

Alteraciones del sueño y calidad de vida en la epilepsia parcial refractaria: resultados del estudio SLEEP

Irene García-Morales, Antonio Gil-Nagel, Jesús de Rosendo, Alberto Torres-Falcón

Unidad de Epilepsia; Hospital Universitario Clínico San Carlos (I. García-Morales). Programa de Epilepsia; Hospital Ruber Internacional (I. García-Morales, A. Gil-Nagel). Eisai Farmacéutica, S.A. (J. de Rosendo, A. Torres-Falcón). Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Irene García Morales. Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid.

E-mail:

garciamorales2@gmail.com

Financiación:

Estudio promovido y financiado en su integridad por Eisai Farmacéutica, S.A.

Agradecimientos:

A los investigadores que han aportado pacientes a este estudio y también a Anna Ramírez (RPS) por su soporte en la redacción del presente manuscrito.

Investigadores participantes en el estudio SLEEP:

J. Abellá Corral, A. Acebes Fuertes, A. Alfaro Sáez, A. Alonso Cánovas, J. Álvarez Gutiérrez, R. Amela Peris, M. Asensio Asensio, J.J. Asensio Marchante, J.J. Baiges Octavio, F. Barriga Hernández, J.L. Becerra Cuñat, V. Bertol Alegre, H. Bhatthal Guede, W. Bowakim Dib, J. Burcet Dardé, A. Callen Soto, D.M. Campos Blanco, F. Cañadillas Hidalgo, I. Casado Naranjo, J. Cerdá Fayos, S. Cristóbal Sassot, F. Delgado López, E. Durán Ferreras, E. Elices Palomar, A. Escartín Siquier, J.B. Espinal Valencia, M. Falip Centellas, J. Flores Galdo, A. Fraile Pereda, L. Gabaldón Torres, M.L. Galiano Fragua, N. García Barragán, M. García Fernández, M.E. García García, G. García Martín, A. García Martínez, H. García Miranda, I. García Morales, F.J. Garzón Maldonado, V. Giménez de Béjar, A. Gómez Caicoya, A. Gómez Camello, A. Gómez Díaz-Castroverde, J.C. Gómez Sánchez, J. Gutiérrez García, V. Hernando Requejo, F. Iglesias Díez, V. Iváñez Mora, C.M. Jurado Cobo, M. Kutyla, F. Lacruz Bescós, M. Llaneza

Introducción. Las alteraciones del sueño son frecuentes en pacientes con epilepsia y se correlacionan con una peor calidad de vida.

Objetivos. Evaluar la prevalencia de las alteraciones del sueño en pacientes con epilepsia focal refractaria y no refractaria y explorar la influencia de estas alteraciones en la calidad de vida de los pacientes.

Pacientes y métodos. Estudio epidemiológico, controlado, transversal, realizado en 150 consultas ambulatorias de neurología. Se reclutaron pacientes que habían sido tratados con dos fármacos antiepilépticos desde el inicio de la enfermedad (18-55 años).

Resultados. Se incluyeron 237 pacientes con epilepsia focal no refractaria y 264 pacientes con epilepsia focal refractaria. El 22% del grupo con epilepsia no refractaria y el 45% del grupo con epilepsia refractaria ($p < 0,0001$) padecían alguna alteración del sueño. Los pacientes con epilepsia refractaria tenían peor calidad de vida ($p < 0,001$) medida con el cuestionario de calidad de vida QOLIE-10. Se observó una correlación positiva y significativa entre la calidad de vida y la calidad del sueño, tanto en el insomnio crónico ($r = 0,65$; $p < 0,0001$) como en la somnolencia excesiva diurna ($r = 0,43$; $p < 0,0001$).

Conclusión. Las alteraciones del sueño son más frecuentes en la epilepsia refractaria que en la no refractaria, y afectan a la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave. Alteraciones del sueño. Calidad de vida. Epilepsia no refractaria. Epilepsia parcial. Epilepsia refractaria. Insomnio crónico. Somnolencia excesiva diurna.

Introducción

Cerca del año 400 a. de C., Hipócrates y Aristóteles ya describieron la relación entre epilepsia y sueño. Más recientemente, a finales del siglo XVIII, esta relación fue documentada por varios autores, quienes observaron que hasta un 45% de los pacientes con crisis tonicoclónicas tenían crisis nocturnas y, en el 15% de los casos, estas crisis ocurrían solamente en el sueño nocturno [1,2].

La relación entre epilepsia y sueño es bidireccional, y sus interrelaciones, complejas. Por un lado, las alteraciones del ánimo causadas por la epilepsia [3], así como su tratamiento (especialmente en politerapia) [4-6] y la frecuencia e intensidad de las crisis [6], pueden afectar la calidad del sueño de los pacientes. Por otro lado, la somnolencia diurna y el insomnio causados por alteraciones del sueño, como la apnea obstructiva del sueño, o la narcolepsia y la privación de sueño, pueden influir en el control de las crisis epilépticas [3,6].

Las bases fisiológicas de la relación entre epilepsia y sueño se conocen parcialmente. Se sabe que el aumento de sincronía en las fases no REM (*non ra-*

pid eye movement) favorece la aparición de actividad epileptiforme y crisis, y, de hecho, se ha observado que algunos tipos de epilepsia, principalmente epilepsias del lóbulo frontal, solamente presentan crisis durante las fases no REM del sueño [1,2,6]. Por el contrario, es probable que las características del sueño REM no faciliten la aparición de actividad epileptiforme; de hecho, tan sólo un pequeño porcentaje de crisis (0-5%) ocurre en esta fase [7].

Pese al gran impacto de los trastornos del sueño sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, son pocos los estudios publicados que exploran esta relación y sus resultados son contradictorios. Sin embargo, los diferentes trabajos publicados coinciden en que la ansiedad, la depresión y las alteraciones del sueño se correlacionan con una peor calidad de vida en los pacientes con epilepsia [8-11].

Hasta el momento, no existen estudios que exploren la relación entre la epilepsia parcial refractaria, la epilepsia parcial no refractaria y las alteraciones del sueño en adultos. Así pues, el presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de alteraciones del sueño en pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria en comparación con los

pacientes con epilepsia parcial no refractaria, así como la influencia de estas alteraciones sobre la calidad de vida en dichos pacientes.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, controlado, transversal, multicéntrico, realizado en 150 unidades de epilepsia y consultas de neurología en toda España. Los pacientes fueron reclutados entre diciembre de 2009 y marzo de 2010. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas en epidemiología, y su protocolo fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos los pacientes recibieron información detallada sobre el estudio y proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar en él antes de su inclusión.

Muestra

Se reclutaron pacientes de entre 18 y 55 años, diagnosticados de epilepsia parcial desde al menos 12 meses antes de la inclusión, que acudieran a la consulta de su neurólogo por cualquier motivo. Los pacientes debían haber recibido tratamiento con dos fármacos antiepilépticos (FAE) desde el inicio de la enfermedad, ya fuera en dos monoterapias sucesivas, o bien iniciando el tratamiento con un FAE en monoterapia y añadiendo posteriormente un segundo FAE. Se consideraron casos aquellos pacientes con epilepsia parcial refractaria, es decir, que hubieran presentado seis crisis o más en los últimos seis meses; mientras que los pacientes que no hubieran presentado ninguna crisis en los últimos seis meses se consideraron controles (pacientes con epilepsia parcial no refractaria). Los pacientes que hubieran tenido entre una y cinco crisis en los últimos seis meses fueron excluidos del estudio.

Variables

Las alteraciones del sueño se evaluaron mediante la versión española de la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) [12,13] y de la *Athens Insomnia Scale* (AIS) [14,15]. La ESS es una escala unidimensional diseñada para detectar la somnolencia excesiva diurna, que consiste en un breve cuestionario de ocho ítems que pregunta al paciente sus posibilidades de dormirse en diferentes situaciones cotidianas. Cada ítem se

puntuaba de 0 (nunca se adormilaría) a 3 (grandes posibilidades de que se adormilase), obteniéndose una puntuación global de entre 0 y 24 puntos. En la población española, se considera que un paciente sufre somnolencia excesiva diurna si tiene una puntuación superior a 12 en la ESS [13]. La AIS es una escala que evalúa el insomnio crónico a través de un cuestionario de ocho apartados con cuatro opciones de respuesta cada uno, que se puntúan de 0 a 3. Los cuatro primeros apartados evalúan la cantidad de sueño, el quinto su calidad y los tres últimos el impacto diurno del insomnio. La puntuación global de la AIS oscila entre los 0 y los 24 puntos, y se considera que un paciente tiene insomnio crónico si su puntuación es superior a 6.

La calidad de vida de los pacientes se evaluó mediante la versión española del cuestionario *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-10) [16,17]. Se trata de un cuestionario de 10 ítems referido a las cuatro semanas previas a su cumplimentación. Los ítems del QOLIE-10 se dividen en dimensiones generales y específicas, agrupadas en tres factores: efectos de la epilepsia, salud mental y funcionamiento social. La puntuación total de este cuestionario puede variar desde 10 (mejor calidad de vida) hasta 50 puntos (peor calidad de vida).

La presencia de ansiedad y depresión en los pacientes se evaluó mediante la versión española de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [18, 19]. Esta escala se divide en dos subescalas independientes, una de ansiedad y la otra de depresión, con siete preguntas cada una. Cada pregunta se puntuaba de 0 a 3, de modo que la puntuación total para cada subescala oscila entre 0 y 21, y la puntuación total de la HADS oscila entre 0 y 42. En la población española, el punto de corte para considerar que el paciente presenta un trastorno es de 4-7 en la subescala de depresión y de 7-10 en la subescala de ansiedad [19].

Además, se recogieron los datos demográficos de los pacientes, sus antecedentes personales y resultados de la exploración física, los datos clínicos y el tratamiento de la epilepsia (incluyendo medicación previa y concomitante).

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño de muestra se realizó asumiendo que la prevalencia de alteraciones de sueño en pacientes con epilepsia parcial refractaria es del 38,6% [3]. Se calculó que un tamaño muestral de 334 pacientes por grupo permitiría detectar diferencias del 10% entre la prevalencia de alteraciones del sueño en los pacientes con epilepsia parcial refractaria

González, E. López Gomáriz, F.J. López González, A.C. López Velosa, F.J. López-Trigo Pichó, M. Lustres Pérez, M.L. Martín Barriga, M. Martín Bujanda, M. Martín Moro, J.A. Mauri Llerda, V. Medrano Martínez, J. Mercadé Cerdá, P.J. Modrego Pardo, J.A. Molina Arjona, T. Molina Nieto, A. Molins Albanell, A. del Moral García, M.D. Morales Martínez, V. Moreno Alegre, I. Moreno Gómez, J.J. Muñoz-Torrero Rodríguez, J. Ojeda Ruiz de Luna, A. Oliveros Cid, A. Oterero Durán, J. Parra Martínez, A. Pato Pato, C. Peiró Vilaplana, E. Peral i Pellicer, N. Pérez Carmona, J.L. Pérez López, M.C. Pérez Viéitez, R. Piñero Bolaño, A. Ponz de Tienda, J.J. Poza Aldea, R. Querol Pascual, M.T. Rivas López, L. Rodero Fernández, I. Rodríguez Constenla, J.M. Rodríguez García, D. Rodríguez Gómez, J.M. Rodríguez Navarro, X. Rodríguez Osorio, E. Rubio Nazábal, R.A. Saiz Díaz, J. Salamero Martínez, J. Salas Felipe, G. Salazar Tortoleiro, A. Salvador Aliaga, C. Sánchez Ortiz, E. Santamarina Pérez, F. Sebastián de la Cruz, P. Serrano Castro, J.M. Serratosa Fernández, L. Soler Singla, D. Sopolana Garay, G. Soriano Hernández, J.A. Tamayo Toledo, F. Tarriza García, J. Tejeiro Martínez, M. Toledo Argany, C. Tordesillas Lía, D. Tortosa Conesa, A. Ugarte Eloca, A. Valls Santasusana, J.M. Vega Pérez, F.J. Viguera Romero, V. Villanueva Haba, M.E. Villar Villar, T. Villarroya Pastor, I. Villegas Martínez, F. Viñuela Fernández, R.M. Vivanco Hidalgo, M.A. Zea Sevilla.

Aceptado tras revisión externa: 26.06.13.

Cómo citar este artículo: García-Morales J, Gil-Nagel A, De Rosendo J, Torres-Falcón A. Alteraciones del sueño y calidad de vida en la epilepsia parcial refractaria: resultados del estudio SLEEP. *Rev Neurol* 2014; 58: 152-60.

© 2014 Revista de Neurología

Tabla I. Datos demográficos y clínicos.

		Epilepsia no refractaria (n = 237)	Epilepsia refractaria (n = 264)
Datos demográficos	Edad media (años)	38,33 ± 12,24	39,55 ± 12,71 ^b
	Sexo (hombres)	113 (47,7%)	138 (52,3%)
Antecedentes personales	Antecedentes médico-quirúrgicos relevantes	83 (35,0%)	133 (50,4%) ^c
	Trastornos mentales y del comportamiento	4 (1,7%)	25 (9,5%)
	Anomalías en la exploración física	23 (9,7%)	43 (16,3%) ^c
Medicación concomitante	Pacientes que toman medicación concomitante	66 (27,8%)	115 (43,6%) ^c
	Tipo de medicación ^a		
	Ansiolíticos	15 (22,7%)	42 (36,5%)
	Antagonistas de los receptores de angiotensina II	4 (6,1%)	12 (10,4%)
	Antiagregantes	7 (10,6%)	14 (12,2%)
	Antidepresivos	5 (7,6%)	27 (23,5%) ^c
	Antiinflamatorios no esteroideos	3 (4,5%)	7 (6,1%)
	Antipsicóticos	0	7 (6,1%)
	Betabloqueantes	1 (1,5%)	6 (5,2%)
	Diuréticos	6 (9,1%)	4 (3,5%)
	Hipoglucemiantes orales	2 (3,0%)	10 (8,7%)
	Hipolipemiantes	8 (12,1%)	17 (14,8%)
	IECA	5 (7,6%)	12 (10,4%)
Otra	26 (39,4%)	22 (19,1%) ^c	

Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que toman medicación concomitante. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ^aTipos de medicación con frecuencia superior al 5% al menos en uno de los grupos de estudio; ^bn = 262; ^cp < 0,05.

y pacientes con epilepsia parcial no refractaria, con una potencia del 80% y un nivel de significación de 0,05, utilizando el test de χ^2 . Considerando una pérdida de pacientes evaluables del 5%, se calculó que se necesitaría un total de 704 pacientes.

Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SAS v. 9.2. Todos los análisis se efectuaron a partir del número de casos válidos (*n*) para cada variable. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes, así como los resultados de las escalas empleadas

(ESS, AIS, QOLIE-10 y HADS), se describieron mediante *n* y porcentajes (variables cualitativas) o bien mediante media ± desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 (variables cuantitativas). Todas las comparaciones se realizaron mediante el test de ANOVA. La asociación entre las alteraciones del sueño con la calidad de vida y con la frecuencia de aparición de crisis nocturnas se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

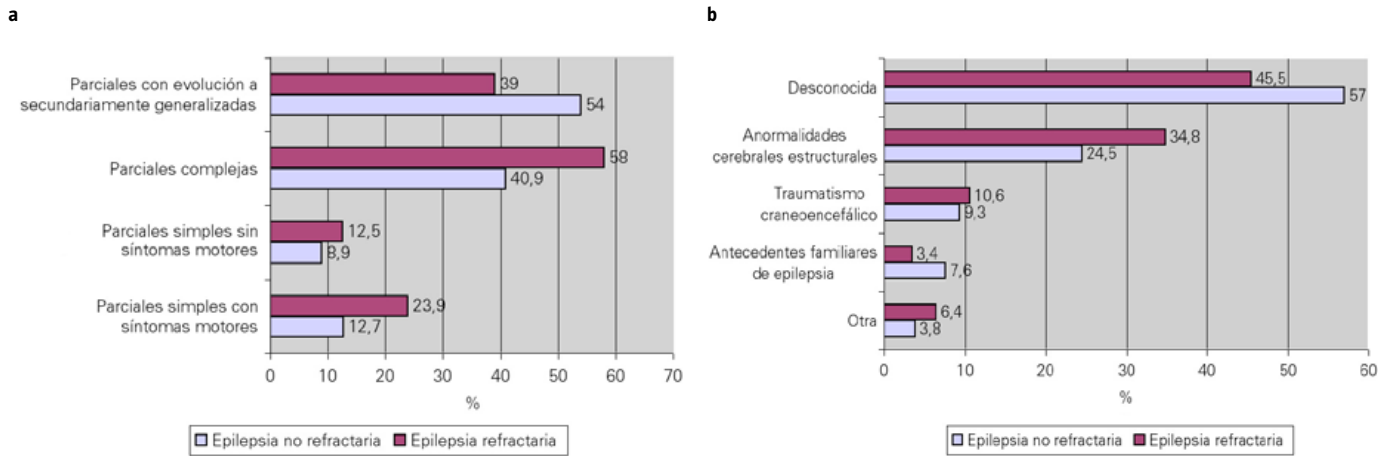
Datos demográficos y clínicos

Un total de 729 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los que 228 (31%) se consideraron no evaluables por no cumplir los criterios de selección. Se obtuvieron, pues, 501 pacientes evaluables, 264 con epilepsia parcial refractaria (casos) y 237 con epilepsia parcial no refractaria (controles).

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se resumen en la tabla I. Los pacientes con epilepsia refractaria presentaron significativamente más antecedentes médicos y quirúrgicos relevantes según criterio médico ($p = 0,0005$) y más anomalías en la exploración física ($p = 0,0269$) que los pacientes con epilepsia no refractaria. Además, tomaban significativamente más medicación concomitante ($p = 0,0003$), en especial antidepresivos ($p = 0,0069$).

En los seis meses anteriores a su inclusión en el estudio, los pacientes con epilepsia refractaria habían tenido una media de 14,53 ± 12,20 crisis, de las que una media de 4,46 ± 9,12, aproximadamente un tercio del total, había ocurrido durante el sueño. La figura 1 muestra las características clínicas de la epilepsia en ambos grupos de pacientes. El porcentaje de pacientes con crisis parciales complejas ($p = 0,0001$) y crisis parciales simples con síntomas motores ($p = 0,0013$) fue significativamente superior en el grupo de epilepsia refractaria, mientras que los pacientes con epilepsia no refractaria presentaban un porcentaje mayor de crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas ($p = 0,0008$). La etiología de la epilepsia también mostró diferencias significativas entre grupos: mientras que la epilepsia de origen desconocido ($p = 0,0101$) y la epilepsia con antecedentes familiares ($p = 0,0383$) fueron más frecuentes entre los pacientes con epilepsia no refractaria, la etiología más frecuente entre los pacientes con epilepsia refractaria fue la presencia de lesiones cerebrales estructurales ($p = 0,0113$).

Los fármacos más empleados como primer tratamiento fueron la carbamacepina (23%) y el ácido

Figura 1. Datos clínicos de los pacientes con epilepsia: tipos de crisis (a) y etiología de la epilepsia (b).

valproico (20%), mientras que los más usados como segundo tratamiento fueron el levetiracetam (27%) y la zonisamida (20%) (Fig. 2).

Alteraciones del sueño

Los pacientes con epilepsia refractaria presentaron puntuaciones significativamente más altas en todos los ítems de los cuestionarios, así como en sus puntuaciones globales (Fig. 3).

El 8% de los pacientes con epilepsia no refractaria y el 19% de los pacientes con epilepsia refractaria ($p = 0,0004$) presentaban somnolencia excesiva diurna (puntuación de la ESS > 12), mientras que el 17% de los pacientes con epilepsia no refractaria y el 38% de los pacientes con epilepsia refractaria ($p < 0,0001$) presentaban insomnio crónico (puntuación en AIS > 6). Si se consideran conjuntamente los resultados de ambas escalas, el 22% de los pacientes con epilepsia no refractaria y el 45% de los pacientes con epilepsia refractaria ($p < 0,0001$) padecían alguna alteración del sueño.

Cuando se evaluó la correlación entre el insomnio crónico y la frecuencia de las crisis nocturnas, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Finalmente, se describieron los tratamientos recibidos por los pacientes que tenían alteraciones del sueño. En este subgrupo, los tratamientos administrados con más frecuencia a los pacientes con epilepsia refractaria fueron levetiracetam (19%) y lamotrigina (15%), mientras que los tratamientos administrados con más frecuencia a los pacientes

con epilepsia no refractaria fueron lamotrigina y ácido valproico (19% en ambos casos).

Calidad de vida

Los pacientes con epilepsia refractaria obtuvieron puntuaciones significativamente más altas ($p < 0,0001$) en todas las dimensiones evaluadas y en el total del QOLIE-10, mostrando así una peor calidad de vida (Tabla II).

Se observó una correlación positiva y significativa entre la calidad de vida y la calidad del sueño, tanto en el insomnio crónico ($r = 0,65$; $p < 0,0001$) como en la somnolencia excesiva diurna ($r = 0,43$; $p < 0,0001$).

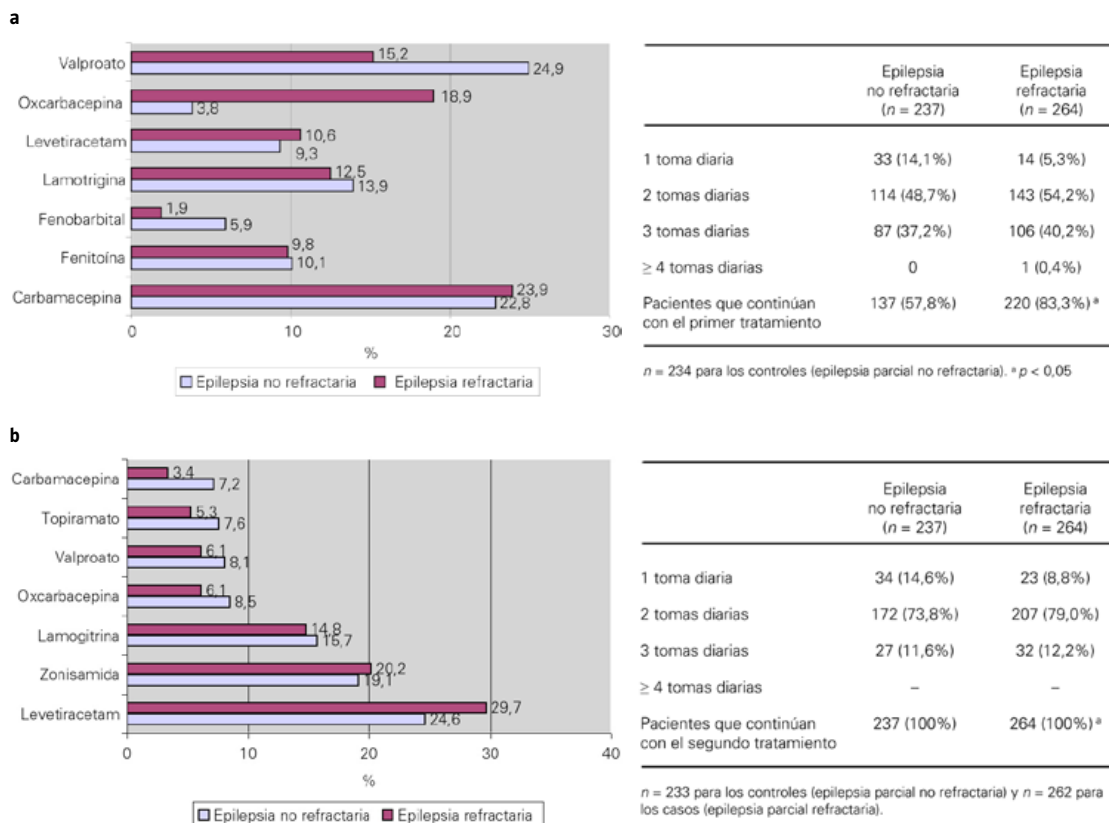
Ansiedad y depresión

Los pacientes con epilepsia refractaria obtuvieron puntuaciones significativamente mayores ($p < 0,0001$) que los pacientes con epilepsia no refractaria en todos los ítems del test de ansiedad y depresión de la HADS. La puntuación global de la escala HADS, así como de las subescalas de ansiedad y depresión, también fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en los pacientes con epilepsia refractaria (Tabla III).

Discusión

El presente estudio explora la relación entre calidad del sueño y epilepsia parcial refractaria y no refrac-

Figura 2. Tratamiento de la epilepsia: primer (a) y segundo tratamiento (b).



taria en una muestra de 501 pacientes, así como el impacto de ambos sobre la calidad de vida de los pacientes y sus niveles de ansiedad y depresión. Si bien hay algunos estudios publicados que evalúan la relación entre sueño, epilepsia y calidad de vida [3,8,10], éste es el primer estudio en el que se comparan estas relaciones en pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria frente a pacientes con epilepsia parcial no refractaria.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con epilepsia parcial refractaria tenían significativamente más alteraciones de sueño que los pacientes con epilepsia parcial no refractaria, tanto en la evaluación de somnolencia excesiva diurna y del insomnio crónico como de ambos parámetros considerados conjuntamente.

La calidad del sueño en epilepsia se ha evaluado previamente en otros estudios controlados, en los que se comparó este factor en pacientes con epilepsia frente a pacientes sin esta enfermedad [3,20-22].

Hoepfner et al [20] y de Weerd et al [3] encontraron que los pacientes con epilepsia tenían significativamente más trastornos del sueño que los pacientes sin epilepsia. Sin embargo, sus resultados no son comparables a los obtenidos en este estudio, puesto que las escalas usadas para detectar las alteraciones del sueño fueron distintas a las empleadas en el presente trabajo. Malow et al [21] y Manni et al [22] evaluaron la somnolencia excesiva diurna mediante el cuestionario ESS y, a diferencia de Hoepfner et al [20] y de Weerd et al [3], no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con alteraciones de sueño entre los pacientes con epilepsia y los pacientes sin esta enfermedad. Malow et al [21] describieron que el 28% de los pacientes con epilepsia tenía somnolencia excesiva diurna, un porcentaje mayor que el observado en nuestra muestra (8% y 19% para epilepsia no refractaria y refractaria, respectivamente). En cambio, Manni et al [22] solamente encontraron un 11%

Figura 3. Puntuación de los cuestionarios de calidad del sueño: *Epworth Sleepiness Scale* (a) y *Athens Insomnia Scale* (b).

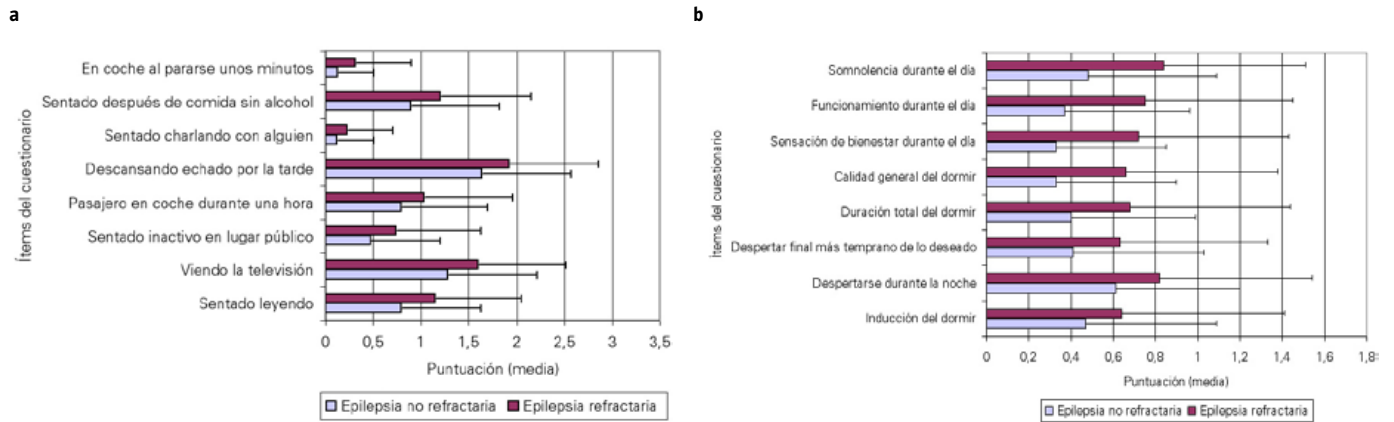


Tabla II. Calidad de vida según el cuestionario QOLIE-10 (media ± desviación estándar).

	Epilepsia no refractaria (n = 237)	Epilepsia refractaria (n = 264)
¿Cuántas veces durante las últimas cuatro semanas se sintió lleno de vitalidad?	2,22 ± 0,85	2,64 ± 0,89 ^g
¿Cuántas veces durante las últimas cuatro semanas se sintió desanimado o triste?	2,17 ± 0,95	2,63 ± 0,93 ^g
¿Cuántas veces durante las últimas cuatro semanas le ha causado su epilepsia/medicación antiepiléptica problemas para desplazarse?	1,73 ± 0,97	2,36 ± 1,13 ^{a,g}
¿Durante las últimas cuatro semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con dificultades de memoria?	1,95 ± 0,92	2,64 ± 1,07 ^{a,g}
¿Durante las últimas cuatro semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con limitaciones en el trabajo?	1,52 ± 0,79 ^b	2,34 ± 1,16 ^{a,g}
¿Durante las últimas cuatro semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con limitaciones en su vida social?	1,50 ± 0,75 ^a	2,31 ± 1,08 ^{a,g}
¿Durante las últimas cuatro semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con efectos físicos de la medicación antiepiléptica?	1,41 ± 0,64	2,06 ± 0,96 ^g
¿Durante las últimas cuatro semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con efectos mentales de la medicación antiepiléptica?	1,52 ± 0,64	2,20 ± 0,92 ^g
¿Le da miedo sufrir un ataque durante las próximas cuatro semanas?	1,91 ± 0,92 ^c	2,52 ± 1,04 ^{d,g}
¿Qué tal ha sido su calidad de vida durante las últimas cuatro semanas?	2,11 ± 0,72	2,69 ± 0,81 ^{a,g}
Puntuación total	18,02 ± 4,86 ^e	24,22 ± 6,79 ^{f,g}

^a Faltan datos de un paciente; ^b Faltan datos de dos pacientes; ^c Faltan datos de ocho pacientes; ^d Faltan datos de siete pacientes; ^e Faltan datos de 11 pacientes; ^f Faltan datos de nueve pacientes; ^g $p < 0,05$.

de pacientes con somnolencia excesiva diurna, un valor intermedio al descrito en nuestro estudio. Esta alteración del sueño fue también evaluada por Piperidou et al [10] en un estudio transversal no

controlado, en el que describieron una prevalencia de somnolencia excesiva diurna del 17%, un porcentaje similar al descrito en nuestro estudio en pacientes con epilepsia refractaria (19%). Sin embar-

Tabla III. Ansiedad y depresión según el cuestionario HADS (media \pm desviación estándar).

	Epilepsia no refractaria (n = 237)	Epilepsia refractaria (n = 264)
Me siento tenso y nervioso	0,90 \pm 0,61 ^a	1,25 \pm 0,74 ^{a,e}
Todavía disfruto con lo que antes me gustaba	0,42 \pm 0,72 ^a	0,81 \pm 0,87 ^{a,e}
Tengo una sensación de miedo como si algo horrible me fuera a suceder	0,55 \pm 0,77 ^a	0,98 \pm 0,85 ^e
Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas	0,35 \pm 0,66 ^a	0,62 \pm 0,71 ^{a,e}
Tengo mi mente llena de preocupaciones	0,91 \pm 0,92 ^b	1,31 \pm 0,91 ^{a,e}
Me siento alegre	0,57 \pm 0,73 ^b	0,87 \pm 0,83 ^e
Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado	0,78 \pm 0,62	1,20 \pm 0,73 ^{b,e}
Me siento como si cada día estuviera más lento	0,62 \pm 0,68	1,02 \pm 0,74 ^{b,e}
Tengo una sensación extraña como si tuviera mariposas en el estómago	0,40 \pm 0,57 ^a	0,69 \pm 0,73 ^{b,e}
He perdido interés en mi aspecto personal	0,45 \pm 0,79	0,74 \pm 0,84 ^{b,e}
Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme	0,61 \pm 0,70	1,03 \pm 0,83 ^{b,e}
Me siento optimista respecto al futuro	0,54 \pm 0,77	0,89 \pm 0,88 ^{c,e}
Me asaltan sentimientos repentinos de pánico	0,26 \pm 0,51 ^a	0,63 \pm 0,79 ^{b,e}
Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión	0,44 \pm 0,73	0,83 \pm 0,95 ^{c,e}
Puntuación total	7,81 \pm 6,39 ^c	12,95 \pm 7,82 ^{d,e}
Puntuación total de ansiedad	4,42 \pm 3,26 ^c	7,10 \pm 4,08 ^{c,e}
Puntuación total de depresión	3,38 \pm 3,69 ^b	5,82 \pm 4,29 ^{d,e}

^a Faltan datos de un paciente; ^b Faltan datos de dos pacientes; ^c Faltan datos de tres pacientes; ^d Faltan datos de cinco pacientes; ^e $p < 0,05$.

go, al comparar la prevalencia de somnolencia excesiva diurna encontrada en el presente estudio y en los estudios de Malow et al [21], Manni et al [22] y Piperidou et al [10], debe tenerse en cuenta que, para medir esta prevalencia, nosotros empleamos como punto de corte una puntuación superior a 12, mientras que los otros estudios emplearon una puntuación superior a 10. Esta diferencia explicaría el mayor porcentaje de pacientes observado por Malow et al [21]. En cuanto a la presencia de insomnio crónico, Piperidou et al [10] encontraron una prevalencia del 25%, que se encuentra dentro

del rango descrito en este artículo (17% y 38% para pacientes con epilepsia no refractaria y refractaria, respectivamente). En el estudio realizado por Vidotto et al [23], en el que se compararon las alteraciones del sueño en niños con epilepsia parcial refractaria y no refractaria, los autores observaron que los niños con epilepsia parcial refractaria presentaban una peor calidad del sueño que los niños con epilepsia parcial no refractaria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha sobre los efectos de los FAE en el sueño nocturno y en la somnolencia diurna son variables y dependen en gran medida de la metodología del estudio [24]. Nuestros resultados muestran que los pacientes con alteraciones del sueño tomaban con mayor frecuencia levetiracetam, lamotrigina y ácido valproico. Se ha descrito previamente que el ácido valproico parece producir alteraciones en el sueño [25], mientras que los estudios realizados con lamotrigina concluyen que o bien no afecta o bien beneficia la estabilidad del sueño [25,26]. Igualmente, para el levetiracetam, se ha observado un aumento de la estabilidad del sueño tanto en voluntarios sanos [27] como en pacientes con epilepsia parcial, en comparación con la situación basal [28].

Al explorar la relación entre epilepsia, calidad del sueño y calidad de vida, observamos que los pacientes con epilepsia focal refractaria tenían una calidad de vida significativamente peor que los pacientes con epilepsia focal no refractaria. Además, esta peor calidad de vida se correlacionaba con un mayor insomnio crónico y, en menor medida, con una mayor somnolencia excesiva diurna. La relación entre calidad de vida y calidad del sueño ha sido explorada por varios autores [3,8,10]. De Weerd et al [3] evaluaron la calidad de vida mediante el cuestionario *SF-36 Health Survey*, que permite obtener información sobre la calidad de vida física –*physical component summary* (PCS)– y mental –*mental component summary* (MCS)– de los sujetos. Sus resultados indicaron que los pacientes con epilepsia tenían puntuaciones significativamente menores que los controles tanto en la PCS como en la MCS, y que los sujetos que habían sufrido alteraciones del sueño en los seis meses anteriores al estudio tenían una calidad de vida significativamente peor. Por otro lado, Piperidou et al [10] y Kwan et al [8] evaluaron la calidad de vida mediante el cuestionario QOLIE-31, la versión de 31 ítems del QOLIE del cual deriva el QOLIE-10, empleado en el presente trabajo. Ambos estudios también mostraron que una mala calidad del sueño se correlacionaba con peor calidad de vida.

Además, los pacientes con epilepsia focal refractaria presentaron puntuaciones mayores tanto para la HADS como para sus subescalas de ansiedad y depresión que los que tenían epilepsia focal no refractaria. Según el trabajo de Kwan et al [8], en los pacientes con epilepsia la puntuación en la HADS (subescala de ansiedad y depresión) se correlaciona con la calidad de vida (medida con el cuestionario QOLIE-31). La calidad de vida es un aspecto al que cada vez se le da más importancia en los estudios de epilepsia, y que no siempre tiene relación con una mayor frecuencia de crisis, como demuestran en un trabajo reciente Rossiñol et al [29]. En este sentido, nuestros resultados demuestran que la calidad de vida, aunque medida con el cuestionario QOLIE-10, se correlaciona con las alteraciones del sueño, por lo que, indirectamente, se podría asociar la mayor prevalencia de insomnio crónico y somnolencia excesiva diurna con el hecho de que los pacientes con epilepsia parcial refractaria tuviesen valores superiores en esta escala HADS.

En conclusión, este estudio muestra que la proporción de pacientes con alteraciones del sueño es superior en los pacientes con epilepsia focal refractaria que en los pacientes con epilepsia parcial no refractaria, y que estas alteraciones afectan significativamente a su calidad de vida.

Bibliografía

- Malow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin* 2005; 23: 1127-47.
- Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 42-9.
- De Weerd A, De Haas S, Otte A, Trenité DK, Van Erp G, Cohen A, et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia* 2004; 45: 1397-404.
- Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 1): S16-24.
- Salinsky MC, Oken BS, Binder LM. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1996; 37: 181-7.
- Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 9): S36-8.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001; 56: 1453-9.
- Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1059-66.
- Xu X, Brandenburg NA, Mc Dermott AM, Bazil CW. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia* 2006; 47: 1176-83.
- Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Terzoudi A, Constantinidis T, Vadikolias K, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 588-94.
- Sancho J, Iváñez V, Molins A, López-Gómez V, Masramón X, Pérez M. Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 409-13.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
- Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422-7.
- Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000; 48: 555-60.
- Nenclares A, Jiménez-Genchi A. Estudio de validación de la traducción al español de la escala Atenas de insomnio. *Salud Mental* 2005; 28: 34-9.
- Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 1996; 37: 577-82.
- Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Barrera S, et al; grupo de investigadores del estudio de validación del cuestionario QOLIE-10. Validation of the Spanish version of the QOLIE-10 quality of life in epilepsy questionnaire. *Neurologia* 2008; 23: 157-67.
- Zigmond AS, Snaith RD. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277-83.
- Hoepfner JB, Garron DC, Cartwright RD. Self-reported sleep disorder symptoms in epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 434-7.
- Malow BA, Bowes R, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997; 20: 1105.
- Manni R, Politini L, Sartori I, Ratti MT, Galimberti CA, Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth Sleepiness Scale. *J Neurol* 2000; 247: 716-7.
- Vidotto G, Liberalesso P, De Farias A, Jurkiwicz A, Zeigelboim B, Junior A. Estudio comparativo entre a qualidade do sono em crianças de 7 a 15 anos com epilepsia clinicamente controlada e refratária. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14: 156-61.
- Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 4-20.
- Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003; 4: 51-5.
- Placidi F, Diomedes M, Scalise A, Marciari MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 1): S25-32.
- Ciccolin A, Magliola U, Giordano A, Terreni A, Bucca C, Mutani R. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia* 2006; 47: 82-5.
- Cho YW, Kim DH, Motamedi GK. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. *Seizure* 2011; 20: 336-9.
- Rossiñol A, Molina I, Rossiñol T, García-Mas A. Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis, la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol* 2013; 57: 17-24.

Sleep disorders and quality of life in refractory partial epilepsy: results of the SLEEP study

Introduction. Sleep disorders are frequent among patients with epilepsy and are correlated with a poorer quality of life.

Aims. To evaluate the prevalence of sleep disorders in patients with refractory and non-refractory focal epilepsy, and to explore the influence of these alterations on the quality of life of these patients.

Patients and methods. An epidemiological, controlled, cross-sectional study was conducted in 150 outpatient neurology services. Patients who had been treated with two antiepileptic drugs since the onset of the disease (18-55 years) were recruited for the study.

Results. The sample included 237 patients with non-refractory focal epilepsy and 264 patients with refractory focal epilepsy. Twenty-two per cent of the non-refractory epilepsy group and 45% of the group with refractory epilepsy ($p < 0.0001$) suffered from some sleep disorder. The patients with refractory epilepsy had a poorer quality of life ($p < 0.001$) as measured with the quality of life questionnaire QOLIE-10. A positive significant correlation was observed between quality of life and quality of sleep, in both chronic insomnia ($r = 0.65$; $p < 0.0001$) and excessive daytime sleepiness ($r = 0.43$; $p < 0.0001$).

Conclusions. Sleep disorders are more frequent in refractory than in non-refractory epilepsy, and affect the patients' quality of life.

Key words. Chronic insomnia. Excessive daytime sleepiness. Non-refractory epilepsy. Partial epilepsy. Quality of life. Refractory epilepsy. Sleep disorders.