



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Epilepsia y calidad de vida

Factores determinantes

Egilea /Autor:

María Rodríguez Fernández

Zuzendaria / Director/a:

Inés María Aranzabal Alustiza



Leioa, 2016/7ko martxoaren 21a / Leioa, 21 de marzo de 2017

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. HISTORIA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. DEFINICIONES.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. CLASIFICACIÓN DE CRISIS Y SÍNDROMES.....</b>	<b>2</b>
<b>1.5. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>3</b>
<b>1.6. TRATAMIENTO.....</b>	<b>4</b>
<b>1.7. COMORBILIDADES Y CALIDAD DE VIDA.....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>7</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>22</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. HISTORIA

La epilepsia se conoce desde la antigüedad. El carácter dramático de las crisis ha permitido la identificación precoz de la epilepsia y se ha identificado su presencia en todas las culturas. 3.000 años a.C. ya era representada en papiros y atribuida a una entidad maléfica. *Epilepsia* es una palabra de origen griego que significa “apoderarse” o “agarrarse”, e indica que el individuo que tiene una crisis está “poseído” o fuera de control como mínimo. Sin embargo, la epilepsia no es una entidad única sino que se trata más bien de un grupo de trastornos diferentes y a menudo bien definidos que tienen en común la existencia de crisis<sup>1</sup>.

## 1.2. DEFINICIONES

La definición de crisis epiléptica (CE) según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y el International Bureau for Epilepsy (IBE), es la siguiente: la CE es un acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormal excesiva o síncrona. Por otro lado, debemos conocer la diferencia entre las crisis epilépticas no provocadas y las provocadas. Una CE no provocada es aquella que ocurre en pacientes portadores de un trastorno que aumenta sustancialmente el riesgo de sufrir CE, se observa en ausencia de un factor temporal y reversible que disminuya el dintel convulsivo y produzca una CE en ese momento. Son las CE que caracterizan o definen la epilepsia. En cambio, las CE provocadas, también denominadas sintomáticas agudas o reactivas, ocurren en asociación temporal estrecha con una enfermedad aguda sistémica, un trastorno metabólico o en asociación con una agresión aguda al SNC y no se consideran epilepsia<sup>2</sup>.

La definición clásica de la epilepsia, que requería la repetición de las CE, ha sido sustituida por “trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición permanente para generar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición”. En la definición actual, la ILAE exige al menos una CE junto a una alteración duradera en el cerebro que incremente la probabilidad de futuras CE. Esto implica una susceptibilidad epileptogénica del cerebro que es capaz

de generar de forma espontánea actividad paroxística. No obstante, de cara a utilizar una definición práctica de epilepsia el Comité Ejecutivo de la ILAE, recomienda adoptar la siguiente: Epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones<sup>2</sup>:

1. Al menos dos CE no provocadas o reflejas que ocurren separadas por más de 24 horas.
2. Una CE no provocada (o refleja) y una probabilidad de CE posteriores (en los próximos 10 años) similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) de dos CE no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

En cuanto a su epidemiología, la incidencia global de epilepsia en el mundo oscila alrededor de los 50 casos por 100.000 habitantes y año, y es bimodal<sup>1</sup>. Aproximadamente el 66% de todas las convulsiones epilépticas comienzan en la infancia (muchas en el primer año de vida), y esta es precisamente la etapa en el que el trastorno asume las formas más diversas. En la práctica de la neurología pediátrica la epilepsia es uno de los trastornos más frecuentes y su importancia aumenta por el carácter crónico de las formas infantiles. La incidencia aumenta de nuevo después de los 60 años de vida<sup>3</sup>. Por otro lado, en lo que respecta a la prevalencia de epilepsia activa, oscila entre 4 y 10 por 10.000 en los países desarrollados y hasta 57 por 10.000 en países en vías de desarrollo. Los estudios han calculado que el 1,5-5% de la población tendrá una crisis en algún momento<sup>1</sup>. La prevalencia global de epilepsia en España es de 14,87 casos por 1.000 habitantes<sup>2</sup>.

### **1.4. CLASIFICACIÓN DE CRISIS Y SÍNDROMES**

A la hora de clasificar los tipos de crisis epilépticas se pueden establecer múltiples clasificaciones. A pesar del desarrollo de una nueva actualización recientemente publicada en 2016, en la propuesta de la ILAE del año 2010<sup>5</sup>, se siguen utilizando los apartados de CE generalizadas, CE focales y CE desconocidas, pero con una delimitación conceptual distinta a la establecida hasta ahora. Se define como CE generalizadas aquellas originadas en algún punto localizado dentro de redes

distribuidas bilateralmente y que las involucra rápidamente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no incluyen necesariamente la corteza entera. Las CE generalizadas se dividen a su vez en tónico-clónicas, ausencias, mioclónicas, clónicas, tónicas y atónicas. Las CE focales se originan en redes limitadas a un hemisferio y pueden originarse en estructuras subcorticales. Las CE desconocidas son aquellas que no pueden considerarse ni CE generalizadas ni CE focales<sup>2</sup>.

Por otra parte, en el año 2001, se define el síndrome epiléptico como un complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única. Este concepto se ve influenciado por una serie de factores entre los que el tipo de CE es solamente uno más y entre los que se deben incluir cuestiones relacionadas con la evolución y las manifestaciones paraclínicas<sup>4</sup>. Otros factores influyentes de cara a obtener el diagnóstico son la edad de comienzo y las características específicas del electroencefalograma (EEG). Todos estos factores resultan elementales, ya que dependiendo del síndrome epiléptico diagnosticado habrá diferentes implicaciones terapéuticas, pronósticas y de manejo total del paciente<sup>2</sup>.

## **1.5. DIANÓSTICO**

El diagnóstico de epilepsia es eminentemente clínico. En el 85% de los pacientes el diagnóstico se hace gracias a la historia clínica y también es imprescindible realizar una exploración física completa. La realización de estudios complementarios ayudará a la clasificación y predicción de la evolución de la epilepsia, aunque en muchos casos las pruebas complementarias pueden resultar normales<sup>5</sup> y por ello su uso debe individualizarse.

La mejor prueba para apoyar el diagnóstico es la realización de un estudio con EEG y su especificidad aumenta cuando se añaden activaciones específicas (hiperventilación, fotoestimulación, privación de sueño). Asimismo, ciertas técnicas como la monitorización video-EEG o el EEG con electrodos profundos también aumentan la sensibilidad y la especificidad de la prueba<sup>2</sup>.

Por último, en ocasiones podemos necesitar realizar estudios de imagen y en ese caso la resonancia magnética (RM) de cráneo sería la técnica de elección<sup>2</sup>.

## **1.6. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la epilepsia incluye: empleo de antiepilépticos, resección quirúrgica de los focos epilépticos, supresión de factores causantes o precipitantes y regulación de la actividad física y mental<sup>3</sup>. A la hora de escoger un fármaco antiepiléptico (FAE) además de la eficacia para el tipo de crisis hay que tener en cuenta factores como la edad del individuo, las consideraciones del estilo de vida y los procesos comórbidos. Siempre que sea posible el tratamiento debe comenzarse en monoterapia y en caso de no controlarse las crisis se cambiaría a otro FAE iniciándolo también en monoterapia. De no ser esto suficiente tendríamos como opciones probar un tercero o combinaciones de dos fármacos, es decir, pasar a politerapia<sup>1</sup>.

Cuando nos encontremos con pacientes farmacorresistentes habría que valorar la cirugía y aunque sus indicaciones son cada vez más amplias todavía sigue estando limitada a un número determinado de pacientes. Concretamente, dentro de los individuos no controlables con FAE, se ha calculado que entre un 1.33-4,50% pueden ser candidatos. El fin de la cirugía epiléptica es librarse de las crisis y esto debe valorarse frente al riesgo de sufrir déficits funcionales. Asimismo, la decisión de escoger un tratamiento quirúrgico para las CE debe equilibrarse con un amplio abanico de temas psicosociales, como la calidad de vida del paciente<sup>1</sup>.

En cuanto a las opciones terapéuticas y el pronóstico, un 30-40% de los pacientes tienen un buen pronóstico consiguiendo el control de las CE en monoterapia. No obstante, en un alto porcentaje 10-20% el pronóstico es indeterminado requiriendo politerapia y hasta en el 20% de los casos el pronóstico es malo, son las llamadas epilepsia refractarias, algunas de las cuales pueden beneficiarse de la resección quirúrgica<sup>1</sup>.

## **1.7. COMORBILIDADES Y CALIDAD DE VIDA**

Aunque el control de las CE es un pilar básico en el manejo de la epilepsia, a la hora de valorar la calidad de vida hay que considerar también la comorbilidad asociada y los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, y será en estos aspectos en los que más hincapié haremos a lo largo del trabajo.

La patología psiquiátrica es una de las comorbilidades más frecuentes tanto en adultos como en niños con epilepsia y puede afectar a su evolución de forma negativa, tanto por una inadecuada respuesta a los fármacos y cirugía, como por disminución de la calidad de vida, y recíprocamente la epilepsia y su tratamiento pueden influir negativamente en la enfermedad psiquiátrica. Los trastornos depresivos y de ansiedad son los más frecuentes<sup>4</sup>.

Por otro lado, como ya mencionamos al inicio del apartado es imprescindible conocer los efectos adversos, ya sean dosis-dependientes, idiosincrásicos o relacionados con tratamientos concomitantes. Los más frecuentes son afectación cognitiva, somnolencia, vértigo, mareo, diplopía, ataxia, temblor; aunque también pueden observarse otros como reacciones cutáneas, hematológicas, digestivas, autoinmunes, y carcinogénesis que pueden obligar a la suspensión del fármaco. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, se conoce que la politerapia puede aumentar la eficacia debido a la adición de efecto por diferentes mecanismos de acción, o la toxicidad como consecuencia de la adición de efectos secundarios similares sumativos. De estas interacciones, las más problemáticas y frecuentes aparecen en terapias concomitantes con agentes que tienen perfiles de neurotoxicidad similares<sup>2</sup>. Asimismo, hay que tener en cuenta que dichos efectos adversos son una de las principales causas de incumplimiento y de fracaso de tratamiento<sup>1</sup>.

Como ya hemos dejado entrever, es importante valorar estos aspectos y su influencia en la calidad de vida y para ello contamos con diversas escalas. Las más importantes en pacientes adultos son: QoLIE-89 (Quality of Life in Epilepsia Inventory-89), NEWQoL (Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life), ESI-55 (Epilepsy Surgery Inventory-55) y FEGEA (ficha evaluativa global en epilepsia en adultos). La escala QoLIE-89, y sobre todo sus versiones abreviadas QoLIE-31 y QoLIE-10, han sido validadas en población española y la versión QoLIE-10 permite en menos tiempo explorar las mismas áreas que las anteriores, así como calcular los resultados en calidad de vida<sup>2</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es manifestar y resaltar la trascendental repercusión que suponen en la calidad de vida de los pacientes epilépticos las comorbilidades asociadas a la enfermedad epiléptica. Ya que a lo largo de muchos años el tratamiento de la enfermedad se ha enfocado de manera prioritaria y casi exclusiva en el control de las crisis epilépticas, dejando a un lado aspectos como tolerabilidad a la medicación, patología psiquiátrica asociada y limitaciones laborales y sociales, que afectan tanto o más a la calidad de vida.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

En cuanto a los materiales y métodos utilizados, al tratarse de una revisión bibliográfica se utilizó la plataforma PubMed para realizar una búsqueda de artículos utilizando los términos “Epileps\*[ti] AND Life[ti] AND quality[ti]”. La búsqueda se acotó mediante la aplicación de los siguientes filtros: publicado en los últimos 10 años, seres humanos, y en cuanto a edad adultos: 19+ años, adultos jóvenes: 10-24, adultos: 19-44 años, mediana edad: 45-64 años, ancianos 65+ años, mediana edad+ ancianos: 45+ años. Los resultados obtenidos de la búsqueda fueron 199 artículos y entre ellos fueron seleccionados 30 en base al título o el resumen. Finalmente una vez leído el texto completo de los 30 artículos que no fueron excluidos, fueron seleccionados 9 artículos descartando el resto por motivos como escaso número de participantes en los estudios, estudios influenciados por motivos culturales de la población en la que se desarrollaban o artículos que no se centraban en los temas a estudiar.

Además de esto, para completar sobre todo la parte de la introducción se emplearon los libros “Neurología clínica” volumen 2, “Adams y Víctor. Principios de neurología”, y la “Guía Andaluza de Epilepsia” publicada en 2015 obtenida de la página de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde). A través de la bibliografía de esta Guía se pudo acceder a los artículos de Fisher RS et al y Berg AT et al que también se consultaron y utilizaron.

## 4. RESULTADOS

El artículo realizado por Quigg et al<sup>6</sup>, nos comenta que los problemas relacionados con el sueño son comunes en pacientes epilépticos, y tiene varios propósitos. Por un lado, trata de caracterizar la prevalencia, la gravedad y las características del insomnio en una muestra de pacientes epilépticos. Asimismo, busca determinar los factores clínicos, de horarios de sueño y neurocognitivos que están asociados con el insomnio en la epilepsia. Y por último, evaluar de qué manera el insomnio afecta al control de las crisis y a la calidad de vida. En el estudio participaron 207 pacientes y el insomnio se evaluó a través del Índice de Severidad del Insomnio (ISI) siendo esta la principal variable predictora. Además, se examinó como variable de resultado la presencia de crisis convulsivas en las últimas cuatro semanas y también la calidad de vida mediante la escala QOLIE-10-P.

En cuanto a los resultados, el 43% de los pacientes refirieron insomnio clínicamente significativo, un 58% no sufrieron crisis epilépticas, y entre el 42% que sí sufrió crisis epilépticas se observaron unas puntuaciones del ISI más altas, es decir, insomnio de mayor gravedad. Con respecto a la calidad de vida, las bajas puntuaciones de la escala QOLIE-10-Ps se correlacionan inversamente con las puntuaciones ISI, indicando que la mala calidad de vida se asocia con insomnio más grave.

Por otro lado, la edad del paciente y la duración de la epilepsia se asociaron de forma negativa con el ISI, indicando que los pacientes más jóvenes y con menor duración de la epilepsia tenían puntuaciones peores en el ISI. La presencia de comorbilidades también fue asociada con peores puntuaciones del ISI en el 48% de los pacientes, siendo los trastornos del ánimo y la ansiedad los más frecuentes (23%), aunque también se manifestó que los trastornos depresivos estaban infradiagnosticados. En los modelos multivariantes, la depresión no fue una covariable significativa en la predicción de las crisis epilépticas, pero sí estaba asociada con la calidad de vida, esto sugiere que el insomnio y la depresión pueden contribuir a la morbilidad general de la epilepsia a través de diferentes vías.

No obstante, aunque el estudio establece que el insomnio está asociado con el empeoramiento de las CE, los motivos causa-efecto no están claros.

Por tanto, los hallazgos más relevantes obtenidos de este estudio son que la prevalencia del insomnio en pacientes epilépticos es alta (43%) y mayor que la de la población general, lo cual sugiere que es una comorbilidad frecuente e importante. Que tras controlar las covariables (edad, duración epilepsia, etc), la gravedad del insomnio mantuvo fuertes asociaciones con las CE y la calidad de vida. Además, el insomnio también manifiesta asociaciones negativas con el estado de ánimo, la sincronización del sueño y el uso inesperado de los recursos de la salud.

En el artículo de Akdemir et al<sup>7</sup>, habla de la importancia de determinar las causas que suponen una disminución de la calidad de vida sobre todo en pacientes con epilepsia refractaria, ya que estos pacientes solo tienen como opciones terapéuticas la resección quirúrgica o la neuroestimulación, y no son tratamientos aplicables a todos los pacientes. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue comparar e investigar los efectos de los factores clínicos en la calidad de vida de pacientes libres de crisis epilépticas y en pacientes con epilepsia refractaria, para poder ayudar en el manejo de estos últimos. En el estudio participaron 88 pacientes y la calidad de vida fue medida mediante la escala QOLIE-89, en la que a mayor puntuación obtenida mayor calidad de vida se refleja. La determinación de la depresión se hizo con el Inventario de Depresión de Beck y las puntuaciones por encima de 17 indicaron depresión leve y severa.

En cuanto a los resultados, la edad media, el sexo, el estado civil, el empleo, la edad de inicio de la epilepsia y la duración de la epilepsia no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Así como tampoco lo fueron las comorbilidades y los efectos adversos de los medicamentos. En cambio, la frecuencia de visitas en el ambulatorio y la proporción de pacientes que recibieron politerapia fueron más altas en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria que en el grupo libre de crisis. Se encontró también una diferencia significativa entre los niveles educativos de los dos grupos, el porcentaje de pacientes con una educación de más de 8 años fue menor en pacientes farmacorresistentes.

Los pacientes del grupo de epilepsia farmacorresistente tuvieron puntuaciones más bajas en el inventario QOLIE-89 en comparación con los pacientes sin crisis. En el grupo de pacientes farmacorresistentes, las medias de calidad de vida no diferían significativamente entre las epilepsias focal y generalizada, ni entre las epilepsias del

lóbulo temporal y extratemporales. Casi la mitad de los pacientes con epilepsia refractaria (43,5%) tuvieron puntuaciones en el Inventario de depresión de Beck mayores de 17, mientras que entre todos los pacientes libres de CE solo uno obtuvo una puntuación mayor de 17. El análisis de correlación entre las características clínicas y la calidad de vida en el grupo farmacorresistente reveló que el desempleo y el bajo nivel educativo se asociaron con menor calidad de vida.

No se encontró asociación entre la calidad de vida, la edad del paciente y la duración de la epilepsia. Un aumento en las puntuaciones del Inventario de depresión de Beck se correlacionó inversamente con las puntuaciones de calidad de vida. Después de realizar un ajuste para las variables de nivel educativo y situación laboral, la escala de depresión de Beck se mantuvo como un factor independiente que afectó a la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria.

El principal hallazgo de este estudio es que la calidad de vida es significativamente menor en los pacientes con epilepsia farmacorresistente frente a los que se encuentran libres de CE. La falta de control de las crisis y la depresión son los factores independientes más importantes que determinan la calidad de vida en dichos pacientes. Asimismo, se evidenció que el porcentaje de pacientes con depresión en el grupo de epilepsia refractaria fue aún más alto (43,5%) que el observado en estudios anteriores, y ninguno de los pacientes estaba recibiendo medicación para el trastorno depresivo al comienzo del estudio, lo cual sugiere que es una patología infradiagnosticada entre estos pacientes.

El artículo de García ME et al<sup>8</sup>, tiene como objetivo principal determinar la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con epilepsia refractaria en comparación con aquellos con epilepsia focal controlada y evaluar el impacto de dichos síntomas sobre la calidad de vida en ambos grupos. Los objetivos secundarios fueron analizar la correlación entre la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y el Inventario de Depresión Beck (BDI), para investigar los factores sociodemográficos y clínicos relacionados con la gravedad de los síntomas depresivos, describir la calidad de vida en los dos grupos, y explorar los factores sociodemográficos y clínicos asociados con la baja calidad de vida. La Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg y el Inventario de Depresión Beck consideran que hay síntomas depresivos con una puntuación mayor

o igual a 10; y la calidad de vida fue evaluada con el Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia QOLIE-31.

En el estudio participaron 515 pacientes y se dividieron en los grupos anteriormente mencionados. Los dos cuestionarios de síntomas depresivos mostraron tasas mucho más altas de estos síntomas en el grupo de epilepsia refractaria. Utilizando la escala de MADRS, la prevalencia de síntomas depresivos en el grupo de epilepsia refractaria fue casi el doble que en el otro grupo y se observaron resultados similares con la BDI, con una tasa general de síntomas depresivos del 48,1% y tasas considerablemente más altas de síntomas depresivos en el grupo de epilepsia refractaria.

En cuanto al grado de asociación y correlación entre las dos escalas se encontró una tasa de prevalencia global de síntomas depresivos del 37,2% cuando se incluyeron pacientes confirmados en ambas escalas. El modelo multivariante demostró que las variables asociadas a puntuaciones más altas de MADRS y BDI incluían estar en el grupo de epilepsia refractaria, tener un nivel educativo inferior, estar sin empleo o de baja, recibir tratamiento para síntomas depresivos, y tener cierto tipo de comorbilidades. En ambos casos, el mayor contribuyente a puntuaciones elevadas en las escalas de depresión fue tener un diagnóstico de trastorno depresivo y no recibir tratamiento para dicha patología.

En lo que respecta a la calidad de vida, aquellos con crisis epilépticas adecuadamente controladas manifestaron una puntuación de calidad de vida considerablemente mejor que aquellos con un peor control. Además, la presencia de síntomas depresivos supuso peores puntuaciones de QOLIE-31 en ambos grupos de estudio. Los pacientes con depresión en el grupo de epilepsia refractaria tuvieron peores puntuaciones en la QOLIE-31 que los pacientes deprimidos en el grupo de epilepsia focal controlada en todas las dimensiones, excepto la preocupación por convulsiones y los efectos de la medicación. Los factores con un impacto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida medida por la escala QOLIE-31 fueron el tipo de epilepsia, la situación de vida y la gravedad de los síntomas depresivos.

Por lo tanto, este estudio otorga una evidencia adicional del efecto perjudicial de los síntomas depresivos entre las personas con epilepsia y, particularmente, en aquellos con epilepsia refractaria. La calidad de vida también se ve más deteriorada en

aquellos con refractariedad. Además, también es observable un empeoramiento de la calidad de vida en aquellos pacientes que tienen un buen control de las crisis, lo que pone de manifiesto la importancia y la fuerte asociación entre síntomas depresivos, calidad de vida y control de las CE. Asimismo, a pesar de la creciente evidencia de la correlación entre los síntomas depresivos y la epilepsia, parece estar todavía infradiagnosticada y mal tratada.

El artículo de Luoni C et al<sup>9</sup>, nos informa de un estudio que tiene como objetivo evaluar la influencia de las variables sociodemográficas, los síntomas depresivos y los efectos adversos de los FAE en la calidad de vida de pacientes con epilepsia farmacorresistente. En dicho estudio fueron incluidos de forma consecutiva en 11 centros de derivación terciaria pacientes con epilepsia cuyas crisis no respondieron al menos a un FAE. De los 933 individuos incluidos fueron 809 los que pudieron completar los cuestionarios de autoevaluación. La calidad de vida fue valorada mediante el cuestionario QOLIE-31 que se compone de 7 subescalas, los efectos adversos a través del Perfil de Eventos Adversos (AEP) y los síntomas depresivos usando el Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II).

En cuanto a los resultados, la media de las puntuaciones en el QOLIE-31 fue baja y en cuanto al AEP se obtuvo una puntuación media que sugiere una carga significativa de toxicidad en muchos pacientes, ya que un 96% de los participantes refirieron al menos un efecto adverso presente siempre o a menudo a lo largo de 4 semanas. 427 pacientes (52,8%) presentaron puntuaciones en el BDI-II sugestivas de depresión y 193 pacientes (23,9%) tuvieron puntuaciones compatibles con depresión moderada-grave. Cuando todas las variables evaluadas se introdujeron en el modelo de regresión lineal por etapas múltiples, seis factores (puntuación AEP, puntuación BDI-II, grado de farmacorresistencia, centro de inscripción, edad y falta de permiso de conducir) surgieron como predictores estadísticamente significativos de la calidad de vida. Las puntuaciones de QOLIE-31 disminuyeron con el aumento de las puntuaciones de AEP (mayor toxicidad por FAE), con puntuaciones altas de síntomas depresivos (BDI-II), mayor edad y con la falta de permiso de conducir. De entre estos el predictor más influyente en la calidad de vida fue la puntuación del AEP. Mientras que presentar un grado menor de farmacorresistencia fue asociado con puntuaciones más altas de QOLIE-31. No hubo evidencias de que la frecuencia de las crisis epilépticas y la aparición de crisis tónico-clónicas fueran predictores

independientes de la calidad de vida, y la frecuencia de las CE presentó una correlación muy débil con las puntuaciones de QOLIE-31.

En el análisis de las subescalas del QOLIE-31, la toxicidad de los FAE (puntuaciones AEP) y el estado de ánimo deprimido fueron los predictores negativos más consistentes y más fuertes en cada uno de los siete dominios. En los dominios de "calidad de vida general", "bienestar emocional" y "energía / fatiga", la influencia de los síntomas depresivos en las puntuaciones fue mayor que la influencia de los efectos adversos. La frecuencia de las crisis epilépticas fue un predictor significativo sólo para las puntuaciones de los dominios "preocupación por las crisis" y "funcionamiento social". La aparición de crisis tónico-clónicas generalizadas fue un predictor significativo sólo para la puntuación de "preocupación por las crisis". También se realizó un análisis entre los pacientes que no manifestaron síntomas depresivos, y en su caso también la puntuación del AEP fue el predictor más importante para todas las subescalas de calidad de vida, salvo para la de "calidad de vida en general" donde los síntomas depresivos mostraron una asociación mayor.

Tras los resultados obtenidos se concluye que entre las múltiples variables que se examinaron, los efectos adversos y los síntomas depresivos fueron, con mucho, los determinantes más importantes en la calidad de vida los pacientes epilépticos. Además, su influencia se recalca aún más por el hallazgo de que estos factores también fueron los predictores más fuertes en las siete subescalas de QOLIE-31. También es importante exponer que a pesar de que las puntuaciones de la BDI-II no equivalen a un diagnóstico clínico, los hallazgos sugieren que hay un problema de infradiagnóstico. Por otro lado, no se identificaron la frecuencia de las crisis epilépticas ni su gravedad como predictores independientes de la calidad de vida.

En el artículo de Azuma H et al<sup>10</sup>, se expone un estudio realizado con la finalidad de investigar la calidad de vida de pacientes con epilepsia y ver como repercuten en dicha calidad el impacto psicosocial, la depresión, las crisis epilépticas y las circunstancias en la vida diaria. En el estudio participaron 102 pacientes y como escala para evaluar la calidad de vida se utilizó la QOLIE-31-P. Como instrumento de diagnóstico rápido de depresión mayor fue empleado el Inventario de Trastornos Neurológicos de Depresión para la Epilepsia (NDDI-E), además de la entrevista clínica realizada por un psiquiatra. El cuestionario de Efectos Secundarios y

Satisfacción de Vida (SEALS) fue utilizado para evaluar el funcionamiento psicosocial, los elementos relacionados con las crisis epilépticas y las circunstancias de la vida.

En lo referente a los resultados, de los 102 pacientes que participaron en el estudio 19 manifestaron depresión (18,6%), y entre ellos 11 no estaban en tratamiento para dicha patología. Por otro lado, entre los pacientes en los que no se objetivaron síntomas depresivos (81,4%), 9 recibían benzodiacepinas para tratar la ansiedad o el insomnio, 3 tomaban antidepresivos para el insomnio y 4 tenían prescritos tranquilizantes para la psicosis. La puntuación global de la escala QOLIE-31-P se asoció de forma significativa con la puntuación global de NDDI-E, SEALS, frecuencia de crisis focales con deterioro del conocimiento y el empleo.

Por lo tanto, los hallazgos encontrados demostraron que la calidad de vida en pacientes con epilepsia está relacionada con el grado de funcionamiento psicosocial, el grado de depresión, la frecuencia de crisis focales y el empleo, en ese orden. Asimismo, se ha constatado que tanto el SEALS como el NDDI-E son herramientas útiles para la detección de algunos aspectos de la calidad de vida de los pacientes con epilepsia en el contexto clínico.

En el artículo realizado por Vicentić S et al<sup>11</sup>, se presenta una investigación que tiene como fin realizar un análisis comparativo de la calidad de vida entre pacientes con epilepsia generalizada, epilepsia focal del lóbulo temporal y epilepsia focal extratemporal. Sobre todo buscaban analizar el nivel de discapacidad de estos pacientes cuando se trata de la vida familiar, el trabajo, la vida social y las relaciones con otras personas. El objetivo secundario fue analizar la influencia de la ansiedad sobre la calidad de vida. La muestra consistía en los 3 grupos citados anteriormente, componiéndose cada grupo de 30 pacientes, y además el nivel de ansiedad de los tres grupos se comparó con el de un grupo control formado por 30 sujetos sanos. El Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) fue la herramienta utilizada para evaluar cuantitativamente la ansiedad, indicando a mayor puntuación una ansiedad más grave. El nivel de discapacidad funcional debido a la ansiedad se midió con la escala de discapacidad de Sheehan (SDS). Esta escala es un instrumento para la evaluación del deterioro funcional de tres dominios: trabajo/escuela, vida social, vida familiar y el funcionamiento en casa.

En sus resultados se observó que no hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a la edad o el género. Al evaluar el nivel de deterioro funcional con la escala de Sheehan se objetivó que los pacientes con epilepsia extratemporal obtuvieron puntuaciones mayores, lo que se traduce en un nivel de discapacidad funcional mayor. El grupo de epilepsia temporal presentó puntuaciones ligeramente más bajas y aquellos con epilepsia generalizada fueron los que obtuvieron menor puntuación.

El siguiente nivel de comparación se realizó para ver la influencia de la discapacidad funcional en diferentes áreas como el trabajo, el ocio y la vida social, y la vida familiar y labores domésticas. Tras llevar a cabo el análisis se evidenció que los pacientes con epilepsia focal extratemporal tienen el mayor grado de deterioro del funcionamiento en el ámbito laboral, significativamente más que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y epilepsia generalizada. Cuando se trata de dominio de la vida social y actividades de ocio, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y extratemporal tienen un mayor grado de discapacidad que los pacientes con epilepsia generalizada. Por otro lado, cuando se trata de la vida familiar y el funcionamiento en el hogar, los pacientes con afectación del lóbulo temporal manifiestan el mayor deterioro, los pacientes con epilepsia extratemporal presentan un deterioro ligeramente menor, mientras que los pacientes con epilepsia generalizada tienen la menor discapacidad en este ámbito. Además, se estudió la correlación entre las dos escalas empleadas, la BAI y la SDS, y se obtuvo que presentaban una asociación estadísticamente significativa.

Por lo tanto, el grado de deterioro en el funcionamiento es mayor en pacientes con epilepsia extratemporal y del lóbulo temporal en comparación con pacientes con epilepsia generalizada. Asimismo, la asociación entre las escalas muestra claramente la importante influencia de la ansiedad sobre la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

El artículo desarrollado por Villanueva V et al<sup>12</sup>, nos informa acerca del estudio ESPERA (European observational Study on ePileptic patiEnts Requiring at least two Antiepileptic drugs) cuyo objetivo fue determinar el impacto económico sobre la calidad de vida de la epilepsia resistente a fármacos (ERF), de acuerdo con la definición de la ILAE, en pacientes adultos que tenían epilepsia focal. El análisis de los costes se evaluó desde las perspectivas del Sistema Nacional de Salud (SNS),

considerando los recursos ambulatorios y hospitalarios, y desde la perspectiva de la sociedad, considerando también la necesidad de cuidadores. La percepción de la calidad de vida relacionada con la epilepsia se midió a través del cuestionario QOLIE-31P, la presencia de depresión mayor con la herramienta NDDIE y la percepción del estado de salud general con el cuestionario EQ-5D-3L.

En cuanto a los resultados, de entre los 304 pacientes seleccionados se analizaron los datos de 263. Según la definición de la ILAE el 70,0% de los pacientes incluidos presentaba ERF, mientras que el 20,3% fueron pacientes controlados y el 9,7% fueron clasificados como indefinidos. Las características demográficas fueron generalmente similares entre los pacientes con ERF y los pacientes respondedores, exceptuando 3 en las que hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Así, el 24,2% de los pacientes con respuesta a FAE tenía estudios universitarios, frente al 11,9% de los pacientes con ERF, el 55,3% de los pacientes respondedores estaba en situación laboral activa frente al 30,8% de pacientes con ERF y hasta el 92,3% de los pacientes respondedores que poseían el permiso de conducción eran conductores frente al 27,4% de los pacientes con ERF. Respecto al tratamiento farmacológico, el número medio de FAE fue superior en aquellos con ERF en comparación con pacientes respondedores, 2,6 ( $\pm 0,7$ ) vs 2,3 ( $\pm 0,6$ ), respectivamente. El 60,6% de los pacientes recibió biterapia con FAE, el 28,5% triterapia y el 10,9% politerapia con más de 3 FAE.

Por lo que respecta a los costes, el coste medio anual por paciente fue mayor, en los pacientes con farmacorresistencia frente a los respondedores, tanto desde la perspectiva de la sociedad (6.304 D vs 4.147), como desde la perspectiva del SNS (4.964 vs 2.978). Bajo ambas perspectivas, los pacientes con epilepsia resistente presentaron más costes asociados al tratamiento con FAE, hospitalizaciones, visitas al neurólogo y también más costes asociados a las visitas a urgencias. Desde el punto de vista cuantitativo la diferencia entre los pacientes con ERF y los controlados fue debida esencialmente al coste de los FAE (52%) y las hospitalizaciones (37%), constituyendo ambos casi el 90% del coste incremental.

Por otro lado, la puntuación global de la calidad de vida obtenida del cuestionario QOLIE-31P fue de 60,4 y se pudo objetivar una fuerte asociación entre la respuesta a los FAE y la calidad observada. Además, la puntuación global fue disminuyendo

conforme la frecuencia de las crisis se incrementaba, pudiendo observarse una puntuación de 69,2 en los pacientes libres de crisis, mientras que aquellos con crisis presentaban un 56,7. La puntuación global del NDDIE fue mayor en los pacientes con ERF frente a los respondedores, indicando un peor estado de salud entre los farmacorresistentes. En cuanto a la escala EQ-5D-3L, la percepción de los pacientes respecto a la calidad de vida general obtuvo mejores resultados para los respondedores que para los farmacorresistentes: puntuación media de 75,6 en pacientes respondedores en comparación con 64,7 en pacientes con ERF.

De los hallazgos obtenidos se desprende que los pacientes con epilepsia farmacorresistente generan un mayor consumo de recursos sanitarios y por tanto, suponen un coste más elevado que los pacientes controlados. Asimismo, en comparación a los pacientes ERF, los controlados presentaron mejores puntuaciones en las escalas calidad de vida y menor incidencia de depresión. El estudio ESPERA confirma así la relevancia del control de las crisis epilépticas en la percepción de la calidad y en el estado anímico.

El artículo de Viteva E<sup>13</sup> tiene como propósito evaluar el impacto del estigma percibido en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria. En el estudio participaron en total 140 pacientes, 70 tenían epilepsia refractaria y otros 70 epilepsia sensible a fármacos antiepilépticos. Todos los participantes completaron una escala de estigma que se componía de 3 preguntas y con la puntuación obtenida se clasificaba el estigma en base a la gravedad: 0 = no estigma, 1 = estigma leve, 2 = moderada y 3 = severo. Los pacientes con epilepsia refractaria también completaron la escala de calidad de vida QOLIE-89, la cual contiene 89 puntos distribuidos en 17 subescalas divididas a su vez en 5 grupos: subescalas asociadas a salud física, salud mental, salud social, epilepsia y un último grupo asociado a una evaluación más general de salud global y calidad de vida en general.

De acuerdo con los resultados de la escala del estigma, 26 pacientes con epilepsia refractaria (37,1%) refirieron estigmatización y en cuanto a la gravedad, 7 pacientes (10%) presentaron estigma leve, 3 (4,3%) moderado y 16 (22,9%) severo. Solamente 4 pacientes (5,7%) con epilepsia sensible a fármacos alegaron estigmatización moderada.

En base a los resultados obtenidos en escala QOLIE-89 se observa que el estigma percibido por los pacientes tuvo un impacto negativo en la puntuación global de dicha escala, así como en todas las subescalas, exceptuando aquellas referentes a cambios en la salud y relaciones sexuales. Asimismo, los pacientes con epilepsia refractaria que declararon estigmatización de forma habitual tuvieron puntuaciones bajas en las subescalas de percepción de la salud, bienestar emocional, memoria, limitaciones de funciones físicas, atención/concentración, energía y fatiga y desánimo con respecto a la salud. En cuanto a la evaluación de la subescala " calidad de vida en general ", el 90,9% de los pacientes con estigma severo y el 66,7% de aquellos con estigma leve y moderado dieron puntuaciones bajas.

Por tanto, en base a todos los hallazgos se concluye que grado de estigma percibido tiene un impacto negativo en todos los aspectos de la calidad de vida y que existe una asociación inversa, ya que cuanto más severo es el grado de estigma peores puntuaciones se obtienen para la subescala correspondiente.

Por último, los investigadores que participaron en el estudio correspondiente al artículo de Yadegary MA et al<sup>14</sup>, querían determinar el efecto que causaría en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia utilizar un programa para el entrenamiento de la autogestión. La calidad de vida fue determinada a través de la escala QOLIE-31-P y en el estudio participaron 60 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos, el grupo de casos y el grupo de controles. El material didáctico para el aprendizaje de la naturaleza de la epilepsia y la autogestión se suministró en 4 sesiones de 2 horas. En la primera sesión se proporcionó información acerca de los aspectos médicos de epilepsia (definición, causas, tipos de CE, diagnóstico, etc), mientras que las siguientes sesiones se centraron en la autogestión trabajando conceptos como la gestión de medicamentos, gestión de la información, gestión de la seguridad, gestión del estilo de vida y gestión de las CE.

En cuanto a los resultados, al comienzo del estudio antes de realizar la intervención, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en términos de especificaciones personales, ni tampoco en cuanto a puntuaciones y dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, un mes después de la intervención sí que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con respecto a las puntuaciones y dimensiones de calidad de vida, evidenciándose mejor

calidad de vida en el grupo de casos. Dados los resultados se puede deducir que los programas de entrenamiento en la autogestión mejoran la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, lo cual pone de manifiesto que las variables psicosociales pueden tener una importancia que va incrementándose frente las variables biomédicas.

## 5. DISCUSIÓN

Uno de los hallazgos más importantes encontrados en esta revisión bibliográfica es que cada vez se da más relevancia a otros aspectos asociados a la epilepsia y no solo a la enfermedad en sí misma. Lo cual se manifiesta por la cantidad de publicaciones actuales que hay sobre el tema que tratamos. Como hemos podido comprobar, a lo largo del apartado de resultados, se han examinado diferentes artículos y cada uno de ellos exploraba y analizaba unas variables concretas. Sin embargo, es natural percatarse de que varias de esas variables son objeto de estudio común a más de un artículo.

Se ha podido comprobar como hay multitud de factores que han sido analizados y han demostrado afectar a la calidad de vida de la epilepsia en más de un aspecto. Así, en el artículo realizado por Quigg M et al<sup>6</sup> se pone de manifiesto la alta prevalencia de insomnio en pacientes con epilepsia y su papel como importante comorbilidad asociada negativamente a la calidad de vida y a las crisis. Asimismo, también se evidenciaron asociaciones negativas entre el insomnio y el estado de ánimo, mostrándose la depresión como otra comorbilidad influyente en la calidad de vida. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones ya que a pesar de haberse establecido una asociación entre el insomnio y el empeoramiento de la calidad de vida, no fue posible determinar la relación causa efecto con claridad. Por ello, sería necesario realizar más investigaciones a través de estudios longitudinales para tratar de dilucidar la causalidad y poder plantear si el tratamiento del insomnio puede representar un papel importante en vistas a mejorar la calidad de vida del paciente epiléptico.

En el caso del artículo de Akdemir V et al<sup>7</sup>, se recalca la importancia del control de las crisis de cara a la calidad de vida, ya que se demuestra que en los pacientes con

epilepsia farmacorresistente se obtiene una menor puntuación en las escalas de calidad. Lo cual también se evidencia en el estudio de García ME et al<sup>8</sup>. No obstante, ya es conocido por todos que la falta de control de las crisis es uno de los factores más influyentes y ha sido atendida a lo largo de los años, por lo que es más importante subrayar los hallazgos encontrados con respecto a la depresión y otras comorbilidades.

En el estudio de Akdemir V et al<sup>7</sup>, también se demuestra que el porcentaje de pacientes con depresión era mayor en el grupo de epilepsia refractaria, evidencia objetivada también por Villanueva V et al<sup>12</sup>, y también que ninguno de esos pacientes estaba siendo tratado para dicha patología, por lo tanto se encuentra infradiagnosticada. En la investigación realizada por García ME et al<sup>8</sup>, se vuelve a observar la falta de diagnóstico, también en la de Azuma H et al<sup>10</sup> y en la de Luoni et al<sup>9</sup>. Tales evidencias sugieren la necesidad de hacer mayor hincapié en el diagnóstico exhaustivo de la patología psiquiátrica en pacientes epilépticos y una vez diagnosticada realizar un enfoque coordinado del tratamiento de la propia epilepsia y de los trastornos del ánimo. De esta manera, si se consiguiera un buen control de la patología psiquiátrica, se obtendría también una mejoría sustancial de la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, en el estudio llevado a cabo por Vićentić S et al<sup>11</sup>, se valora el nivel de discapacidad funcional asociado a diferentes áreas (trabajo/escuela, vida social, familiar y tareas del hogar) en pacientes con diferentes tipos de epilepsia. Se concluyó que el deterioro funcional en todos los ámbitos era mayor en pacientes con epilepsia focal extratemporal y del lóbulo temporal frente a los pacientes con epilepsia generalizada. Además, también analizan la repercusión negativa de la ansiedad en la calidad de vida, volviendo a incidir en la importancia de la patología psiquiátrica. Al igual que este, el estudio de Azuma H et al<sup>10</sup>, también valoraba aspectos del funcionamiento psicosocial y la influencia que supone el factor del empleo. De esta forma, vuelve a resultar evidente la necesidad de un concepto más amplio y coordinado de tratamiento que demanda la integración conjunta de tratamiento neurológico con FAE y tratamiento psiquiátrico con fármacos, psicoterapia y terapia social, con el fin de no dejar ninguna comorbilidad desatendida.

En el estudio de Luoni et al<sup>9</sup>, se pone de manifiesto la repercusión negativa que suponen los efectos adversos de los fármacos, sobre todo presentes en aquellos pacientes que presentan epilepsia farmacorresistente y se encuentran en tratamiento en politerapia. De esta manera, invita a considerar que cuando el control de las crisis no puede lograrse es probable que sea mucho más beneficioso intentar reducir la carga de toxicidad de los FAE que las actuaciones dirigidas a disminuir la frecuencia de las crisis epilépticas.

Por otra parte, la investigación realizada por Villanueva V et al<sup>12</sup>, aparte de valorar factores nombrados anteriormente examinan también el impacto económico que supone la epilepsia resistente a fármacos, siendo el único artículo encontrado que analiza este factor. De este análisis se concluye que los pacientes farmacorresistentes suponen un mayor consumo de recursos sanitarios debido al uso de politerapia, hospitalizaciones, visitas al neurólogo y a urgencias. De esto se deduce que un control inadecuado de la epilepsia se traduce en un aumento de los costes, lo cual podría evitarse aplicando un buen enfoque del tratamiento para lograr así un mejor control.

Además, es importante señalar la importancia de las herramientas empleadas para poder evaluar la calidad de vida, ya que son una manera útil de valorar la percepción del estado global y de satisfacción personal en un momento dado y especialmente en la práctica clínica en el seguimiento prolongado del paciente epiléptico<sup>2</sup>.

La baja autoestima y el sentimiento de estigmatización son otros de los factores de tipo psicológico influyentes en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. En el artículo de Viteva E et al<sup>13</sup> se analizan estos factores concluyendo que suponen una repercusión importante en aquellos que lo sienten de manera habitual, mostrando malas puntuaciones en diferentes subescalas de la calidad de vida analizadas, tales como: percepción de la salud, bienestar emocional, memoria, atención, concentración, etc. Una vez más este problema resalta la necesidad de aplicar un enfoque multidisciplinar de cara al tratamiento, incrementando la importancia de formas de tratamiento psicosocial, medios de comunicación y educación del paciente.

Por último, de los resultados obtenidos en el artículo de Yadegary MA et al<sup>14</sup> se concluyó que aquellos pacientes que habían empleado los programas de entrenamiento de la autogestión en diferentes aspectos habían tenido una mejora en la calidad de vida. Esto sugiere que en muchas ocasiones los pacientes con epilepsia no están debidamente informados en cuanto a su enfermedad y todo lo que se deriva de ella. Esta incertidumbre repercute en la calidad de vida y subraya una vez más la ineludible necesidad de enfocar la epilepsia como algo más que una patología médica centrada en las crisis. Si por el contrario, la información sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la epilepsia, se explicara por el neurólogo de forma clara y concisa al paciente y sus familiares, junto con la información existente en los libros divulgativos y en páginas web, así como las intervenciones educativas con respecto a la enfermedad, se reduciría la depresión y la ansiedad, además de favorecerse el cumplimiento del tratamiento mejorando el manejo de la enfermedad y por tanto la calidad de vida<sup>2</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

Tras haber finalizado el análisis podemos concluir que a pesar de que la epilepsia es una enfermedad definida por la presencia de crisis epilépticas, en ella influyen múltiples factores que deben considerarse comorbilidades asociadas que suponen una gran repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes. Dichas comorbilidades son principalmente los trastornos psiquiátricos como la depresión y los trastornos de ansiedad; la cantidad de fármacos empleados para el control de las crisis y los efectos adversos que provocan; y las limitaciones sociales y laborales. El tratamiento de la epilepsia se ha enfocado a lo largo de muchos años de manera casi exclusiva al control de las crisis epilépticas y a pesar de que desde hace algunos años la actitud está cambiando, es imprescindible recalcar que se requiere ineludiblemente un tratamiento con un enfoque multidisciplinar que englobe el control de las crisis epilépticas y los otros factores. Es decir, debería ofrecerse a los pacientes tratamiento farmacológico para las crisis y para los trastornos psiquiátricos, además de terapias psicosociales y acceso a información y programas que aumenten sus conocimientos y seguridad. Asimismo, es esencial el empleo de herramientas para el diagnóstico de las diferentes comorbilidades asociadas, como escalas y cuestionarios de valoración

de la calidad de vida para que de esta forma ninguno de los aspectos pase desapercibido y sean debidamente tratados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Trescher WH, Lesser RP. Epilepsias. En: Campdelacreu J. Neurología clínica. Vol 2. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2010. p 1921-1958.
2. Aguilar M, Alonso O, Arenas C, Arrabal L, Blanco B, Busquier H, et al. Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Barcelona: Viguera;2015.
3. Ropper AH, Samuels MA. Epilepsia y otros trastornos convulsivos. En: de León Fraga J, García Carbajal NL, Gonzalez Loyola G, et al, editores. Adams y Víctor. Principios de neurología. 9ª ed. México: McGraw-Hill; 2011. p. 304-338.
4. Fisher RS, Van Ende Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and Epilepsy: definitions proposed by the Internacional League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.
5. Berg AT, Berkovic SM, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-85.
6. Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Research*. 2016;122:91-96.
7. Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Bel*. 2016;116(4):513-518.
8. García ME, García-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Research*. 2015;110:157-165.
9. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled

patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*. 2011;52(12):2181-2191

10. Azuma H, Akechi T. Effects of psychosocial functioning, depression, seizure frequency, and employment on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2014;41:18-20.
11. Vićentić S, Nenadović M, Nenadović N, Simonović P. Analysis of Quality of Life and Anxiety in Patients with Different Forms of Epilepsy. *Irs J Psychiatry Relat Sci*. 2013;50(1):55-59.
12. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M et al. Impacto económico y en la calidad de vida de la epilepsia resistente en España: estudio ESPERA. *Neurología*. 2013;28(4):195-204.
13. Viteva E. Impact of stigma on the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2013;22(1):64-69.
14. Yadegary MA, Maemodan FG, Nayeri ND, Ghanjekhanlo A. The effect of self-management training on health-related quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2015;50:108-112.