Serotonin" OR "Serotonin Uptake Inhibitor" OR "Inhibitor, Serotonin Uptake" OR "Uptake Inhibitor, Serotonin" OR "5-HT Uptake Inhibitor" OR "Inhibitor, 5-HT Uptake" OR "Uptake Inhibitor, 5-HT" OR "5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor" OR "Inhibitor, 5-Hydroxytryptamine Uptake" OR "Uptake Inhibitor, 5-Hydroxytryptamine" OR "5-HT Uptake Inhibitors" OR "5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitors" OR "Inhibitors, 5-HT Uptake" OR "Inhibitors, 5-Hydroxytryptamine Uptake" OR "Inhibitors, Serotonin Reuptake" OR "Inhibitors, Serotonin Uptake" OR "Serotonin Reuptake Inhibitors" OR "Reuptake Inhibitors, Serotonin" OR "Citalopram" OR "Citalopram" OR "Lu-10-171" OR "Lu10171" OR "Citalopram Hydrobromide" OR "Seropram" OR "Celexa" OR "Escitalopram" OR "Lexapro" OR "Escitalopram Oxalate" OR "Fluoxetine" OR "Fluoxetin" OR "Prozac" OR "Lilly-110140" OR "Lilly110140" OR "Lilly 110140" OR "Fluoxetine Hydrochloride" OR "Sarafem" OR "Paroxetine" OR "Paxil" OR "Seroxat" OR "Paroxetine Maleate" OR "Paroxetine Acetate" OR "Paroxetine Hydrochloride" OR "BRL-29060" OR "BRL29060" OR "BRL 29060" OR "Aropax" OR "FG-7051" OR "FG7051" OR "FG 7051" OR "Paroxetine Hydrochloride Anhydrous" OR "Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate" OR "Paroxetine Hydrochloride, Hemihydrate" OR "Sertraline" OR "Zoloft" OR "Altruline" OR "Lustral" OR "Sertraline Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Sertraline" OR "Apo-Sertraline" OR "Apo Sertraline" OR "Aremis" OR "Besitran" OR "Gen-Sertraline" OR "Gen Sertraline" OR "Gladem" OR "Novo-Sertraline" OR "Novo Sertraline" OR "ratio-Sertraline" OR "ratio Sertraline" OR "Rhoxal-sertraline" OR "Rhoxal sertraline" OR "Sealdin" OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors" OR "Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR "SNRI" OR "Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors" OR "SNRIs" OR "SSRIs and NRIs" OR "NRIs and SSRIs" OR "Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors" OR "Desvenlafaxine Succinate" OR "Succinate, Desvenlafaxine" OR "O-desmethylvenlafaxine Succinate" OR "O desmethylvenlafaxine Succinate" OR "Succinate, O-desmethylvenlafaxine" OR "O-desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" OR "Monohydrate, O-desmethylvenlafaxine Succinate" OR "O desmethylvenlafaxine Succinate Monohydrate" OR "Succinate Monohydrate, O-desmethylvenlafaxine" OR "Desvenlafaxine" OR "O-desmethylvenlafaxine" OR "O desmethylvenlafaxine" OR "Pristiq" OR "Duloxetine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Duloxetine" OR "Duloxetine HCl" OR "HCl, Duloxetine" OR "Duloxetine" OR "Cymbalta" OR "Venlafaxine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Venlafaxine" OR "Effexor" OR "Efexor" OR "Trevilor" OR "Vandral" OR "Wy 45030" OR "Wy-45,030" OR "Wy 45,030" OR "Wy45,030" OR "Wy-45030" OR "Wy45030" OR "Venlafaxine" OR "Dobupal" OR "Sila-Venlafaxine" OR "Sila Venlafaxine" OR "Mirtazapine" OR "6-Azamianserin" OR "6 Azamianserin" OR "Remeron" OR "Zispin" OR "Norset" OR "Remergil" OR "ORG 3770" OR "ORG-3770" OR "ORG3770" OR "Rexer" OR "Esmirtazapine" OR "Org 50081" OR "Nefazodone" OR "Vilazodone Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Vilazodone" OR "Vilazodone HCl" OR "HCl, Vilazodone" OR "Vilazodone" OR "Viibryd"))

Date Run: Tue Sep 24 2024 11:03:05 GMT-0600 (hora estándar central) Results: 142377

4: #3 AND #2 AND #1

Date Run: Tue Sep 24 2024 11:03:13 GMT-0600 (hora estándar central) Results: 51

A.2 Evaluación de riesgo de sesgo (ROBINS-I V2)

Study ID	1. Bias due to confounding	2. Bias in classification of interventions	3. Bias in selection of participants into the study (or into the analysis)	4. Bias due to deviations from intended interventions	5. Bias due to missing data	6. Bias in measurement of the outcome	7. Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Moon et al., 2014	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Jiang et al., 2024	Low (except for concerns about uncontrolled confounding)	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Orjuela-Rojas et al., 2015	Serious	Moderate	Low	Low	Serious	Moderate	Serious	Serious
Machado et al., 2010	Serious	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Serious
Kühn et al., 2003	Serious	Low	Low	Low	Serious	Moderate	Moderate	Serious
Kanner et al., 2000	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Pisani et al., 1986	Serious	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Serious

A.3 Evaluación de riesgo de sesgo JBI-Checklist para reportes de caso

Study ID	1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	8. Does the case report provide takeaway lessons?	Overall appraisal
Hingray et al., 2024	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Include
Mosca et al., 2024	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Include
Ginés et al., 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Include

A.4 Evaluación de riesgo de sesgo JBI-Checklist para series de caso

Study ID	1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	5. Did the case series have complete inclusion of participants?	6. Was there clear reporting of the demographic characteristics of the participants in the study?	7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	9. Was there clear reporting of the site(s)/clinic(s) demographic information?	10. Was statistical analysis appropriate?	Overall appraisal
Abell et al., 2024	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	NA	Seek further info
Swiek et al., 2022	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Include
Blumer, 1997	Yes	No	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	NA	Include