

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**TESIS DOCTORAL:**

**PSICOPATOLOGÍA, COGNICIÓN Y CALIDAD  
DE VIDA EN EPILEPSIA RESISTENTE**

EILA MONTEAGUDO GIMENO

---

DIRECTORES: LUIS PINTOR PÉREZ, ROBERTO SÁNCHEZ GONZÁLEZ, ANTONI BULBENA VILARRASA

TUTOR: ANTONI BULBENA VILARRASA

---

Universitat Autònoma de Barcelona - Facultad de Medicina

Doctorado en Psiquiatría - Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

Junio de 2024



## Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas las personas que me han acompañado en este camino, ya que, sin duda, sin ellos este proyecto no se hubiese podido llevar a cabo.

En primer lugar, a mis directores Luis Pintor Pérez y Roberto Sánchez González, y a mi tutor y director, Antoni Bulbena Vilarrasa. Os agradezco el haberme hecho de guía en este proyecto, vuestras valiosas aportaciones y sobretodo, el haberme contagiado vuestra pasión no sólo por la psiquiatría de enlace, sino también por la investigación en este ámbito.

A Lydia, por atender a mis cientos de dudas y ayudarme a entender conceptos que, para mí, en un inicio, eran ininteligibles.

Agradezco a mis amigos y a mi familia, en especial a mi hermano Marc y a mis padres, Juan y Fina, por brindarme la oportunidad de estudiar esta carrera, apoyarme y creer siempre en mí incluso en los momentos en los que yo he dudado de mi misma.

A mi pareja, Marc, por acompañarme en todas mis aventuras de forma incondicional, por ser sostén y por tu infinita paciencia.

Y, por último, a mi hijo Max, y a mi hijo Bruno, que estás por llegar y me has enseñado a priorizar y a ser valiente, sois lo mejor de mi vida, mi proyecto más importante y la motivación que me ha empujado a finalizar esta Tesis.

## **Resumen**

### **Introducción:**

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más prevalentes. Aproximadamente un tercio de los sujetos afectos de epilepsia presentan resistencia al tratamiento farmacológico, constituyendo un subgrupo de mayor gravedad. Los sujetos con epilepsia resistente tienen mayor probabilidad de presentar comorbilidades a nivel psicopatológico y cognitivo y una peor calidad de vida. Se debe trabajar bajo un enfoque sistemático en la evaluación psicopatológica y cognitiva de estos sujetos. Además, existe muy escasa evidencia de la posible asociación entre psicopatología y cognición, y ésta es más limitada en epilepsia resistente.

### **Objetivos:**

Los principales objetivos de esta investigación son definir el perfil psicopatológico y neuropsicológico en pacientes con epilepsia resistente y su impacto a nivel de calidad de vida, así como estudiar si existe una asociación entre psicopatología y cognición en este subgrupo de pacientes.

### **Métodos:**

Estudio transversal descriptivo de una muestra de pacientes de la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínic de Barcelona desde enero 2009 hasta junio 2017. Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas. Para comparar variables continuas y categóricas se utilizaron la prueba t de *student* y chi-cuadrado, respectivamente, y se realizó un análisis de asociación entre cognición y psicopatología, y calidad de vida y psicopatología, mediante estadísticos de asociación. Los procedimientos estadísticos se realizaron mediante el programa R-4.0.1.

## **Resultados:**

Se incluyeron 286 sujetos que cumplían criterios de inclusión. Un 26.4% tenían un diagnóstico de trastorno depresivo, un 18.8% trastorno de ansiedad, un 3.4% trastorno psicótico y un 2.6% otro diagnóstico psiquiátrico. Un 34.8% tenían un diagnóstico de Trastorno Disfórico Interictal. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre síntomas de depresión y ansiedad valorados mediante HADS y variables cognitivas. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre dimensiones de SCL-90-R y PDQ-4+ y determinadas variables cognitivas. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre psicopatología y peor calidad de vida.

## **Conclusiones:**

Los resultados de esta investigación indican una elevada prevalencia de psicopatología en sujetos con epilepsia resistente al tratamiento. Mayor presencia de psicopatología se asocia con peor calidad de vida, considerándose incluso como el principal predictor de calidad de vida en epilepsia, por encima de la presencia de crisis en sí. Respecto a la relación entre psicopatología y cognición, no se encontró asociación entre HADS y variables neuropsicológicas mientras sí que se encontraron algunas asociaciones entre psicopatología valorada mediante escalas psicométricas (SCL-90-R, PDQ-4+) o según diagnóstico (Trastorno Disfórico Interictal) y variables neuropsicológicas, siendo un área muy poco explorada que merece mayor atención. Esta investigación favorece una mayor comprensión de la comorbilidad neuropsiquiátrica en epilepsia resistente y evidencia la importancia de una valoración desde un punto de vista multidisciplinar, la cual debe incluir un abordaje psiquiátrico y neuropsicológico desde el momento del diagnóstico.

**Palabras clave:** epilepsia resistente, psicopatología, cognición, calidad de vida

## **Abstract**

### **Introduction:**

Epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases. Approximately one third of subjects present resistance to pharmacological treatment, characterizing group with a more severe disorder. Subjects with drug resistant epilepsy are more likely to present psychopathological and cognitive comorbidities as well as poorer quality of life. A systematic approach must be followed during the psychopathological and cognitive evaluation of these subjects. Furthermore, there is very little evidence of the possible association between psychopathology and cognition, and this is more limited in resistant epilepsy.

### **Objectives:**

The main objectives of this investigation are to define the psychopathological and neuropsychological profile in patients with resistant epilepsy and its impact on quality of life and to assess whether there is an association between psychopathology and cognition in this subgroup of patients.

### **Methods:**

Descriptive cross-sectional study of a sample of patients from the Epilepsy Unit of Hospital Clínic de Barcelona from January 2009 to June 2017. A descriptive analysis of the sociodemographic and clinical variables was carried out. To compare continuous and categorical variables, student t test and chi-square test were used, respectively, and an association analysis was carried out between cognition and psychopathology, and quality of life and psychopathology, using association statistics. Statistical procedures were performed using the R-4.0.1 program.

## **Results:**

A final number of 286 subjects who met inclusion criteria were included. 26.4% had a diagnosis of depressive disorder, 18.8% of anxiety disorder, 3.4% of psychotic disorder and 2.6% of another disorder. 34.8% had a diagnosis of Interictal Dysphoric Disorder. No statistically significant association was found between symptoms of depression and anxiety assessed by HADS and cognitive variables. A statistically significant association was found between dimensions of SCL-90-R and PDQ-4+ and certain cognitive variables. A statistically significant association was found between psychopathology and worse quality of life.

## **Conclusions:**

The results of this research indicate a high prevalence of psychopathology in subjects with drug resistant epilepsy. A greater presence of psychopathology is associated with worse quality of life, and is even considered the main predictor of quality of life in epilepsy. Regarding the relationship between psychopathology and cognition, no association was found between HADS and neuropsychological variables, while statistically significant associations were found between psychopathology assessed using psychometric scales (SCL-90-R, PDQ-4+) or according to diagnosis (Interictal Dysphoric Disorder) and neuropsychological variables, being an area scarcely explored that deserves greater attention. This research favors a greater understanding of neuropsychiatric comorbidity in resistant epilepsy and demonstrate the importance of an assessment from a multidisciplinary point of view, which should include a psychiatric and neuropsychological approach from the moment of the diagnosis.

**Key words:** Drug resistant epilepsy, psychopathology, cognition, quality of life.

# Índice General

<b>Índice de Figuras y Tablas.....</b>	<b>9</b>
<b>Abreviaciones y símbolos.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>13</b>
1.1. Prevalencia .....	13
1.2. Comorbilidades .....	14
1.2.1. Psicopatología .....	14
1.2.2. Cognición.....	15
1.2.3. Psiquiatría y Neurología .....	16
1.3. Calidad de vida .....	17
1.4. Relación entre epilepsia, psicopatología y cognición.....	17
<b>2. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Material y Métodos.....</b>	<b>19</b>
3.1. Diseño y selección de participantes .....	19
3.2. Procedimientos y variables .....	19
3.3. Análisis estadístico .....	23
3.4. Ética .....	24
<b>4. Resultados.....</b>	<b>25</b>
4.1. Revisión sistemática.....	25
4.2. Datos sociodemográficos y clínicos.....	27
4.2.1. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) .....	28
4.2.2. <i>Symptom Checklist 90 (SCL-90R)</i> .....	28
4.2.3. <i>Personality Diagnostic Questionnaire 4+ (PDQ-4+)</i> .....	29
4.2.4. Trastorno Disfórico Interictal .....	30
4.2.5. Cognición.....	31
4.2.6. Calidad de vida según QOLIE-31.....	32
4.3. Relación entre psicopatología, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente .....	33
4.3.1. Relación entre ansiedad, depresión, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente.....	33
4.3.2. Relación entre SCL-90R, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente .....	39
4.3.3. Relación entre PDQ-4+, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente.....	43
4.4. Trastorno disfórico interictal en epilepsia resistente .....	47
<b>5. Discusión.....</b>	<b>55</b>
5.1. Prevalencia de las comorbilidades .....	55

5.2.	Trastorno Disfórico Interictal .....	58
5.3.	Relación entre psicopatología y cognición.....	60
5.4.	Calidad de vida en epilepsia resistente.....	65
5.5.	Enfoque multidisciplinario .....	67
6.	<b>Limitaciones</b> .....	68
7.	<b>Conclusiones</b> .....	69
8.	<b>Publicaciones</b> .....	71
8.1.	Publicaciones en revistas .....	71
8.2.	Comunicaciones internacionales .....	71
8.3.	Comunicaciones nacionales .....	72
8.4.	Participaciones en congresos .....	73
8.5.	Docencia .....	73
9.	<b>Anexos</b> .....	74
	Anexo 1: Bibliografía .....	74
	Anexo 2: Publicación en <i>The European Journal of Psychiatry</i> .....	83
	Anexo 3: Publicación en <i>Heliyon</i> .....	94
	Anexo 4: Publicación en <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> .....	102

## Índice de Figuras y Tablas

<b>Figuras</b>		<b>pág.</b>
<b>Figura 1.</b>	Asociación entre calidad de vida valorada mediante QOLIE-31 y presencia de síntomas de depresión evaluados mediante HADS	37
<b>Figura 2.</b>	Asociación entre calidad de vida valorada mediante QOLIE-31 y presencia de síntomas de ansiedad evaluados mediante HADS	38
<b>Figura 3.</b>	Diagrama de barras que muestra las diferencias en diagnóstico de trastorno afectivo con y sin diagnóstico de TDI	48
<b>Figura 4.</b>	Diagrama de barras que muestra las diferencias en diagnóstico de trastorno de ansiedad con y sin diagnóstico de TDI	49
<b>Tablas</b>		
<b>Tabla 1.</b>	Resultados de la escala HADS de la muestra total	28
<b>Tabla 2.</b>	Resultados de la escala SCL-90R de la muestra total	29
<b>Tabla 3.</b>	Resultados de la escala PDQ-4+ de la muestra total	30
<b>Tabla 4.</b>	Media, desviación estándar y rango de los resultados de la evaluación neuropsicológica para la muestra total	31
<b>Tabla 5.</b>	Media y desviación estándar de los ítems de QOLIE-31 de la muestra total	32
<b>Tabla 6.</b>	Características sociodemográficas y neurológicas de la muestra total y de los grupos con y sin síntomas depresivos o de ansiedad clínicamente relevantes.	35
<b>Tabla 7.</b>	Regresión múltiple entre las variables QOLIE-31 y los síntomas de depresión y ansiedad evaluados mediante HADS	36
<b>Tabla 8.</b>	Regresión múltiple entre las variables de SCL-90R y QOLIE-31	40

<b>Tabla 9.</b>	Regresión múltiple entre las variables de PDQ-4+ y QOLIE-31	44
<b>Tabla 10.</b>	Diferencias en las características sociodemográficas y clínicas entre sujetos con y sin diagnóstico de TDI	51
<b>Tabla 11.</b>	Relación entre TDI y diagnóstico según SCID-IV	52
<b>Tabla 12.</b>	Diferencias en las escalas HADS, SCL-90R y PDQ-4+ entre sujetos con y sin TDI	53
<b>Tabla 13.</b>	Diferencias en QOLIE-31 entre sujetos con y sin TDI	54

## Abreviaciones y símbolos

**β:** coeficiente de regresión

**BDI-II:** *Beck Depression Inventory 11*

**CI:** *confidence interval*, intervalo de confianza

**CV:** calidad de vida

**CR:** Clínicamente relevantes

**DE:** desviación estándar

**DSM:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

**EE:** error estándar

**ER:** epilepsia resistente

**FAE:** fármaco antiepiléptico

**HADS:** *Hospital Anxiety and Depression Scale*, Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad

**ILAE:** *International League Against Epilepsy*, Liga Internacional Contra la Epilepsia)

**P:** significación estadística

**PDQ-4+:** *Personality Diagnostic Questionnaire 4+*

**QOLIE-31:** *Quality of Life in Epilepsy Inventory 31*

**R<sup>2</sup>:** coeficiente de determinación

**SCID:** *Structured Clinical Interview for DSM*

**SCL-90R:** *Symptom Checklist 90 Revised*

**STAI:** *State-Trait Anxiety Inventory*

**TDI:** Trastorno Disfórico Interictal

**TP:** trastorno de personalidad

**WAIS:** *Wechsler Adult Intelligence Scale*, Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler

**WMS:** *Wechsler Memory Scale*, Escala de Memoria de Wechsler

## 1. Introducción

“Epilepsia” proviene del término griego ‘*epilambanein*’, que significa “coger por sorpresa”. Este trastorno, presente desde la antigüedad, era considerado en los pueblos primitivos como un castigo de los dioses o una posesión diabólica. Las primeras descripciones que hacen referencia a la epilepsia son de origen babilónico, aunque fue Hipócrates quien aclaró que no se trataba de un proceso sobrenatural, sino de una enfermedad, y localizó su origen a nivel cerebral [1].

En 2014, la *International League Against Epilepsy* (ILAE, Liga Internacional Contra la Epilepsia), mediante un grupo de trabajo, propuso la última actualización de la definición de epilepsia:

“Enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes [2]:

1. Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h;
2. Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas;
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.”

### 1.1. Prevalencia

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas más comunes en el mundo. Según un estudio reciente, 70 millones de personas tienen epilepsia en todo el mundo y casi el 90% de ellas se encuentran en regiones en desarrollo[3]. En España, según el estudio EPIBERIA [4], y siguiendo los criterios diagnósticos propuestos por la ILAE, la prevalencia estimada de epilepsia a lo largo de la vida, ajustada por sexo y edad, es de 14,87 por cada 1000 habitantes.

Dentro de la epilepsia, existe un subgrupo de mayor gravedad constituido por pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico (ER), que se

define según la ILAE como “aquella en la que se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilepticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis” [5]. Los casos de ER no son nada despreciables y su prevalencia es elevada: aproximadamente el 30% de los pacientes presentan resistencias al tratamiento con fármacos antiepilepticos [6], [7]. Además, la resistencia al tratamiento con FAE representa considerables repercusiones tanto a nivel socioeconómico como psicológico, y estos pacientes sufren de mayores limitaciones que impactan directamente en su calidad de vida [8].

## 1.2. Comorbilidades

Hace años que se conoce que la epilepsia va más allá de las crisis: esta condición viene acompañada de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales cuyas repercusiones pueden ser mayores que las crisis en sí [9].

De entre las diferentes complicaciones y comorbilidades que pueden presentar estos pacientes, las relacionadas con alteraciones psicopatológicas o del perfil cognitivo son especialmente relevantes y frecuentes. Su presencia implica que el manejo de estos pacientes sea complejo, en especial en los casos de ER y requiera un abordaje multidisciplinar.

### 1.2.1. Psicopatología

Por un lado, la epilepsia se asocia con una mayor prevalencia de trastornos de salud mental en comparación con la población general [10] y ésta es más elevada en ER [8], [11]. No obstante, la asunción de que la psicopatología en epilepsia es una consecuencia de las crisis, del estigma o de los FAE ha sido desafiada por la literatura en las últimas dos décadas, cuestionando esta relación

supuestamente unidireccional. Estudios muestran que estos trastornos pueden estar presentes incluso previo al diagnóstico de epilepsia, pudiendo influir en la respuesta al tratamiento con FAE así como en el pronóstico: se ha descrito que la presencia de síntomas psiquiátricos podría ser un factor predictor de resistencia al tratamiento [12], [13]. Esto demuestra que la relación entre epilepsia resistente y psicopatología es compleja y bidireccional. De entre las diferentes patologías, los trastornos depresivos y de ansiedad son los más prevalentes [11], [12], si bien otros trastornos como los trastornos psicóticos o por uso de sustancias pueden estar presentes, entre otros [14], [15], [16].

Pese a que la literatura ha demostrado la elevada prevalencia de psicopatología en epilepsia y ER, en general no se trabaja bajo un enfoque sistemático en la evaluación y manejo de las comorbilidades psiquiátricas en estos pacientes, y frecuentemente éstas son infradiagnosticadas y, por ende, infratratadas [17], lo cual puede implicar como consecuencia una peor calidad de vida [18], [19]. De hecho, la ILAE ha reconocido la importancia de la atención de las comorbilidades psiquiátricas, posicionándolas como una consideración central en la atención clínica [20], con la intención de que éstas sean diagnosticadas lo antes posible y reciban un adecuado tratamiento. Es por este motivo que el abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinar, longitudinal en el tiempo e incluir una búsqueda y evaluación activa de estas comorbilidades psiquiátricas desde el inicio del diagnóstico de la epilepsia, así como un tratamiento específico en caso necesario.

### 1.2.2. Cognición

Por otro lado, y continuando con la idea del amplio espectro de afectaciones que encontramos en epilepsia, y en mayor medida ER, se han descrito alteraciones en un extenso abanico de funciones cognitivas [21], [22]. La función que se ve con mayor frecuencia alterada es la memoria [23], pero también se encuentra un peor rendimiento en cuanto a lenguaje, función ejecutiva, velocidad de procesamiento e inteligencia [24].

Además, al igual que en el caso de psicopatología y epilepsia, en la actualidad, la visión unidireccional centrada en que la epilepsia es causa de las alteraciones cognitivas se considera obsoleta, a favor de una relación bidireccional entre epilepsia y cognición, en la que las alteraciones cognitivas pueden preceder al diagnóstico de epilepsia [25]. Se han descrito disfunciones a nivel cognitivo hasta en un 70% de pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico [25], siendo esperable unas tasas más elevadas en casos de resistencia. Por ello, también se considera primordial incluir, desde el diagnóstico de epilepsia, un abordaje clínico que tenga en cuenta la posibilidad de alteraciones a nivel cognitivo ya que, aunque no se disponga en la actualidad de un tratamiento concreto de las disfunciones cognitivas en epilepsia, una evaluación meticulosa y una adecuada selección del tratamiento puede ayudar a minimizar parte de estas alteraciones.

### **1.2.3. Psiquiatría y Neurología**

La epilepsia es una enfermedad en la que varias especialidades se encuentran y deben trabajar de forma conjunta con la intención de proporcionar la mejor atención. Como se ha mencionado en la introducción, fue Hipócrates quien la identificó por primera vez como una enfermedad, localizándola a nivel cerebral [1]. A lo largo de la historia, la epilepsia se ha relacionado con alteraciones de conducta y salud mental. En el siglo XIX, la asociación entre epilepsia y salud mental se consideraba evidente así como su impacto en funciones cognitivas, y los sujetos afectos de esta enfermedad eran tratados en instituciones mentales. Sin embargo, con el aumento del conocimiento acerca de conceptos electromagnéticos y el desarrollo de la electroencefalografía en la mitad del siglo XX, la epilepsia se definió como un trastorno neurológico. Con ello, desde el siglo pasado, neurología y psiquiatría han ido divergiendo para convergir nuevamente en la actualidad, en parte gracias a la epilepsia [26]. Hoy en día, el trabajo conjunto entre Neurología y Psiquiatría se debe considerar fundamental a la hora de ofrecer un adecuado abordaje, junto con otros especialistas. En este trabajo resaltaremos la relevancia de psiquiatras, psicólogos y neuropsicólogos en el enfoque terapéutico de estos sujetos.

### **1.3. Calidad de vida**

La epilepsia es una enfermedad crónica con un importante impacto en calidad de vida , y éste es mayor en epilepsia resistente al tratamiento [27]. La afectación a nivel de calidad de vida se ha visto relacionada no únicamente con la presencia de crisis, sino también en relación a comorbilidades, particularmente psiquiátricas, y también se ha asociado a función cognitiva, encontrándose peor calidad de vida en contexto de presencia de síntomas neuropsiquiátricos [25], [28]. Hay autores que incluso consideran estas comorbilidades como el principal predictor de calidad de vida en epilepsia [18]. Este impacto en calidad de vida deja entrever, de nuevo, la importancia de evaluar y tratar no únicamente las crisis sino también las comorbilidades o sintomatología acompañante en esta enfermedad.

### **1.4. Relación entre epilepsia, psicopatología y cognición**

Existen algunos estudios sobre epilepsia y la relación con deterioro psiquiátrico y cognitivo, y cómo la presencia y gravedad de uno pueden empeorar al otro y viceversa. No obstante, en el subgrupo de ER el grado en que la función cognitiva está influenciada por la psicopatología concomitante y viceversa se desconoce. Se espera que exista una relación entre ER, cognición y psicopatología y que el impacto a nivel cognitivo y psiquiátrico sea mayor respecto al subgrupo de epilepsia no resistente. Esta falta de datos sólidos acerca de la relación entre psicopatología y cognición en epilepsia resistente indica la necesidad de una investigación sistemática que otorgue respuestas.

Siguiendo las consideraciones precedentes, esta tesis está motivada por el interés en lograr una mejor comprensión de la comorbilidad del paciente con ER en términos de neuropsicología y psicopatología y de su posible asociación, así como proporcionar información útil de cara a un abordaje más completo y multidisciplinar en estos pacientes.

## 2. Hipótesis y Objetivos

**Hipótesis:** Existe asociación entre perfil neuropsicológico y psicopatología en pacientes con epilepsia resistente.

**Objetivo general:** Estudiar si existe asociación entre perfil neuropsicológico y psicopatología en pacientes epilépticos resistentes al tratamiento con fármacos antiepilepticos.

### Objetivos secundarios:

- Definir las características psicopatológicas en los pacientes con epilepsia resistente.
- Definir el perfil neuropsicológico en pacientes con epilepsia resistente.
- Determinar si hay diferencias en el perfil neuropsicológico de los pacientes con epilepsia resistente en función de la sintomatología ansiosa, valorada mediante la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad.
- Determinar si hay diferencias en el perfil neuropsicológico de los pacientes con epilepsia resistente en función de la sintomatología depresiva, valorada mediante la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad.
- Determinar si hay diferencias en el perfil neuropsicológico de los pacientes con epilepsia resistente en función de la puntuación en la escala SCL-90 (*Symptom Checklist 90*).
- Determinar si hay diferencias en el perfil neuropsicológico de los pacientes con epilepsia resistente en función de la puntuación en el cuestionario PDQ-4+ (*Personality Diagnostic Questionnaire 4+*).
- Comparar si existen diferencias en el perfil neuropsicológico entre los pacientes con epilepsia resistente con diagnóstico de Trastorno Disfórico Interictal (TDI) y sin diagnóstico de TDI.
- Determinar la calidad de vida en pacientes con epilepsia resistente.

### **3. Material y Métodos**

#### **3.1. Diseño y selección de participantes**

Estudio transversal descriptivo de una muestra de pacientes de la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínic de Barcelona desde enero 2009 hasta junio 2017.

Se empleó un método de muestreo consecutivo, donde todos los sujetos que cumplían criterios se reclutaron activamente para el estudio. De una muestra de 453 pacientes se incluyeron aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión: epilepsia resistente a tratamiento farmacológico, mayores de 18 años y haber firmado el consentimiento informado. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de retraso mental o que no firmaron el consentimiento informado

#### **3.2. Procedimientos y variables**

De todos los pacientes incluidos se registró vía resonancia magnética, electroencefalografía y monitorización video-electroencefalográfica continua durante una semana el número de crisis, frecuencia, duración, origen (temporal o extratemporal) y localización (hemisferio izquierdo, derecho o bilateral). Mediante valoración por un psiquiatra, neuropsicólogo y psicólogo clínico, se obtuvo una valoración psicopatológica, una valoración neuropsicológica y una valoración de escalas de calidad de vida.

Se estudiaron las siguientes **variables**:

- Demográficas: edad, sexo, nivel de estudios, estado civil y actividad laboral.
- Neurológicas: edad de inicio de crisis, edad de inicio del tratamiento antiepileptico, tratamiento antiepileptico y localización de la lesión en RMN (no establecido, extratemporal, temporal).
- Antecedentes psiquiátricos.
- Valoración psicopatológica: mediante la versión clínica de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del eje I según el DSM IV-TR (SCID-I CV)

validada al español. Se clasificaron los diagnósticos en 4 grupos: trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos y otros. Además, se pasó la adaptación española de las siguientes escalas:

1. Escala hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS) [29], [30]: esta escala autoaplicada evalúa los síntomas depresivos y ansiosos en pacientes ambulatorios en poblaciones no psiquiátricas durante la última semana, con el principal objetivo de identificar trastornos o estados de ansiedad y/o depresión. Se considera una herramienta de detección eficaz para personas con epilepsia [31]. Está compuesto por 14 ítems de opción múltiple divididos en dos subescalas: ansiedad y depresión. Los ítems se califican utilizando una escala Likert de 4 puntos con puntuaciones que van de 0 a 3. Respecto a las subescalas, puntuaciones de entre 8 y 10 puntos son consideradas en el límite, y a partir de 11 puntos se considera posible presencia de un trastorno depresivo o de ansiedad clínicamente relevante.
2. *Symptom Checklist 90* (SCL-90R) [32]: esta escala consta de 90 ítems que se califican de 0 a 4 y se clasifican en nueve escalas de dimensiones primarias (somatizaciones, obsesiones y compulsiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo) y tres índices globales de malestar psicológico. Evalúa síntomas durante la última semana. A mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas. Se considera que puntuaciones superiores a 1 para las escalas de las dimensiones primarias son clínicamente relevantes.
3. *Personality Diagnostic Questionnaire 4+* (PDQ-4+) [33]: fue desarrollado para evaluar los rasgos y trastornos de personalidad, basados en criterios del DSM-IV. Este cuestionario está compuesto por un total de 99 ítems que se responden según un formato sí/no y se distribuyen en 12 subescalas. Evalúa diez trastornos de personalidad específicos (Paranoide, Esquizoide, Esquizotípico, Antisocial, Límite, Histriónico, Narcisista, Evitativo, Dependiente y Obsesivo-Compulsivo) junto con dos trastornos propuestos en el apéndice B del DSM-IV (Negativista y Depresivo). Su puntuación total se utiliza como índice de alteración general de la personalidad. Puntuaciones inferiores a 20 descartan un

posible trastorno de personalidad (TP), aquellas entre 20 y 30 requieren una valoración adicional y aquellas superiores a 30 indican un probable diagnóstico de TP.

4. Escala para la detección del Trastorno Disfórico Interictal (TDI). El TDI es un trastorno afectivo pleomórfico que aparece en epilepsia y se caracteriza por síntomas depresivos y afectivos (estado de ánimo depresivo, anergia, dolor, insomnio, miedo, ansiedad) y los síntomas específicos euforia e irritabilidad paroxística [34]. La presencia de TDI se evaluó de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por Blumer [35], a partir de las preguntas del *Seizure Questionnaire*. Éste explora la presencia de ocho síntomas principales en los doce meses previos: ánimo depresivo, anergia, dolor, insomnio, miedo, ansiedad, euforia o irritabilidad paroxística. Deben estar presentes por lo menos tres de estos síntomas, con una gravedad entre moderada y grave y provocando una limitación moderada o grave.

- Valoración neuropsicológica:

1. Pertenecientes a la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, 3<sup>a</sup> edición (WAIS-III) [36]:
  1. Vocabulario: se compone de una lista de 33 palabras con dificultad creciente, que el sujeto debe definir. Recibe una puntuación de 0, 1 o 2 (mediante una valoración objetiva según respuestas estandarizadas). Permite evaluar comprensión y memoria verbales, consolidación de la información y el desarrollo del lenguaje, y es una buena medida para conocer el funcionamiento intelectual premórbido.
  2. Cubos de Kohs: el sujeto debe reproducir modelos de imágenes usando cubos de distintos colores, en dificultad creciente, desde diseños de dos cubos hasta diseños de nueve cubos. Permite evaluar la organización perceptual, coordinación visual-motora y visualización espacial y la habilidad para la conceptualización abstracta.
  3. Claves de Números: el sujeto debe completar y llenar unos espacios mediante una serie de símbolos que se corresponden con

- un dígito, a la mayor velocidad posible. Permite evaluar la destreza visomotora, la velocidad de procesamiento, la memoria a corto plazo y la capacidad de atención
4. Dígitos: esta prueba se divide en dos secciones (orden directo e inverso). El examinador lee una serie de secuencias numéricas y el sujeto debe repetir la secuencia, en orden directo o inverso. Evalúa la capacidad de concentración, atención ejecutiva y memoria a corto plazo.
2. Pertenecientes a la Escala de Memoria de Wechsler, 3<sup>a</sup> edición (WMS III) [37]:
1. Memoria Visual Inmediata y Diferida: el sujeto debe reproducir dibujos que se le han presentado durante un tiempo concreto, inmediatamente después de verlos (Memoria Visual Inmediata) o después de unos 30 minutos (Memoria Visual Diferida). Evalúa la capacidad para recordar información visual y localización espacial.
  2. Memoria Lógica Inmediata y Diferida: el examinador lee dos historias y el sujeto debe recordar el mayor número de detalles y responder a preguntas concretas, recibiendo un punto por cada “idea” que recuerda, de forma inmediata, y tras 30 minutos. Evalúan el recuerdo libre inmediato y la memoria a largo plazo.
3. Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey [38]: el examinador lee una lista de 15 palabras, en 5 ocasiones, y en cada ocasión el sujeto debe decir todas las palabras de la lista que recuerde. Posteriormente, el examinador lee una nueva lista de 15 palabras y le solicita que las repita. Después, le pide que repita todas las palabras que recuerde de la primera lista, para ver el efecto de la interferencia de la segunda lista sobre la memoria, y tras 30 minutos, permitiendo explorar la memoria a largo plazo. Por último, se le muestra una nueva serie de palabras y se solicita que reconozca las palabras de la primera lista. Permite evaluar memoria a corto y largo plazo, aprendizaje verbal, interferencia proactiva y retroactiva y reconocimiento y memoria diferida.

4. *Boston Naming Test* [39], [40]: el sujeto debe denominar una serie de imágenes que se le muestran, hasta un máximo de 60 ítems. Estudia la capacidad de acceso lexical e integridad de la memoria semántica.
  5. Test del Trazo A y B (*Trail Making Test*) [41]: en el test A, se le solicita al sujeto que conecte círculos dispuestos al azar siguiendo una secuencia de números del 1 al 25. El B es similar, pero alterna números y letras. Debe completarlo en el menor tiempo posible. Evalúa velocidad de procesamiento visomotor, velocidad grafomotora, exploración visual y funciones ejecutivas como la memoria de trabajo y la atención.
- Valoración de la calidad de vida: adaptación española del Inventory de Calidad de Vida en Epilepsia (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-3,-QOLIE-31-*) [42]. Esta herramienta evalúa las percepciones subjetivas de los pacientes sobre su calidad de vida en distintos aspectos, abarcando siete subescalas de ítems múltiples: calidad de vida general, preocupación por las convulsiones, bienestar emocional, energía/fatiga, cognición, funcionamiento social y efectos de la medicación. Las puntuaciones varían de 1 a 100; puntuaciones más bajas indican peor calidad de vida. Utilizando un promedio ponderado de las puntuaciones de las subescalas se obtiene una puntuación total general (QOLIET).

### 3.3. Análisis estadístico

Los procedimientos estadísticos se han realizado mediante el programa R-4.0.1.

- Estadística descriptiva: se ha realizado un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, neurológicas, psicopatológicas, neuropsicológicas y de calidad de vida, utilizando estadísticos descriptivos para aquellas variables cuantitativas (media, desviación estándar, frecuencia, porcentaje).

- Según las necesidades del análisis, se ha clasificado la muestra en grupos (por ejemplo: sujetos con y sin diagnóstico de TDI o con y sin presencia de un síntoma clínicamente relevante).
- Comparación de medias: se han utilizado la prueba t de student para comparar variables numéricas continuas y la prueba chi-cuadrado para comparación de variables categóricas.
- Análisis de regresión: se ha realizado un análisis de la asociación entre cognición y psicopatología, y calidad de vida y psicopatología, basándose en las puntuaciones de los resultados de las escalas y utilizando estadísticos de asociación (por ejemplo: coeficiente de correlación). Se han controlado sexo y edad como covariables.
- Para corregir por múltiples comparaciones de las diferentes escalas y grupos de comparación se aplicó la corrección de Bonferroni.
- Valores de p y valores de p corregidos inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

### 3.4. Ética

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (CEIC) de acuerdo con las normas éticas esenciales y criterios deontológicos del centro y manteniendo la confidencialidad de los participantes.

Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado conforme aceptaban el uso de los datos para la participación en el estudio cuya finalidad es la investigación.

## 4. Resultados

### 4.1. Revisión sistemática

El primer artículo de esta Tesis Doctoral es una revisión sistemática, publicada en la revista The European Journal of Psychiatry en el año 2020 que se centra en la relación entre epilepsia resistente al tratamiento, psicopatología y cognición (ver **Anexo 2**).

Eur. J. Psychiatr. 2020;34(3):109–119



REVIEW ARTICLE

#### Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review



E. Monteagudo-Gimeno <sup>a,b,c,\*</sup>, R. Sánchez-González <sup>b,c,d,e</sup>, A. Rodríguez-Urrutia <sup>f</sup>,  
F. Fonseca-Casals <sup>a,b</sup>, V. Pérez-Sola <sup>a,b,c,d,e</sup>, A. Bulbena-Villarrasa <sup>a,b,c</sup>, L. Pintor-Pérez <sup>g</sup>

#### Objetivo:

El objetivo principal de esta revisión era identificar los estudios presentes en la literatura que han estudiado la relación entre psicopatología y cognición, valoradas y cuantificadas mediante escalas o cuestionarios.

#### Métodos:

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en inglés en las bases de datos Pubmed, Cochrane y Embase, combinando *MeSH terms* y palabras claves. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales, publicados entre enero de 1990 y febrero 2019, con pacientes adultos y sin discapacidad intelectual. Al menos un subgrupo de pacientes debía tener un diagnóstico de epilepsia resistente. Sólo se incluyeron estudios que habían utilizado medidas objetivas

mediante tests, escalas o cuestionarios, para evaluar la sintomatología psiquiátrica y la función cognitiva.

### **Resultados y conclusiones:**

- Un número final de 11 estudios fueron seleccionados, que evaluaban 772 sujetos en total, 562 con diagnóstico de epilepsia resistente.
- De los 11 estudios, 3 encontraron asociación entre psicopatología y cognición, 2 no encontraron asociación y uno mencionaba que los resultados eran controvertidos. Además, 5 estudios estudiaron esta asociación en relación con la toma de FAEs, de los cuales 3 encontraron presencia de psicopatología y peor rendimiento cognitivo en el subgrupo de pacientes en tratamiento con FAEs, mientras que en 2 estudios no se encontraron diferencias entre grupos.
- Pese a algunos resultados controvertidos, los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento parecen presentar un deterioro más amplio relacionado tanto con déficits cognitivos como con alteraciones psicopatológicas.
- Un peor control de las crisis parece estar asociado con un peor rendimiento cognitivo y una mayor expresión de síntomas psiquiátricos, caracterizando a un subgrupo de pacientes con un trastorno más grave.
- Es necesario explorar posibles correlatos entre los síntomas cognitivos y psiquiátricos, así como crear métodos de evaluación estandarizados.

## 4.2. Datos sociodemográficos y clínicos

De una muestra inicial de 453 pacientes, tras descartar aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, el resultado de la muestra final fue de 286 sujetos, de los cuales un 55.9% eran mujeres y con una edad media en el momento de la evaluación de 38,35 años (con una desviación estándar de 12.008 años).

En cuanto a las características sociodemográficas, un 42.6% de la muestra tenía estudios primarios, un 42.6% secundarios y un 14.8% terciarios. El 45.3% se encontraba activo laboralmente. En referencia al estado civil, el 54.3% estaba casado, el 10.3% divorciado o viudo y el 35.3% restante estaba soltero en el momento de la valoración.

A nivel neurológico, el locus se había identificado como temporal en el 54.5% de los casos y extratemporal en el 24.9%, y no se había establecido en un 20.6% restante. El inicio de las crisis se identificó en un 48.8% en el hemisferio derecho, en un 42.2% en el hemisferio izquierdo, en un 8.4% de los casos bilateral y en el 5.6% se desconocía. El 73.5% de las crisis se clasificaron como focales, y el 26.5% generalizadas. Por último, el 31.1% presentaba alguna comorbilidad médica.

En referencia a los datos psicopatológicos, del total de la muestra, un 39% de los pacientes tenían al menos un diagnóstico según la SCID-IV, siendo los trastornos depresivos los más frecuentes (26.4%), seguidos por los trastornos de ansiedad (18.8%). Un 61% no tenía ningún diagnóstico según SCID-IV. Del total de la muestra, un 32% recibía tratamiento con psicofármacos.

Un 3.4% de los sujetos tenían un diagnóstico de trastorno psicótico según SCID-IV. En una participación en el *25th International Symposium about Current Issues and Controversies in Psychiatry* estudiamos si existía relación entre localización del foco y diagnóstico de trastorno psicótico, sin encontrar asociación estadísticamente significativa.

#### **4.2.1. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)**

A continuación, se muestra una tabla con el análisis de los resultados de la muestra total de la Escala HADS (**tabla 1**) con grupos divididos por sexo y se indica tanto edad media como desviación estándar de cada grupo. No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a sexo y edad.

Pese a que en la literatura no se ha descrito un punto de corte concreto para la escala total ni las subescalas, existiendo a fecha de hoy todavía cierta variabilidad [43], en este caso y a modo descriptivo, usamos un punto de corte de 12 para la escala total y de 8 puntos para ambas subescalas.

**Tabla 1.** Resultados de la escala HADS de la muestra total.

	Hombres	Mujeres	Total (%)	Edad (media)	Edad (DE)
<b>HADS depresión ≥ 8</b>	25	50	75 (27,6)	41,49	12,28
<b>HADS depresión &lt; 8</b>	94	103	197 (72,4)	36,97	11,73
<b>HADS ansiedad ≥ 8</b>	43	79	122 (44,9)	38,98	11,89
<b>HADS ansiedad &lt; 8</b>	76	74	150 (55,1)	37,59	12,16
<b>HADS total ≥ 12</b>	48	77	125 (46)	39,14	12,01
<b>HADS total &lt; 12</b>	71	76	147 (54)	37,43	12,05

DE: desviación estándar

#### **4.2.2. Symptom Checklist 90 (SCL-90R)**

De la muestra total, 269 sujetos fueron evaluados mediante la escala SCL-90R, de los cuales 145 (53.9%) eran mujeres. La edad media de la muestra eran 38.07 años con una desviación estándar de 12.09. La media y desviación estándar de los resultados estandarizados, tanto de las dimensiones primarias como de los ítems y puntuación total, se muestran en la siguiente tabla (**tabla 2**). Las puntuaciones de las dimensiones de somatizaciones, obsesiones-compulsiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad e ideación paranoide son

superiores a 1, indicando que los síntomas que exploran estas dimensiones se consideran clínicamente relevantes.

**Tabla 2.** Resultados de la escala SCL-90R de la muestra total.

	Media	DE
<b>Somatizaciones</b>	1,23*	0,84
<b>Obsesiones-compulsiones</b>	1,76*	0,88
<b>Sensibilidad interpersonal</b>	1,2*	0,77
<b>Depresión</b>	1,44*	0,89
<b>Ansiedad</b>	1,16*	0,79
<b>Hostilidad</b>	0,95	0,76
<b>Ansiedad fóbica</b>	0,9	0,91
<b>Ideación paranoide</b>	1,12*	0,83
<b>Psicoticismo</b>	0,77	0,62
<b>Índice global de severidad</b>	1,2	0,68
<b>Índice positivo de malestar</b>	2,02	0,54
<b>Total de síntomas positivos</b>	50,69	19,79

DE: desviación estándar. \*puntuaciones > 1 son consideradas clínicamente relevantes.

#### **4.2.3. Personality Diagnostic Questionnaire 4+ (PDQ-4+)**

Un total de 226 sujetos fueron evaluados mediante la escala PDQ-4+, cuyos resultados se pueden ver en la siguiente tabla (**Tabla 3**). Del total, 133 (58.8%) eran mujeres y la edad media de la muestra fueron de 38.17 años con una desviación estándar de 12.09. Se encontraron puntuaciones medias superiores a 30 para los trastornos de personalidad Paranoide, Esquizoide, Esquizotípico, Límite, Evitativo, Obsesivo-compulsivo, Negativista y Depresivo.

**Tabla 3.** Resultados de la escala PDQ-4+ de la muestra total.

	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Paranoide</b>	38,22*	26,16
<b>Esquizoide</b>	30,46*	21,25
<b>Esquizotípico</b>	30,42*	21,23
<b>Histriónico</b>	29,16	17,89
<b>Narcisista</b>	23,74	18,67
<b>Límite</b>	32,12*	22,06
<b>Antisocial</b>	13,56	16,07
<b>Evitativo</b>	39,49*	25,92
<b>Dependiente</b>	25,79	24,08
<b>Obsesivo-compulsivo</b>	44,08*	21,79
<b>Negativista</b>	33,97*	21,75
<b>Depresivo</b>	50,06*	27,96
<b>Clúster A</b>	33,58*	18,44
<b>Clúster B</b>	24,93	14,03
<b>Clúster C</b>	36,16*	18,21
<b>PDQ Total</b>	32,3	15,06

DE: desviación estándar. \* Puntuaciones superiores a 30 indican un probable trastorno de personalidad

#### **4.2.4. Trastorno Disfórico Interictal**

Un total de 98 (34,8%) sujetos tenían un diagnóstico de TDI, con una edad media de 39.17 años (DE= 12.26 años) y de los cuales, 58 (59,2%) eran mujeres y 40 (40,8%) hombres. Por otro lado, 184 (65.2%) sujetos no habían sido diagnosticados de TDI, con una edad media de 37.6 años (DE= 11.75 años) y de los cuales 99 (53.8%) eran mujeres y 85 (46.2%) hombres. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a sexo y edad.

En referencia a diagnósticos psiquiátricos, del total de sujetos con TDI, un 71,4% tenían un diagnóstico según SCID-IV, mientras que del total de sujetos sin

diagnóstico de TDI, sólo el 23.9% habían recibido un diagnóstico según SCID-IV.

#### 4.2.5. Cognición

La puntuación media estandarizada y desviación estándar de la batería de pruebas neuropsicológicas se pueden ver en la siguiente tabla (**Tabla 4**). Se puede observar que la puntuación media de todas las variables se encuentra por debajo de 50, y aquellas con las puntuaciones medias más bajas son Test del Trazo B, Memoria lógica inmediata y diferida y Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey:

**Tabla 4.** Media, desviación estándar y rango de los resultados de la evaluación neuropsicológica para la muestra total.

	Media	DE
<b>Vocabulario</b>	47,46	8,518
<b>Cubos de Kohs</b>	44,23	9,438
<b>Claves de Números</b>	44,35	8,474
<b>Dígitos</b>	44,18	8,901
<b>Test del Trazo A</b>	44,84	11,786
<b>Test del Trazo B</b>	43,62	12,036
<b>Memoria Visual Inmediata</b>	44,91	13,663
<b>Memoria Visual Diferida</b>	45,36	12,379
<b>Memoria Lógica Inmediata</b>	43,11	10,285
<b>Memoria Lógica Diferida</b>	43,87	10,114
<b>Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey</b>	40,4	11,522
<b>Boston Naming Test</b>	45,49	8,755

DE: desviación estándar

#### **4.2.6. Calidad de vida según QOLIE-31**

La puntuación media y desviación estándar para los distintos ítems de QOLIE-31 se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 5**). Pese a que las puntuaciones en todas las dimensiones son notablemente bajas, aquellas con las puntuaciones más bajas son ‘Funcionamiento social’ (43.00) y ‘Preocupación por las crisis’ (43.49) así como ‘Puntuación global’.

**Tabla 5.** Media y desviación estándar de los ítems de QOLIE-31 de la muestra total.

	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Preocupación por las crisis</b>	43,49	10,144
<b>Calidad de vida general</b>	44,39	9,867
<b>Bienestar emotional</b>	44,67	10,373
<b>Energía/fatiga</b>	49,61	9,106
<b>Cognición</b>	45,95	10,689
<b>Efectos de la medicación</b>	46,2	9,429
<b>Funcionamiento social</b>	43	9,332
<b>Puntuación global</b>	43,05	10,087

DE: desviación estándar

## 4.3. Relación entre psicopatología, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente

### 4.3.1. Relación entre ansiedad, depresión, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente

En un primer artículo original, se estudió la relación entre síntomas de ansiedad y depresión con función cognitiva y con calidad de vida (ver **anexo 3**).



#### Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy

E. Monteagudo-Gimeno <sup>a,b,\*</sup>, R. Sánchez-González <sup>c,d</sup>, J. Raduà-Castaño <sup>e,f,g,h,i</sup>, L. Fortea-González <sup>e,g,j</sup>, T. Boget-Llucià <sup>e,j,k</sup>, M. Carreño-Martínez <sup>e,j,k</sup>, A. Donaire-Pedraza <sup>e,j,k</sup>, N. Bargalló-Alabart <sup>e,k</sup>, X. Setoain-Perego <sup>e,j,k,l</sup>, J. Rumià-Arboix <sup>j,k</sup>, A. Bulbena-Vilarrasa <sup>a,c</sup>, L. Pintor-Pérez <sup>e,j,m</sup>

#### Objetivo:

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la relación entre la gravedad de los síntomas de depresión y ansiedad con la función cognitiva y con calidad de vida en pacientes adultos con epilepsia resistente. Un segundo objetivo fue estudiar si había relación entre diagnóstico de trastorno tipo depresivo o ansioso y peor función cognitiva.

#### Resultados:

- Un total de 112 sujetos (41.2%) tenían al menos un diagnóstico psiquiátrico según SCID-IV agrupado en 4 grupos: 61 sujetos tenían un diagnóstico de trastorno depresivo, 53 sujetos con diagnóstico de

trastorno de ansiedad, 10 sujetos con diagnóstico de trastorno psicótico y 7 sujetos con diagnóstico agrupado en “otros trastornos”.

- La puntuación media de HADS para la muestra total fue de:
  - Escala HADS total: 12.66 (SD = 7.50)
  - Subescala depresión: 5.15 (SD = 4.09)
  - Subescala ansiedad: 7.51 (SD = 4.32)
- En la **tabla 6** se muestran las características de la muestra total y por grupos con y sin síntomas de ansiedad/depresión clínicamente relevantes. No se obtuvo diferencias entre grupos respecto a estas variables.
- Utilizando un punto de corte de 11 para ambas subescalas de ansiedad y depresión, lo cual nos permitió disminuir el número de falsos positivos, la muestra contenía 33 (12.13%) sujetos con síntomas depresivos clínicamente relevantes y 71 (26.10%) sujetos con síntomas de ansiedad clínicamente relevantes.
- Las puntuaciones medias para las dimensiones de depresión y ansiedad de la SCL-90R fueron de 1.44 (SD = 0.889) y 1.16 (SD = 0.792) respectivamente.
- No se encontraron diferencias significativas en las variables cognitivas entre los grupos con síntomas depresivos/ansiosos clínicamente relevantes y aquellos sin dichos síntomas.
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las dimensiones de depresión y ansiedad de SCL-90R y las variables cognitivas.
- Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre diagnóstico de trastorno depresivo o de ansiedad según SCID-IV y variables cognitivas.
- Las puntuaciones de todas las dimensiones de QOLIE-31 (excepto ‘efectos de la medicación’) fueron significativamente más bajas en aquellos individuos con síntomas de depresión clínicamente relevantes (ver **Tabla 7** y **Figura 1**).

- Las puntuaciones de todas las dimensiones de QOLIE-31 fueron significativamente más bajas en aquellos individuos con síntomas de ansiedad clínicamente relevantes (ver **Tabla 7** y **Figura 2**).

**Tabla 6.** Características sociodemográficas y neurológicas de la muestra total y de los grupos con y sin síntomas depresivos o de ansiedad clínicamente relevantes.

	Muestra total (N=272)	Síntomas depresivos CR (N=33)	Sin síntomas depresivos CR (N=239)	P valor	Síntomas de ansiedad CR (N=71)	Sin síntomas de ansiedad CR (N=201)	P valor
<b>Sociodemográficos</b>							
<b>Edad (media, DE)</b>	56.3 (12)	44.2 (12.8)	37.4 (11.7)	0.006	39.6 (12.6)	37.8 (11.8)	0.268
<b>Género (%)</b>				0.03			0.022
Mujer	56.3	72.7	46		67.6	52.3	
Hombre	43.7	27.3	54		32.4	52.2	
<b>Educación (%)<sup>a</sup></b>				0.595			0.753
Primaria	42.3	36.4	43.1		43.7	41.8	
Secundaria	42.3	48.5	41.4		42.3	42.3	
Terciaria	15.1	15.2	15.1		14.1	15.4	
<b>Actividad laboral (%)</b>				0.009			0.306
Inactivo	38.2	51.5	36.4		40.8	37.3	
Estudiante/Amo/a de casa	16.9	27.3	15.5		21.1	15.4	
Activo	44.9	21.2	48.1		38.2	47.3	
<b>Estado civil (%)<sup>b</sup></b>				0.017			0.230
Casado	54	63.6	52.7		59.2	52.3	
Divorciado/viudo	10.3	18.2	9.2		11.3	9.9	
Soltero	34.9	18.2	37.2		28.2	37.3	
<b>Neurológicos</b>							
<b>Tipo de crisis (%)<sup>d</sup></b>				0.993			0.716
Focal	68.7	66.7	69		73.2	67.2	
Generalizada	25.7	24.2	25.9		21.1	27.4	
<b>Locus (%)<sup>e</sup></b>		5	28	0.180	10	23	0.457
Temporal	48.2	24.2	16.7		47.9	48.3	
Extratemporal	22.1	24.2	21.8		25.4	20.9	
No establecido	17.6	36.4	49.8		12.7	19.4	
<b>Número de crisis/mes (%)<sup>b</sup></b>				0.601			0.107
<1	5.1	6	5		5.6	5	
1-5	40.1	33.3	41		29.6	43.8	
>5	54	60.6	53.1		64.8	50.2	

CR: clínicamente relevantes; DE: desviación estándar.

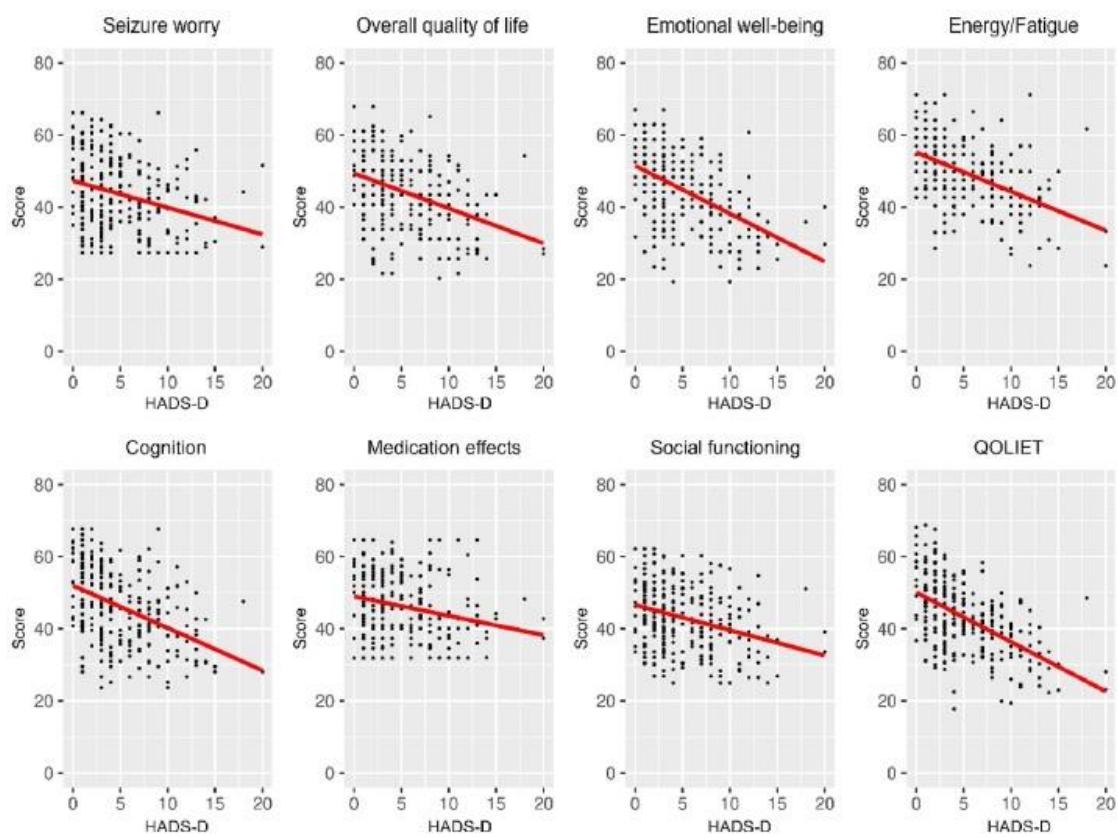
a) Faltan datos para 1 participante; b) Faltan datos para 2 participantes; c) Faltan datos para 19 participantes; d) Faltan datos para 15 participantes; e) Faltan datos para 33 participantes

**Tabla 7.** Regresión múltiple entre las variables QOLIE-31 y los síntomas de depresión y ansiedad evaluados mediante HADS.

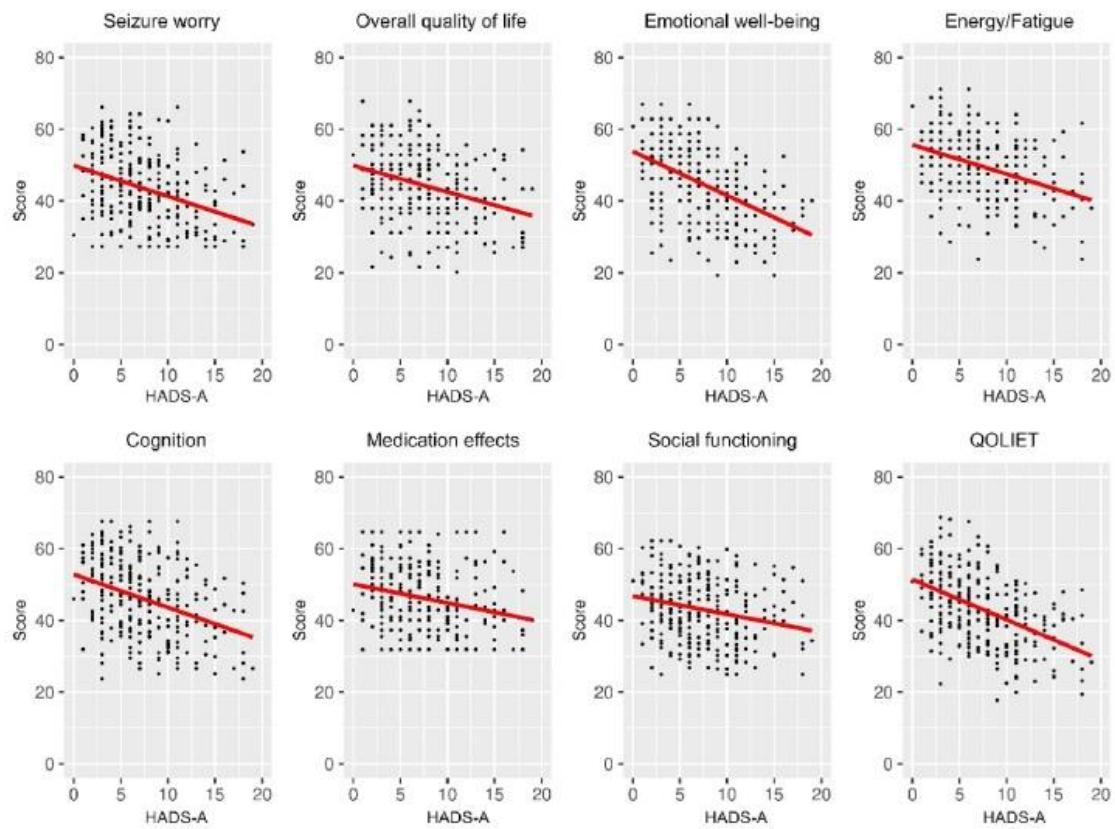
	QOLIE-31	R <sup>2</sup> <i>ajustado</i>	$\beta$	EE $\beta$	95% CI	p <i>corregido</i>
<b>Síntomas depresivos</b>	Preocupación por las crisis	0.08	-0.77	0.15	-1.06, -0.48	<b>&lt;0.0001</b>
	Calidad de vida general	0.16	-0.97	0.14	-1.24, -0.7	<b>&lt;0.0001</b>
	Bienestar emocional	0.28	-1.3	0.14	-1.57, -1.02	<b>&lt;0.0001</b>
	Energía/fatiga	0.26	-1.06	0.12	-1.3, -0.82	<b>&lt;0.0001</b>
	Cognición	0.19	-1.19	0.15	-1.48, -0.9	<b>&lt;0.0001</b>
	Funcionamiento social	0.1	-0.77	0.14	-1.04, -0.5	<b>&lt;0.0001</b>
	Puntuación global	0.31	-1.4	0.13	-1.65, -1.15	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Síntomas de ansiedad</b>	Preocupación por las crisis	0.12	-0.88	0.14	-1.15, -0.6	<b>&lt;0.0001</b>
	Calidad de vida general	0.1	-0.71	0.14	-0.98, -0.44	<b>&lt;0.0001</b>
	Bienestar emocional	0.26	-1.17	0.13	-1.42, -0.92	<b>&lt;0.0001</b>
	Energía/fatiga	0.15	-0.74	0.12	-0.98, -0.5	<b>&lt;0.0001</b>
	Cognición	0.13	-0.9	0.15	-1.19, -0.61	<b>&lt;0.0001</b>
	Efectos de la medicación	0.06	-0.53	0.14	-0.8, -0.26	<b>&lt;0.001</b>
	Funcionamiento social	0.05	-0.54	0.13	-0.81, -0.27	<b>&lt;0.01</b>
	Puntuación global	0.23	-1.1	0.13	-1.35, -0.85	<b>&lt;0.0001</b>

CI: Intervalo de confianza; EE: error estándar; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación.

**Figura 1.** Asociación entre calidad de vida valorada mediante QOLIE-31 y presencia de síntomas de depresión evaluados mediante HADS.



**Figura 2.** Asociación entre calidad de vida valorada mediante QOLIE-31 y presencia de síntomas de ansiedad evaluados mediante HADS.



#### **4.3.2. Relación entre SCL-90R, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente**

En el apartado anterior, dentro del estudio acerca de la relación entre ansiedad/depresión con cognición y calidad de vida, se incluían sólo las subescalas de ansiedad y depresión de SCL-90R. A continuación, se expondrán los resultados del análisis de la relación entre SCL-90R y cognición y calidad de vida.

En cuanto a la relación entre SCL-90R y variables cognitivas, encontramos lo siguiente:

- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la dimensión Somatizaciones y mejor rendimiento en las variables cognitivas Cubos de Kohs y Dígitos ( $p<0.05$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la dimensión Obsesiones-compulsiones y peor rendimiento en la variable cognitiva Memoria visual inmediata ( $p<0.05$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en dimensión Ansiedad fóbica y peor rendimiento en la variable cognitiva Memoria visual diferida ( $p<0.05$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en dimensión Ideación paranoide y peor rendimiento en la variable cognitiva Memoria visual diferida ( $p<0.005$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en dimensión Psicoticismo y peor rendimiento en la variable cognitiva Memoria visual diferida ( $p<0.05$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el resto de dimensiones y variables cognitivas.

En referencia a la relación entre calidad de vida según QOLIE-31 y variables cognitivas, encontramos asociación estadísticamente significativa entre dimensiones e índices de SCL-90R y varias variables de QOLIE-31, tal y como se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 8**):

**Tabla 8.** Regresión múltiple entre las variables de SCL-90R y QOLIE-31.

SCL-90-R	QOLIE-31	β	DE	P valor	P corregido
Somatizaciones	Preocupación por las crisis	-4,594	0,784	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-1,457	0,784	0,0641	>0.05
	Bienestar emocional	-1,467	0,809	0,0708	>0.05
	Energía/fatiga	-2,048	0,709	<b>0,0042</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-2,234	0,899	<b>0,0136</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Efectos de la medicación	-1,55	0,808	0,0564	>0.05
	Funcionamiento social	-0,03	0,794	0,9699	>0.05
	Puntuación global	0,315	0,876	0,7189	>0.05
Obsesiones-compulsiones	Preocupación por las crisis	-4,046	0,706	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-1,768	0,712	<b>0,0137</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Bienestar emocional	-1,541	0,749	<b>0,0408</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Energía/fatiga	-2,279	0,648	<b>0,0005</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-4,005	0,781	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Efectos de la medicación	-1,982	0,719	<b>0,00631</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Funcionamiento social	-0,73	0,717	0,3096	>0.05
	Puntuación global	-0,126	0,787	0,8725	>0.05
Sensibilidad interpersonal	Preocupación por las crisis	-3,562	0,82	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-1,738	0,833	<b>0,0379</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Bienestar emocional	-0,842	0,882	0,341	>0.05
	Energía/fatiga	-1,316	0,77	0,0886	>0.05
	Cognición	-2,217	0,952	<b>0,0208</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Efectos de la medicación	-1,353	0,843	0,1099	>0.05
	Funcionamiento social	-0,996	0,855	0,2453	>0.05
	Puntuación global	0,355	0,934	0,7038	>0.05
Depresión	Preocupación por las crisis	-4,634	0,693	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-2,432	0,712	<b>0,0008</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Bienestar emocional	-2,477	0,751	<b>0,0011</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Energía/fatiga	-2,844	0,645	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-2,919	0,809	<b>0,0008</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Efectos de la medicación	-1,908	0,723	<b>0,0089</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Funcionamiento social	-0,684	0,733	0,3515	>0.05
	Puntuación global	0,159	0,801	0,8426	>0.05
Ansiedad	Preocupación por las crisis	-5,932	0,753	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-2,032	0,814	<b>0,0132</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Bienestar emocional	-1,051	0,862	0,2242	>0.05
	Energía/fatiga	-2,068	0,747	<b>0,0061</b>	<b>&lt;0.05</b>

	Cognición	-2,342	0,938	<b>0,0132</b>	<0.05
	Efectos de la medicación	-1,706	0,822	<b>0,0391</b>	<0.05
	Funcionamiento social	-0,505	0,83	0,5438	>0.05
	Puntuación global	0,344	0,914	0,7069	>0.05
<b>Hostilidad</b>	Preocupación por las crisis	-3,092	0,855	<b>0,0004</b>	<0.05
	Calidad de vida general	-0,996	0,867	0,252	>0.05
	Bienestar emocional	-0,4	0,903	0,658	>0.05
	Energía/fatiga	-2,487	0,783	<b>0,0017</b>	<0.05
	Cognición	-1,3	0,988	0,1897	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,335	0,865	0,6993	>0.05
	Funcionamiento social	-0,918	0,864	0,289	>0.05
	Puntuación global	-0,373	0,941	0,6925	>0.05
<b>Ansiedad fóbica</b>	Preocupación por las crisis	-5,562	0,644	<0.0001	<0.05
	Calidad de vida general	-2,296	0,705	<b>0,0013</b>	<0.05
	Bienestar emocional	-1,447	0,745	0,0533	>0.05
	Energía/fatiga	-1,666	0,644	<b>0,0103</b>	<0.05
	Cognición	-3,126	0,787	<0.0001	<0.05
	Efectos de la medicación	-1,194	0,702	0,0903	>0.05
	Funcionamiento social	-0,093	0,715	0,8971	>0.05
	Puntuación global	0,235	0,787	0,7656	>0.05
<b>Ideación paranoide</b>	Preocupación por las crisis	-2,626	0,776	<b>0,0008</b>	<0.05
	Calidad de vida general	-1,342	0,787	0,0895	>0.05
	Bienestar emocional	-1,364	0,83	0,1018	>0.05
	Energía/fatiga	-2,265	0,728	<b>0,0021</b>	<0.05
	Cognición	-0,505	0,92	0,5836	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,611	0,804	0,4481	>0.05
	Funcionamiento social	-0,112	0,806	0,8895	>0.05
	Puntuación global	-0,12	0,881	0,8921	>0.05
<b>Psicoticismo</b>	Preocupación por las crisis	-5,772	0,967	<0.0001	<0.05
	Calidad de vida general	-2,397	1,013	<b>0,0188</b>	<0.05
	Bienestar emocional	-1,069	1,075	0,3211	>0.05
	Energía/fatiga	-1,85	0,925	<b>0,0468</b>	<0.05
	Cognición	-2,354	1,146	<b>0,0411</b>	<0.05
	Efectos de la medicación	-1,372	1,01	0,1756	>0.05
	Funcionamiento social	-1,303	1,016	0,2012	>0.05
	Puntuación global	-0,552	1,108	0,6191	>0.05
<b>Índice de severidad global</b>	Preocupación por las crisis	-6,435	0,895	<0.0001	<0.05
	Calidad de vida general	-2,672	0,949	<b>0,0053</b>	<0.05
	Bienestar emocional	-2,062	0,999	<b>0,0401</b>	<0.05
	Energía/fatiga	-3,012	0,867	<b>0,0006</b>	<0.05
	Cognición	-3,722	1,084	<b>0,0007</b>	<0.05
	Efectos de la medicación	-2,189	0,971	<b>0,0251</b>	<0.05
	Funcionamiento social	-0,835	0,978	0,3938	>0.05
	Puntuación global	0,06	1,066	0,955	>0.05
	Preocupación por las crisis	-5,33	1,176	<0.0001	<0.05

<b>Índice de síntomas positivos</b>	Calidad de vida general	-3,84	1,172	<b>0,0012</b>	<0.05
	Bienestar emocional	-2,752	1,244	<b>0,0279</b>	<0.05
	Energía/fatiga	-4,063	1,064	<b>0,0002</b>	<0.05
	Cognición	-4,681	1,329	<b>0,0005</b>	<0.05
	Efectos de la medicación	-1,304	1,201	0,2785	>0.05
	Funcionamiento social	-2,122	1,195	0,0769	>0.05
	Puntuación global	-0,83	1,308	0,5265	>0.05
<b>Total de síntomas positivos</b>	Preocupación por las crisis	-0,203	0,031	<b>&lt;0.0001</b>	<0.05
	Calidad de vida general	-0,049	0,032	0,1319	>0.05
	Bienestar emocional	-0,055	0,034	0,1012	>0.05
	Energía/fatiga	-0,073	0,029	<b>0,0132</b>	<0.05
	Cognición	-0,083	0,037	<b>0,0253</b>	<0.05
	Efectos de la medicación	-0,08	0,033	<b>0,0153</b>	<0.05
	Funcionamiento social	-0,027	0,033	0,415	>0.05
	Puntuación global	0,011	0,036	0,77	>0.05

DE: desviación estándar.

#### **4.3.3. Relación entre PDQ-4+, cognición y calidad de vida en epilepsia resistente**

A continuación, se expondrán los resultados del análisis de la relación entre PDQ-4+ y cognición y calidad de vida.

En cuanto al estudio de la asociación entre personalidad evaluada mediante PDQ-4+ y cognición, encontramos lo siguiente:

- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la subescala que valora TP paranoide y peor rendimiento en la variable cognitiva Vocabulario ( $p<0.001$ ). Esta asociación se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.01$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la subescala que valora TP esquizoide y peor rendimiento en la variable cognitiva Vocabulario ( $p<0.05$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la subescala que valora TP narcisista y peor rendimiento en las variables cognitivas Vocabulario ( $p<0.01$ ), test del trazo A ( $p<0.05$ ), memoria lógica inmediata ( $p<0.05$ ) y memoria visual inmediata ( $p<0.05$ ). Sólo la asociación con vocabulario se mantuvo significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p<0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la subescala que valora TP dependiente y peor rendimiento en la variable cognitiva Vocabulario ( $p<0.01$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación en la subescala que valora TP negativista y peor rendimiento en las variables cognitivas Vocabulario ( $p<0.01$ ) y memoria lógica diferida ( $p<0.05$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).

- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación para clúster A y peor rendimiento en la variable cognitiva Vocabulario ( $p<0.01$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación para clúster B y peor rendimiento en la variable cognitiva Test del trazo A ( $p<0.05$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor puntuación para la puntuación total y peor rendimiento en la variable cognitiva Vocabulario ( $p<0.05$ ). Sin embargo, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa tras corregir por múltiples comparaciones ( $p>0.05$ ).
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el resto de dimensiones y variables cognitivas.

En referencia al estudio de la asociación entre personalidad evaluada mediante PDQ-4+ y calidad de vida evaluada mediante QOLIE-31, encontramos asociación estadísticamente significativa entre subescalas de PDQ-4+ y varias variables de QOLIE-31. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 9**):

**Tabla 9.** Regresión múltiple entre las variables de PDQ-4+ y QOLIE-31.

PDQ-4+	QOLIE-31	$\beta$	DE	P valor	P corregido
Paranoide	Preocupación por las crisis	-0,0744	0,0262	<b>0,0049</b>	<0.05
	Calidad de vida general	-0,0144	0,0255	0,5738	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0147	0,026	0,5722	>0.05
	Energía/fatiga	-0,028	0,0232	0,2288	>0.05
	Cognición	-0,0408	0,0281	0,1477	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0344	0,0246	0,1627	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0144	0,0245	0,5569	>0.05
	Puntuación global	0,0219	0,0268	0,4141	>0.05
Esquizoide	Preocupación por las crisis	0,0067	0,0335	0,8411	>0.05
	Calidad de vida general	0,0458	0,032	0,1539	>0.05

	Bienestar emocional	0,047	0,0326	0,1502	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0457	0,029	0,1162	>0.05
	Cognición	-0,0061	0,0359	0,8664	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0214	0,031	0,4912	>0.05
	Funcionamiento social	0,028	0,0305	0,3592	>0.05
	Puntuación global	0,0199	0,0329	0,5457	>0.05
Esquizotípico	Preocupación por las crisis	-0,0353	0,0334	0,292	>0.05
	Calidad de vida general	0,0206	0,0315	0,5135	>0.05
	Bienestar emocional	0,0139	0,032	0,6634	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0571	0,0282	<b>0,0439</b>	>0.05
	Cognición	-0,0602	0,0343	0,0808	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,026	0,0302	0,3896	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0033	0,0298	0,913	>0.05
	Puntuación global	0,0413	0,0322	0,2006	>0.05
Histriónico	Preocupación por las crisis	-0,0247	0,0388	0,5248	>0.05
	Calidad de vida general	0,0198	0,0379	0,603	>0.05
	Bienestar emocional	0,0241	0,0381	0,5282	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0408	0,0337	0,2281	>0.05
	Cognición	-0,0303	0,0413	0,4637	>0.05
	Efectos de la medicación	0,0152	0,0358	0,6723	>0.05
	Funcionamiento social	0,0513	0,0352	0,1462	>0.05
	Puntuación global	0,0826	0,0376	<b>0,029</b>	>0.05
Narcisista	Preocupación por las crisis	-0,0708	0,0369	0,0564	>0.05
	Calidad de vida general	0,0078	0,0358	0,8284	>0.05
	Bienestar emocional	0,0496	0,0362	0,1724	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0608	0,032	0,0592	>0.05
	Cognición	-0,0067	0,0391	0,8645	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0163	0,0342	0,6342	>0.05
	Funcionamiento social	0,0222	0,034	0,5154	>0.05
	Puntuación global	0,0618	0,0365	0,0919	>0.05
Límite	Preocupación por las crisis	-0,105	0,0309	<b>0,0008</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-0,0405	0,0302	0,1814	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0779	0,0306	<b>0,0116</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Energía/fatiga	-0,0856	0,027	<b>0,0018</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-0,0787	0,0329	<b>0,0174</b>	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0305	0,0289	0,292	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0001	0,0288	0,9962	>0.05
	Puntuación global	0,0027	0,0316	0,9309	>0.05
Antisocial	Preocupación por las crisis	-0,0594	0,0438	0,1764	>0.05
	Calidad de vida general	-0,0423	0,0416	0,3099	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0536	0,0423	0,2063	>0.05
	Energía/fatiga	-0,1073	0,0371	<b>0,0042</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-0,0455	0,0454	0,3177	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0167	0,0397	0,6749	>0.05
	Funcionamiento social	0,013	0,0393	0,7408	>0.05

	Puntuación global	-0,0085	0,0425	0,8423	>0.05
<b>Evitativo</b>	Preocupación por las crisis	-0,0488	0,0267	0,0691	>0.05
	Calidad de vida general	-0,0224	0,0257	0,384	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0244	0,0261	0,3512	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0636	0,0229	<b>0,006</b>	>0.05
	Cognición	-0,0479	0,0283	0,0914	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0297	0,0247	0,2302	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0227	0,0246	0,3566	>0.05
	Puntuación global	0,0143	0,0265	0,5911	>0.05
<b>Dependiente</b>	Preocupación por las crisis	-0,0574	0,0288	<b>0,0472</b>	>0.05
	Calidad de vida general	0,0087	0,0279	0,755	>0.05
	Bienestar emocional	0,0075	0,0282	0,7917	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0334	0,0251	0,1848	>0.05
	Cognición	-0,0351	0,0304	0,2498	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0247	0,0266	0,3528	>0.05
	Funcionamiento social	0,0109	0,0266	0,6833	>0.05
	Puntuación global	0,0371	0,0285	0,1956	>0.05
<b>Obsesivo-compulsivo</b>	Preocupación por las crisis	-0,0491	0,0318	0,1238	>0.05
	Calidad de vida general	0,0078	0,0311	0,803	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0458	0,0315	0,1481	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0863	0,0278	<b>0,0022</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-0,0802	0,034	<b>0,0193</b>	>0.05
	Efectos de la medicación	-0,0135	0,0299	0,653	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0588	0,0294	<b>0,0468</b>	>0.05
	Puntuación global	0,011	0,0321	0,7328	>0.05
<b>Negativista</b>	Preocupación por las crisis	-0,0708	0,0321	<b>0,0285</b>	>0.05
	Calidad de vida general	-0,0342	0,0308	0,2677	>0.05
	Bienestar emocional	-0,0101	0,0315	0,7484	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0488	0,0278	0,0805	>0.05
	Cognición	-0,0226	0,0338	0,5043	>0.05
	Efectos de la medicación	0,0009	0,0295	0,9767	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0179	0,0293	0,5412	>0.05
	Puntuación global	0,0182	0,0321	0,5705	>0.05
<b>Depresivo</b>	Preocupación por las crisis	-0,1008	0,0242	<b>0</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Calidad de vida general	-0,0673	0,0237	<b>0,0049</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Bienestar emocional	-0,0559	0,0242	<b>0,0217</b>	>0.05
	Energía/fatiga	-0,0607	0,0215	<b>0,0052</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Cognición	-0,1063	0,0255	<b>0</b>	<b>&lt;0.05</b>
	Efectos de la medicación	-0,0424	0,023	0,067	>0.05
	Funcionamiento social	-0,0184	0,0226	0,4166	>0.05
	Puntuación global	-0,0259	0,0247	0,2946	>0.05

DE: desviación estándar.

#### **4.4. Trastorno disfórico interictal en epilepsia resistente**

Siguiendo con psicopatología en epilepsia resistente, dentro de los objetivos de esta tesis se incluye el de definir las características clínicas en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento, dentro de las cuales destaca la presencia del Trastorno Disfórico Interictal (TDI), así como comparar si existen diferencias en el perfil neuropsicológico entre los pacientes con epilepsia resistente con y sin diagnóstico de TDI.

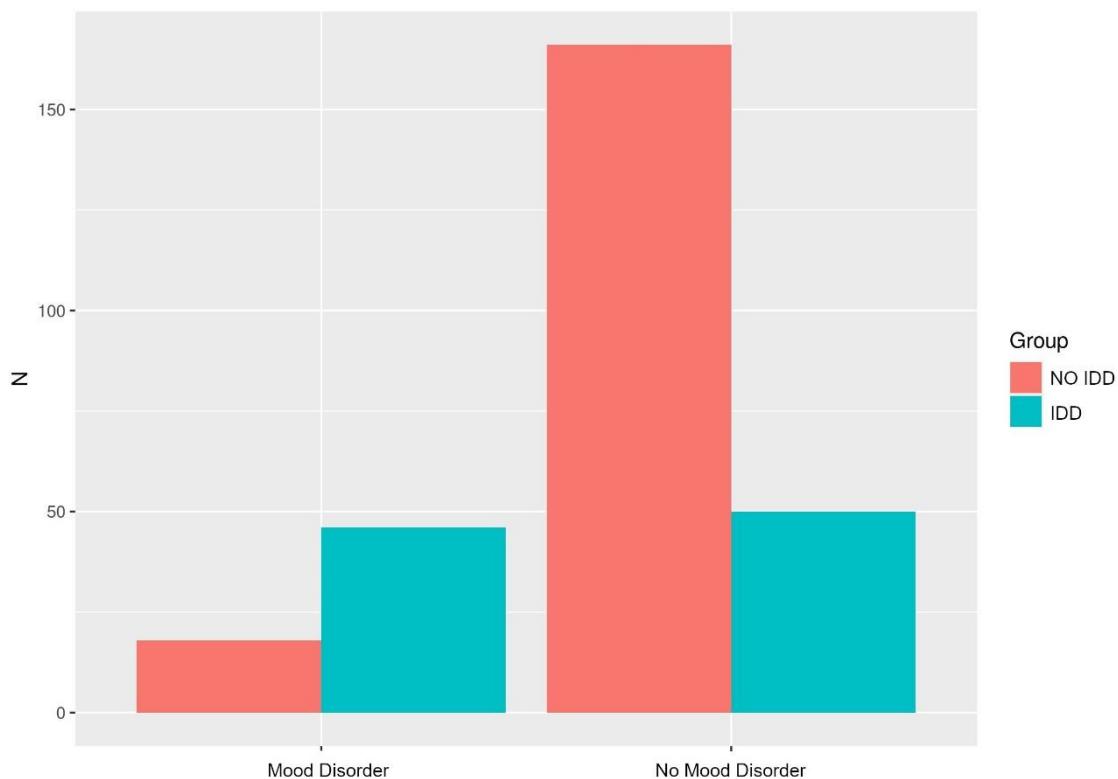
Como ya se ha mencionado previamente, del total de la muestra, 98 (34,8%) sujetos tenían un diagnóstico de TDI. En participaciones como pósters para el congreso internacional *28th International Symposium Controversies in Psychiatry* y *32nd y 36th ECNP Congress*, se estudió tanto la prevalencia de este trastorno en epilepsia resistente, así como su asociación con patología psiquiátrica, función cognitiva y calidad de vida. También se investigó acerca del tratamiento psicofarmacológico del TDI y como objetivo secundario, se estudió una posible asociación entre sexo y diagnóstico de TDI.

#### **Resultados:**

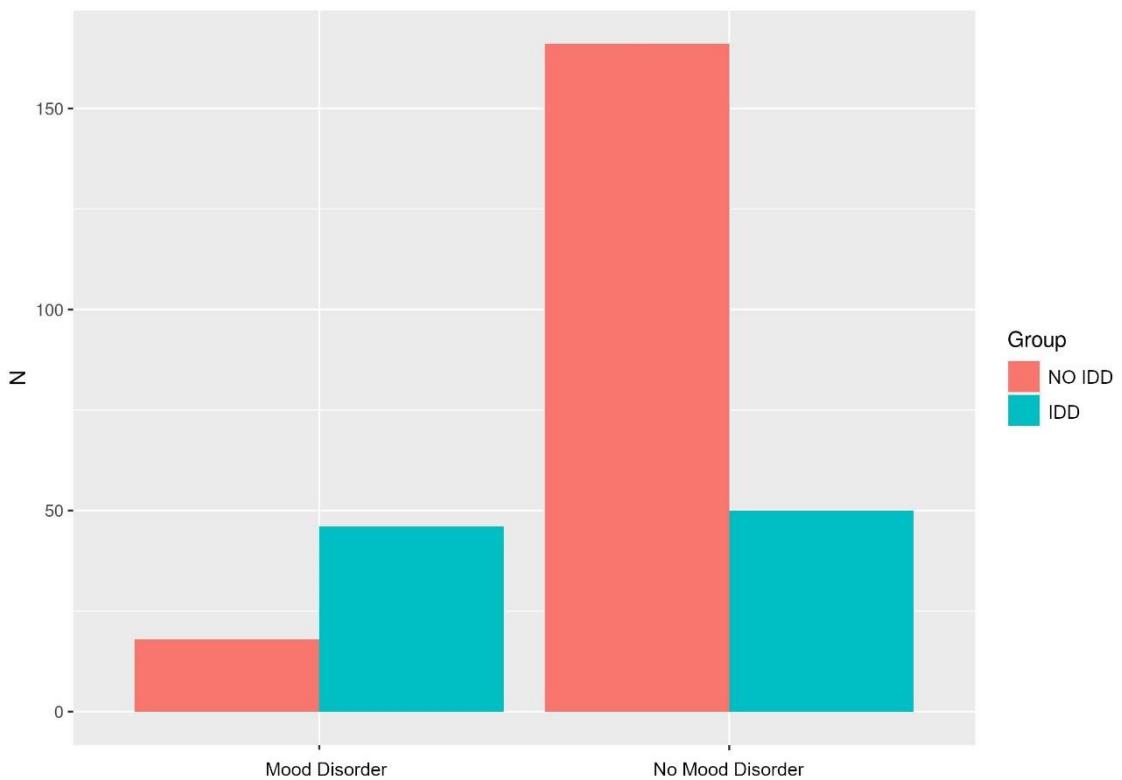
- 34.8% tenían un diagnóstico de TDI, de los cuales 70 (71,4%) tenían un diagnóstico según SCID-IV.
- TDI se asoció de forma significativa con diagnóstico de trastorno afectivo o trastorno de ansiedad ( $p<0.05$ ) (ver **figuras 3 y 4**).
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre diagnóstico de TDI y puntuaciones más elevadas en todos los ítems de SCL-90R ( $p<0.001$ ).
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre diagnóstico de TDI y el test de vocabulario de WAIS III ( $p<0.05$ ). No se encontró asociación estadísticamente significativa con otra variable neuropsicológica.

- Puntuaciones más bajas en todos los ítems de QOLIE-31 (excepto “efectos de la medicación”) se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de TDI ( $p<0.05$ ).
- No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre TDI y sexo.
- Del total de pacientes con diagnóstico de TDI, sólo un 36.4% recibía tratamiento psicofarmacológico (principalmente antidepresivos).

**Figura 3.** Diagrama de barras que muestra las diferencias en diagnóstico de trastorno afectivo con y sin diagnóstico de TDI.



**Figura 4.** Diagrama de barras que muestra las diferencias en diagnóstico de trastorno de ansiedad con y sin diagnóstico de TDI.



En un segundo artículo original, se estudió el perfil clínico y psicopatológico del TDI en epilepsia resistente (ver **anexo 4**).



## Clinical relevance of interictal dysphoric disorder and its impact on quality of life in drug-resistant epilepsy



E. Montea-gudo-Gimeno <sup>a,b,\*</sup>, R. Sánchez-González <sup>c,d</sup>, J. Raduà-Castaño <sup>e,f,g,h,i</sup>, L. Fortea-González <sup>e,g,j</sup>, T. Boget-Llucià <sup>e,j,k</sup>, M. Carreño-Martínez <sup>e,j,k</sup>, A. Donaire-Pedraza <sup>e,j,k</sup>, N. Bargalló-Alabart <sup>e,k</sup>, X. Setoain-Perego <sup>e,j,k,l</sup>, J. Rumià-Arboix <sup>j,k</sup>, A. Bulbena-Villarrasa <sup>a,c</sup>, L. Pintor-Pérez <sup>e,j,m</sup>

### Objetivo:

El objetivo principal de este estudio fue estudiar la presencia de TDI en epilepsia resistente y describir su perfil clínico y psicopatológico, incluyendo personalidad, así como su impacto en calidad de vida.

### Resultados:

- La prevalencia de TDI fue del 34.8%.
- Las diferencias clínicas y sociodemográficas entre ambos grupos se muestran en la **tabla 10**.
- Como ya se ha mencionado previamente, el 71,4% de los sujetos con TDI tenían un diagnóstico según SCID-IV, en contraste con el grupo de pacientes sin TDI, en los cuales sólo el 23.9% de los sujetos tenían un diagnóstico según SCID-IV.
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin TDI en cuanto a diagnóstico según SCID-IV ( $p<0.001$ ) (ver **tabla 11**).
- Existe una mayor prevalencia de patología psiquiátrica en sujetos con TDI en epilepsia resistente, en comparación con sujetos sin TDI, con una *odds ratio* de 7.88.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los ítems de la escala HADS: los sujetos con TDI

obtuvieron puntuaciones más altas en comparación con los sujetos sin TDI (ver **tabla 12**).

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los ítems de SCL-90R: los sujetos con TDI obtuvieron puntuaciones más altas en comparación con los sujetos sin TDI (ver **tabla 12**).
- Las puntuaciones según PDQ-4+ fueron significativamente más elevadas para los sujetos con TDI para los trastornos de personalidad obsesivo-compulsiva, límite y depresiva, así como para el subgrupo clúster C (ver **tabla 12**).
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los ítems de QOLIE-31 excepto para el ítem “efectos de la medicación”: los sujetos con TDI obtuvieron puntuaciones más altas en comparación con los sujetos sin TDI (ver **tabla 13**).

**Tabla 10.** Diferencias en las características sociodemográficas y clínicas entre sujetos con y sin diagnóstico de TDI.

	Muestra total (N=282)			TDI (N=98)			No TDI (N=184)			Diferencia (p valor)
	%	Media	DE	%	Media	DE	%	Media	DE	
<b>Sociodemográficos</b>										
<b>Edad</b>		38.15	11.93		39.17	12.26		37.6	11.75	0.3
<b>Género</b>										0.5322
Mujer	55.7			59.2			53.8			
Hombre	44.3			40.8			46.2			
<b>Educación</b>						-1			-1	0.753
Primaria	42.2			43.9			41.3			
Secundaria	42.5			38.8			44			
Terciaria	14.9			16.3			14.3			
Sin datos	0.7			0.5			1			
<b>Estado laboral</b>										0.3838
Inactivo/a	37.6			41.8			35.3			
Amo/a de casa/estudiante	16.7			18.4			15.8			
Activo	45.4			38.8			48.9			
Sin datos	0.3			1			0			
<b>Estado civil</b>										
Casado/a	53.5			62.2			48.9			0.0239**
Divorciado/a o viudo/a	10.3			13.3			8.7			
Soltero/a	35.1			23.5			41.3			

No data	1	1	1	
<b>Neurológicos</b>				
Etiología				0.4959
Idiopática	63.8	66.3	59.2	
Secundaria	36.2	33.7	40.8	
<b>Tipo de crisis</b>				
Focales	69.5	73.5	67.4	
Generalizadas	24.8	22.4	26.1	
Sin datos	5.7	4.1	6.5	
<b>Locus</b>				
Temporal	48.2	50	47.3	
Extratemporal	22	16.3	25	
Sin establecer	18.1	19.4	17.4	
Sin datos	11.7	14.3	10.3	
<b>Hemisferio</b>				
Derecho	37.9	40.8	36.4	
Izquierdo	37.3	29.6	41.3	
Bilateral	7.4	6.1	8.1	
Desconocido	4.3	7.1	2.7	
Sin datos	13.1	16.3	11.4	
<b>Número de crisis al mes</b>				
<1	5	6.1	4.3	
01-may	40.4	37.8	41.8	
>5	53.5	55.1	52.7	

DE: desviación estándar.

\*\*Diferencia estadísticamente significativa en estado civil entre sujetos con y sin TDI.

**Tabla 11.** Relación entre TDI y diagnóstico según SCID-IV.

Diagnóstico SCID-IV	Muestra total (N=282)	TDI (N=98)	No TDI (N=184)	Diferencia	Odds Ratio	95% Intervalo de Confianza
	N (%)	N (%)	N (%)	p-valor		
Trastorno afectivo	64 (22.7)	46 (46.9)	18 (9.8)	<0.001	8.40	4.34 - 16.88
Trastorno de ansiedad	54 (19.1)	28 (28.6)	26 (14.1)	0.017	2.48	1.30 - 4.76
Trastorno psicótico	10 (3.5)	6 (6.1)	4 (2.2)	0.285	2.97	0.68 - 14.58
Otros trastornos	4 (1.4)	3 (3.1)	1 (0.5)	0.411	5.83	0.46 - 309.31
Cualquier trastorno	114 (40.4)	70 (71.4)	44 (23.9)	<0.001	7.88	4.42 - 14.41

SCID: Structured Clinical Interview for DSM; TDI: trastorno disfórico interictal.

**Tabla 12.** Diferencias en las escalas HADS, SCL-90-R y PDQ-4+ entre sujetos con y sin TDI.

	Muestra total (N=282)		TDI (N=98)		No TDI (N=184)		Diferencia p-valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
<b>HADS</b>							
Ansiedad	7.5	4.27	10.04	4.18	6.15	3.66	<0.001
Depresión	5.12	4.07	7.5	4.49	3.87	3.19	<0.001
Puntuación total	12.62	7.42	17.57	7.58	10.01	5.86	<0.001
<b>SCL-90R</b>							
Ansiedad	1.16	0.79	1.59	0.82	0.93	0.67	<0.001
Depresión	1.45	0.89	1.96	0.90	1.17	0.76	<0.001
Hostilidad	0.95	0.76	1.25	0.90	0.79	0.62	<0.001
Sensibilidad Interpersonal	1.20	0.77	1.52	0.82	1.03	0.68	<0.001
Obsesiones-compulsiones	1.76	0.89	2.18	0.91	1.53	0.79	<0.001
Ideación paranoide	1.12	0.83	1.45	0.97	0.94	0.69	<0.001
Ansiedad fóbica	0.90	0.91	1.29	1.02	0.69	0.77	<0.001
Psicoticismo	0.77	0.63	1.04	0.68	0.63	0.55	<0.001
Somatización	1.23	0.84	1.62	0.94	1.02	0.70	<0.001
Ítems adicionales	1.24	0.80	1.60	0.84	1.04	0.71	<0.001
Índice de Severidad Global	1.21	0.68	1.59	0.74	1.00	0.55	<0.001
Índice Positivo de Malestar	2.02	0.54	2.26	0.56	1.89	0.49	<0.001
Puntuación Total	50.74	19.80	60.47	17.73	45.47	18.88	<0.001
<b>PDQ-4+</b>							
Paranoide	38.39	25.93	42.68	28.62	36.07	24.14	1
Esquizoide	30.42	21.33	30.62	21.70	30.32	21.21	1
Esquizotípico	30.68	21.27	33.40	24.29	29.20	19.37	1
Antisocial	13.69	16.17	16.22	19.47	12.32	13.94	1
Límite	32.30	21.94	39.46	23.03	28.42	20.38	<0.001
Histrónico	29.40	17.74	32.79	18.99	27.56	16.81	0.693
Narcisista	23.92	18.63	22.62	18.03	24.63	18.98	1
Evitativo	39.62	25.76	43.42	25.77	37.56	25.61	1
Dependiente	26.07	24.15	31.82	24.22	22.96	23.62	0.152
Obsesivo-compulsivo	44.42	21.70	50.42	22.32	41.17	20.72	<b>0.047</b>
Depresivo	50.19	28.04	61.14	26.79	44.26	26.97	<0.001
Negativista	34.45	21.58	36.58	22.11	33.30	21.27	1
Cluster A	33.73	18.37	36.38	20.75	32.3	16.85	1
Cluster B	25.12	14.02	27.96	15.54	23.58	12.92	0.565
Cluster C	36.42	18.12	41.71	18.01	33.56	17.58	<b>0.023</b>
Total	32.51	14.98	36.41	15.84	30.4	14.1	0.091

DE: desviación estándar; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PDQ-4+: Personality Diagnostic Questionnaire 4+; SCL-90R: Symptom Checklist 90 Revised; TDI: trastorno disfórico interictal.

**Tabla 13.** Diferencias en QOLIE-31 entre sujetos con y sin TDI.

QOLIE-31	Muestra total (N=282)		TDI (N=98)		No TDI (N=184)		Diferencia p-valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Cognición	45.91	10.75	41.20	10.01	48.35	10.33	<0.001
Energía/Fatiga	49.61	9.10	45.48	8.60	51.76	8.62	<0.001
Bienestar emotional	44.80	10.29	39.99	9.13	47.30	9.99	<0.001
Efectos de la medicación	46.22	9.45	44.23	9.67	47.27	9.18	0.112
Calidad de vida general	44.37	9.82	41.16	9.55	46.04	9.56	<0.001
Funcionamiento social	43.11	9.33	39.85	8.62	44.81	9.26	<0.001
Preocupación por las crisis	43.63	10.08	39.90	8.97	45.57	10.10	<0.001
Puntuación global	43.13	10.06	37.64	9.08	46.03	9.34	<0.001

DE: desviación estándar; TDI: trastorno disfórico interictal.

## **5. Discusión**

Este trabajo aporta información relevante acerca de la comorbilidad tanto a nivel psiquiátrico como neuropsicológico y su impacto en calidad de vida en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. Pese al reconocimiento por parte de la ILAE de las comorbilidades como parte íntegra del trastorno que es la epilepsia, existe todavía escasa evidencia que indague acerca de la prevalencia de estas patologías comórbidas en el subgrupo de pacientes con epilepsia resistente desde un punto de vista objetivo y valorado mediante distintas escalas psicométricas. Además, la información de cómo estas comorbilidades impactan a nivel de calidad de vida en este subgrupo de pacientes de mayor severidad es también limitada. Los resultados de esta investigación contribuyen al conocimiento sobre esta patología en casos de resistencia al tratamiento con FAEs así como aportan datos útiles sobre la relación entre estas comorbilidades.

### **5.1. Prevalencia de las comorbilidades**

Pese a que la mayoría de pacientes diagnosticados de epilepsia responden de forma adecuada al tratamiento farmacológico y consiguen un buen control de las crisis, la prevalencia de pacientes adultos que sufre de resistencia al tratamiento farmacológico asciende hasta el 30-40% de los casos [6], [44], siendo un porcentaje destacable y que implica la mayor carga socioeconómica y sanitaria, con un impacto directo en calidad de vida. De estos pacientes, más de un tercio presentarán comorbilidad psiquiátrica [10], [45], [46], coincidiendo con nuestros resultados en esta investigación, en que alrededor del 40% de los pacientes tenían al menos un diagnóstico según SCID-IV, destacando en cuanto a frecuencia los trastornos depresivos (26.4%) y, en segundo lugar, los trastornos de ansiedad (18.8%). Estos resultados indican una elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica. A destacar que un porcentaje más bajo (un 32% de la

muestra de pacientes), recibía tratamiento con psicofármacos para el abordaje de la patología psiquiátrica.

Si comparamos con otras patologías neurológicas, podemos encontrar hallazgos similares. Por ejemplo, en el caso de la migraña crónica, estudios indican también una elevada prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad en comparación con población general [47], [48]. De igual modo, se encuentran cifras elevadas de psicopatología comórbida en otras patologías crónicas [49]. Además, la presencia de comorbilidad psiquiátrica tiene un impacto en la evolución de la patología crónica, incidiendo también a nivel de mortalidad [50]. Esto también ha sido observado en pacientes con epilepsia resistente y psicopatología, con aumentada mortalidad y mayores tasas de suicidio [51], [52], enfatizando la importancia de lograr no sólo un mejor control de las crisis sino también de sus comorbilidades.

En cuanto a la prevalencia de trastornos psicóticos en la muestra del estudio, se encuentra en un 3.4%, resultados que concuerdan con la bibliografía disponible, con cifras que se encuentran entre 2 y 7.8% [53], [54]. Sin embargo, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre localización del foco epiléptico y trastorno psicótico. Pese a que clásicamente muchos autores han apoyado la teoría de la asociación entre epilepsia del lóbulo temporal y psicosis, la mayoría también menciona que esta asociación no es exclusiva [53], [55]. Otros autores, de forma acorde a nuestra investigación, han obtenido resultados opuestos y no han encontrado asociación entre localización del foco y psicosis [56], [57], justificando los resultados previos con las diferencias metodológicas, el tipo de estudio y muestras de tamaño pequeño.

En relación con personalidad y epilepsia, autores han investigado cómo la epilepsia puede alterar los circuitos neuronales que median en la formación de la personalidad, dando lugar a rasgos de personalidad desadaptativos [58], [59], [60], [61]. Esto puede ser observado en mayor medida en pacientes con epilepsia resistente [62]. Por otro lado, los factores de personalidad pueden tener una implicación en la adaptación de la persona a la patología y por tanto, en su calidad de vida [63]. Existe muy escasa evidencia que analice la personalidad o los trastornos de personalidad en epilepsia resistente. Novais *et al.* [62] estudiaron patrones de personalidad en sujetos con epilepsia resistente al

tratamiento y encontraron que el 70% de su muestra presentaba un patrón de personalidad disfuncional, encontrando con mayor frecuencia trastornos de personalidad englobados dentro del clúster C. Respecto a los resultados de nuestro estudio, encontramos que la media de puntuación según clústers era más elevada para clúster C en comparación con clúster A o B. En lo que respecta a trastornos de personalidad en concreto, nuestros resultados demostraron puntuaciones elevadas para varios trastornos englobados dentro de los diferentes clústers: Paranoide, Esquizoide, Esquizotípico, Límite, Evitativo, Obsesivo-compulsivo, Negativista y Depresivo.

Por otro lado, los pacientes con epilepsia son más propensos a sufrir problemas cognitivos, lo que indica la importancia de buscar diagnósticos neuropsicológicos tempranos [64], [65]. Además, siguiendo las consideraciones previas en cuanto a psicopatología, se espera que la disfunción cognitiva también sea más prevalente y severa en epilepsia resistente [66], [67].

En este punto es importante recordar el cambio de paradigma acontecido en las últimas décadas, en el que la visión centrada en la psicopatología o la disfunción cognitiva como consecuencias de las crisis ha dado paso a la idea de la relación bidireccional entre epilepsia y psicopatología o cognición: se entiende que la resistencia a los FAEs conlleva un mayor riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas y disfunción cognitiva, pero también ha sido descrita esta relación en el sentido opuesto y se acepta que la patología psiquiátrica o neuropsicológica es un factor de riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento [7], [8], [13], [25]. Esta idea se sostiene bajo la noción de que tanto las crisis como la cognición y las alteraciones a nivel de salud mental comparten vías patofisiológicas comunes. Incluso, se ha propuesto que todas estas alteraciones sean consecuencia de una condición patológica común [68]. Teniendo en cuenta este cambio de paradigma así como los resultados de tanto este estudio como la bibliografía previa, que nos indican estas elevadas tasas de comorbilidad, es necesario que haya un punto de inflexión en la evaluación de todo paciente con epilepsia de reciente diagnóstico. Se debe examinar de forma exhaustiva la presencia de cualquier disfunción en estos niveles con objetivo de incidir en ello desde los momentos más tempranos de la enfermedad, o al menos, desde los inicios tras su diagnóstico.

## **5.2. Trastorno Disfórico Interictal**

En ocasiones, los síntomas afectivos en epilepsia difieren de aquellos observados en pacientes sin epilepsia y pueden englobarse dentro del diagnóstico de Trastorno Disfórico Interictal, término acuñado por Blumer hace dos décadas que ha sido considerado, por algunos autores, como el trastorno psiquiátrico principal en pacientes con epilepsia [35]. Pese a una elevada variabilidad en cuanto a datos epidemiológicos – y teniendo en cuenta que existe escasa bibliografía – se espera que la prevalencia de este trastorno sea alta, sobretodo en epilepsia resistente [69], [70]. Nuestros resultados son afines a estudios realizados hasta la fecha, indicando una prevalencia del 34.8%, es decir, alrededor de un tercio de los pacientes de nuestra muestra recibieron un diagnóstico de Trastorno Disfórico Interictal. Vale la pena destacar la elevada presencia de otros diagnósticos psiquiátricos en este tercio de pacientes: el 70% tenían un diagnóstico según SCID-IV. Estos resultados coinciden con bibliografía previa en la que también relatan las altas tasas de trastornos psiquiátricos en TDI [71] aunque hasta la fecha no existía ningún estudio que estudiara esta relación en epilepsia resistente en concreto. Nuestra investigación muestra una asociación significativa entre TDI y diagnóstico según SCID-IV en epilepsia resistente, indicando que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir psicopatología comórbida, sobretodo trastornos de ansiedad y depresivos.

Es importante mencionar que los pacientes con epilepsia resistente y TDI no tienen únicamente un mayor riesgo de tener un diagnóstico psiquiátrico, sino que también puntúan de forma más severa en diversas escalas psicométricas en comparación con aquellos sujetos con epilepsia resistente, pero sin un diagnóstico de TDI. En esta investigación hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a nivel de las escalas HADS y SCL-90R. Los sujetos con TDI puntuaban de forma más severa tanto en la subescala HADS de ansiedad como en la de depresión, y también en todas las dimensiones de SCL-90R. Merece la atención el hecho de que puntúen de forma más severa en algunas dimensiones de SCL-90R que evalúan síntomas que no se suelen tener en cuenta a la hora de valorar TDI, como por ejemplo, síntomas obsesivo-compulsivos, psicoticismo, sensibilidad interpersonal o ideación

paranoide, los cuales podrían ser útiles al tenerlos en cuenta de cara a mejorar el abordaje de estos sujetos.

Existe muy poca bibliografía acerca de personalidad y TDI. Se ha descrito una personalidad interictal en epilepsia denominada Síndrome Gastaut-Geschwind que se relaciona con alteraciones del lóbulo temporal, pero apenas hay estudios sobre rasgos o trastornos de personalidad. Suda *et al* [71] no encontraron asociación entre TDI y TP Antisocial, pero no evaluaron el resto de trastornos de personalidad. Además, su investigación no era específica de epilepsia resistente. En nuestra evaluación de personalidad en TDI usando PDQ-4+, encontramos una asociación significativa entre TDI y las subescalas que evalúan TP Límite, Obsesivo-Compulsivo y Depresivo. Dado que los trastornos de personalidad pueden influir en la adaptación al diagnóstico y en la adherencia y la respuesta al tratamiento de la epilepsia, la identificación de perfiles de personalidad debería ser un punto clave a la hora de abordar estos pacientes.

Todos estos datos relatados en los párrafos precedentes acerca de la sintomatología tan pleomórfica que engloba el TDI invitan a plantearse si el TDI es un trastorno específico de la epilepsia, o bien se puede encontrar en otras patologías neurológicas, como algunos autores han propuesto en las últimas décadas, sin llegar, a fecha de hoy, a una conclusión clara: hay autores que continúan defendiendo el TDI como un trastorno específico y de vital importancia en epilepsia mientras que otros cuestionan su etiología y especificidad [72], [73], [74]. Los resultados de esta investigación aportan información interesante al respecto al haber estudiado las diferencias entre sujetos con y sin TDI en epilepsia resistente, demostrando que existen diferencias significativas entre ambos grupos a nivel del perfil psicopatológico y gravedad.

Para finalizar, debe resaltarse el hecho de que únicamente un 36.4% de los sujetos con TDI de la muestra recibían tratamiento psicofarmacológico. El clínico que valore a estos pacientes debe tener presente su sintomatología pleomórfica e intermitente de cara a poder reconocer y diagnosticar este trastorno así como cuál es su tratamiento farmacológico de primera línea, ya que habitualmente, mediante la adición de un fármaco antidepresivo en la mayoría de casos se puede obtener una adecuada respuesta terapéutica [35], [75] y prevenir posibles graves complicaciones, entre ellas el suicidio [76].

### **5.3. Relación entre psicopatología y cognición**

Pese a que algunos resultados de nuestra investigación son controvertidos, sí indican que los sujetos con epilepsia resistente presentan un deterioro más acusado, sobretodo a nivel psicopatológico. Un peor control de las crisis parece estar asociado con una mayor expresión de síntomas psiquiátricos y también con un posible peor rendimiento en determinadas funciones cognitivas concretas, lo cual caracteriza a un subgrupo de pacientes con un trastorno más severo en múltiples aspectos.

Hasta la fecha, no existían publicaciones que examinaran la relación entre la severidad de los síntomas de ansiedad y depresión evaluados mediante HADS y SCL-90R y función cognitiva en epilepsia resistente. Según nuestros resultados, no existe una asociación entre dichos síntomas valorados con HADS o SCL-90R y cognición. Tampoco hemos encontrado asociación significativa entre diagnóstico de trastorno depresivo o de ansiedad según SCID-IV y variables cognitivas. Sin embargo, se debe resaltar que escasos estudios han estudiado esta asociación y los resultados arrojados hasta la actualidad no son concluyentes o, incluso, contradictorios. Rayner *et al.* [77] compararon alteraciones afectivas y un subtipo de memoria muy concreta, la memoria autobiográfica, entre sujetos con epilepsia frontal resistente al tratamiento y controles. Concluyeron que los trastornos afectivos no se asociaban a peor memoria autobiográfica. Tröster *et al.* [78] investigaron una posible asociación entre memoria y depresión, concluyendo que no existía dicha asociación. Otro estudio que va en la línea de nuestros resultados es el publicado por Tracy *et al.* [79], aunque en este caso no se tuvo en cuenta la resistencia al tratamiento. Aún así, vale la pena señalar que sus datos tampoco sugieren que el rendimiento cognitivo esté relacionado con la depresión, es decir, que la depresión no media en la función cognitiva de sujetos con epilepsia del lóbulo temporal en concreto.

Por otro lado, aunque escasas, hay algunas investigaciones que han encontrado resultados opuestos a los nuestros. Dulay *et al.* [80] exploraron la relación entre síntomas depresivos, memoria auditiva y capacidad de aprendizaje en epilepsia temporal resistente, encontrando un impacto negativo de la depresión en las

tareas de memoria. Tang *et al.* [81] analizaron función cognitiva y psicopatología en sujetos con epilepsia controlada así como resistente, y hallaron niveles de ansiedad y depresión moderados y graves con mayor frecuencia en el subgrupo de epilepsia resistente. Además, este subgrupo obtuvo peores resultados en prácticamente todos los dominios cognitivos. En sus conclusiones, afirman que existe una asociación entre cognición y psicopatología e indican que esta merece una mayor consideración. No obstante, cabe destacar que los instrumentos que estos autores utilizaron para evaluar los síntomas de ansiedad y depresión son distintos respecto a los que nosotros usamos en nuestra investigación por lo que las discrepancias metodológicas podrían explicar las diferencias en los resultados. Otro estudio interesante es el reciente artículo publicado por Cano *et al.* [82] en el que se evalúa la asociación entre niveles de cortisol, factores relacionados con la epilepsia, ansiedad, depresión y memoria. Hallaron una correlación entre ansiedad y memoria, concluyendo que un bajo rendimiento a nivel de memoria se correlaciona con un alto rasgo de ansiedad. De nuevo, las escalas utilizadas para evaluar ansiedad y depresión fueron distintas: la versión española de *Beck Depression Inventory-11* (BDI-II) y de *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). La escala STAI comprende dos escalas distintas: la escala de estado (STAI-S), que evalúa el estado actual de ansiedad, y la escala de rasgo (STAI-T), que evalúa aspectos relativamente estables en cuanto a ansiedad. Cano *et al.* encontraron una asociación entre memoria y rasgo de ansiedad elevado, pero no con el estado actual de ansiedad. Esto podría estar en línea nuestros resultados, ya que las escalas utilizadas en nuestro caso valoran los síntomas de la última semana, y no como un estado duradero y permanente. Teniendo en cuenta estos resultados, se podría sugerir que HADS y SCL-90R, pese a ser útiles como instrumentos de detección de síntomas de ansiedad y depresión, podrían no ser una herramienta conveniente para detectar posibles comorbilidades a nivel cognitivo.

Continuando con nuestro estudio de la relación entre psicopatología y cognición, indagamos acerca de la relación entre SCL-90-R y PDQ-4+ con cognición en epilepsia resistente, siendo ésta un área inexplorada hasta la fecha.

En cuanto a SCL-90-R, encontramos asociación estadísticamente significativa entre varias dimensiones de esta escala (Somatizaciones, Obsesiones-

compulsiones, Ansiedad fóbica, Ideación paranoide y Psicoticismo) y distintas variables cognitivas (Cubos de Kohs, Dígitos, Memoria visual inmediata y diferida). En todos los casos excepto en la relación entre Somatizaciones y Cubos de Kohs y Dígitos, se encontró que a mayor puntuación en la dimensión de SCL-90-R (es decir, a mayor gravedad), peor puntuación en las variables cognitivas mencionadas. Esto iría en línea de nuestra hipótesis propuesta acerca de la existencia de una asociación entre perfil neuropsicológico y psicopatología en pacientes con epilepsia resistente. Pese a que no hay estudios en epilepsia resistente, y los estudios en epilepsia en términos generales son muy escasos, vale la pena mencionar la investigación llevada a cabo por Hermann *et al.* [83] en la que compararon un grupo control con varios grupos con epilepsia del lóbulo temporal. En este estudio se utilizó SCL-90-R para la evaluación psicopatológica. Encontraron que aquellos con epilepsia temporal que presentaban mayor malestar a nivel psiquiátrico según SCL-90-R presentaban una peor función cognitiva en varios dominios, en concordancia con nuestros resultados mencionados.

En referencia a PDQ-4+, también encontramos alguna asociación entre varias subescalas que evalúan trastornos de personalidad y variables cognitivas. Del mismo modo que ocurre con la relación entre SCL-90-R y cognición, no existe bibliografía previa que haya investigado esta asociación. De hecho, la evidencia que se dispone hasta la fecha de la relación entre determinados trastornos de personalidad y función cognitiva (independientemente de la enfermedad epiléptica) es muy escasa y en general, la mayoría de estudios se han realizado sobre los trastornos de personalidad límite, esquizotípico o antisocial. Respecto al TP límite, una de las dimensiones que más se ha estudiado es la función ejecutiva [84]. Algunos estudios han encontrado asociación entre TP límite y disfunción neuropsicológica generalizada [85] mientras otros únicamente han encontrado alteraciones de la función ejecutiva, manteniéndose el resto de funciones intactas [86]. Otros, en cambio, no han encontrado alteraciones a nivel de función ejecutiva en comparación con sujetos control, y sin embargo sí han detectado cierta disfunción a nivel de memoria o discriminación visual [87]. Por último, hay investigaciones que no han encontrado deterioro a nivel cognitivo en sujetos con TP límite [88]. Estos últimos irían en línea con nuestros resultados

en epilepsia resistente, puesto que no encontramos asociación entre aquellos sujetos con puntuaciones más altas para la subescala de TP límite y peor rendimiento en las pruebas cognitivas.

Varios estudios han tratado de establecer qué alteraciones cognitivas prevalecen en el TP esquizotípico, aunque ninguno de ellos en pacientes con epilepsia o epilepsia resistente. De nuevo, los resultados no aportan respuestas esclarecedoras. Hay autores que identifican cierta dificultad en pruebas neuropsicológicas concretas como el Test del Trazo B [89] o incluso déficits cognitivos moderados de forma generalizada [90], [91], mientras otros, en consonancia con nuestros resultados, no han encontrado diferencias [92]. De forma similar, pero centrandonos en el TP antisocial, diversas publicaciones han encontrado que los sujetos con este trastorno de personalidad presentan déficits a nivel de función ejecutiva, memoria visual inmediata, memoria de trabajo y atención, en comparación con controles sanos [93]. Nuevamente, los resultados de otras investigaciones y un metanálisis reciente muestran de forma contraria que sujetos con TP antisocial se desempeñan de modo comparable con controles respecto a diversas funciones neuropsicológicas como la función ejecutiva, lenguaje, memoria, habilidad motora o visoespacial [94], [95] y explican las diferencias respecto a estudios previos por la heterogeneidad de la muestra y de los tests utilizados, así como el no haber tenido en cuenta factores moderadores [96].

En referencia al TP obsesivo-compulsivo, tampoco hay estudios concretos en epilepsia y existe escasa bibliografía que relaciona este TP con deterioro de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de planificación [97]. Otro estudio aislado asocia rasgos de personalidad obsesivo-compulsivos con afectación en memoria de trabajo y control ejecutivo [98]. Respecto al resto de TP, no hay bibliografía acerca de esta relación ni en términos generales ni en epilepsia resistente en concreto. Nuestros resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre las subescalas que valoran TP paranoide, esquizoide, dependiente y negativista y peor rendimiento en la prueba de Vocabulario, y entre la subescala que valora TP narcisista y peor rendimiento en las pruebas Vocabulario, test del trazo A, Memoria lógica inmediata y Memoria visual inmediata (aunque sólo la asociación con vocabulario se mantuvo significativa

tras corregir por múltiples comparaciones). Estos resultados no habían sido estudiados ni observados hasta la presente investigación. Este peor rendimiento en la prueba de Vocabulario podría indicar que los sujetos con epilepsia resistente y puntuaciones más elevadas para estas determinadas subescalas presentan déficits a nivel de comprensión y memoria verbal, consolidación de la información y desarrollo del lenguaje.

Se debe mencionar que en el caso de nuestro estudio, nos centramos en puntuaciones de la escala PDQ-4+ y no en diagnósticos establecidos de trastornos de personalidad. Por este motivo, se pueden inferir diferencias entre muestras en cuanto severidad, dado que los estudios mencionados se habían realizado en poblaciones con diagnósticos establecidos de trastornos de personalidad, tratándose probablemente de sujetos con síntomas más graves (en cuanto a personalidad), en comparación con nuestra muestra. Además, como se ha mencionado en varias ocasiones, hay que tener presente que ninguno de los estudios mencionados previamente se centraron en sujetos con epilepsia o epilepsia resistente. Estas diferencias podrían explicar parte de las discrepancias en los resultados obtenidos.

En suma, tanto respecto a SCL-90-R como PDQ-4+, ésta es la primera investigación que indaga acerca de estas posibles relaciones en epilepsia resistente, encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre algunas de las dimensiones o subescalas y variables cognitivas. Pese a que las asociaciones se han encontrado únicamente entre algunas variables en concreto, invitan a valorar la posibilidad de que a mayor presencia de psicopatología evaluada mediante SCL-90-R o PDQ-4+ en epilepsia resistente, mayor presencia de dificultades a nivel cognitivo. Por tanto, se considera que estos resultados son sugestivos de continuar estudiando esta asociación, con intención de aportar mayor claridad en esta materia en futuras investigaciones.

Por último, investigamos una posible correlación entre TDI y función cognitiva. Encontramos únicamente una asociación estadísticamente significativa entre diagnóstico de TDI y el test de Vocabulario de WAIS III que, como se ha explicado previamente, evalúa comprensión y memoria verbal, consolidación de la información y desarrollo del lenguaje. En la bibliografía solo se encuentra un artículo de Tedrus *et al.* [99] que investiga, entre otros aspectos, la relación entre

TDI y disfunción cognitiva. Estos autores encontraron que el TDI se asociaba de forma significativa con un peor rendimiento en la prueba de fluidez de categorías del *Brief Cognitive Battery*. No obstante, el estudio no diferenciaba entre epilepsia resistente o no al tratamiento farmacológico. Del mismo modo que ocurría en el párrafo anterior con SCL-90-R y PDQ-4+, hasta la fecha, ésta es la primera investigación que estudia la relación entre TDI y cognición en epilepsia resistente, por lo que, pese a no encontrar otra asociación significativa con ninguna de las variables neuropsicológicas restantes, consideramos que esta correlación merece una mayor exploración.

#### 5.4. Calidad de vida en epilepsia resistente

Si comparamos personas con epilepsia con controles sanos, o incluso con aquellos con otras enfermedades crónicas, encontraremos que la calidad de vida en sujetos afectos de epilepsia está disminuida, sobre todo en aquellos con epilepsia resistente al tratamiento [100]. Hay varios factores que pueden contribuir a esta merma en calidad de vida, entre los que encontramos un peor funcionamiento cognitivo y la presencia de comorbilidad psiquiátrica. En un estudio con niños con epilepsia resistente, se identificó la función cognitiva como un factor de impacto relevante a nivel de calidad de vida [101], [102]. En cuanto a la presencia de psicopatología en epilepsia resistente, autores la han identificado como el principal predictor de calidad de vida, con mayor impacto en ésta respecto a las crisis en sí [18].

En nuestra investigación, hemos evaluado cómo diferentes aspectos psicopatológicos influían en la calidad de vida de la muestra. Entre ellos, estudiamos cómo los síntomas de ansiedad y depresión impactaban en calidad de vida en función de su intensidad. Encontramos que puntuaciones más altas para tanto la subescala de ansiedad como de depresión de HADS, se asociaban de forma significativa con peores puntuaciones en todos los ítems de QOLIE-31 (a excepción de síntomas depresivos y efectos de la medicación, donde no se encontró asociación). También hemos evaluado la relación entre SCL-90-R y

calidad de vida, encontrando asociación entre todas las dimensiones de SCL-90-R y varios ítems de QOLIE-31. Del mismo modo, también encontramos asociación entre variables de PDQ-4+ y QOLIE-31, aunque en esta ocasión no de forma tan generalizada. Encontramos que a mayor puntuación en algunos trastornos de personalidad (Paranoide, Límite, Antisocial, Obsesivo-Compulsivo y Depresivo), peor puntuación en algunos ítems de QOLIE-31. Aquellos trastornos de personalidad con mayor relación con peor calidad de vida fueron el TP Límite y el TP Depresivo. Esta relación podría explicarse porque los factores de personalidad pueden dificultar la adaptación del sujeto a su enfermedad y a las dificultades derivadas de ésta [103], y ello podría influir de forma directa en su calidad de vida.

Nuestros resultados acerca de la relación entre psicopatología y calidad de vida concuerdan con lo descrito en la literatura hasta la fecha, donde la presencia de psicopatología se correlaciona con peor calidad de vida en epilepsia resistente [18], [104], [105], [106], aportando mayor información a esta asociación con nuevos datos sobre variables psicopatológicas y escalas que no se habían investigado hasta ahora. Por tanto, evaluar la presencia de psicopatología de forma extensa (desde síntomas más frecuentes como los de ansiedad o depresión, hasta otros más concretos como por ejemplo paranoidismo, o aquellos que puedan indicar posibles trastornos de personalidad) puede orientar a los clínicos hacia la identificación de pacientes con mayor riesgo de una peor calidad de vida.

No obstante, y pese a lo reportado en cuanto a literatura previa respecto a la relación entre epilepsia y calidad de vida, y los factores determinantes, hay escasa evidencia sobre el impacto del TDI, siendo ésta nula cuando nos centramos en epilepsia resistente. Nuestro estudio ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en todas las subescalas evaluadas mediante QOLIE-31, a excepción de efectos de la medicación. Los resultados de esta tesis sugieren la presencia de un fuerte impacto negativo de TDI en calidad de vida en epilepsia resistente, cuando lo comparamos con sujetos con epilepsia resistente pero sin TDI.

Además, se debe considerar lo mencionado en esta discusión acerca de la bidireccionalidad entre psicopatología o cognición y resistencia al tratamiento.

Esta relación bidireccional implica que la presencia de psicopatología, una función cognitiva alterada o ambas conllevarán un mayor riesgo de resistencia a los antiepilepticos, y ello también afectará a la calidad de vida [104], [107]. Es decir, la comorbilidad psiquiátrica y/o cognitiva, no solo afectará directamente a nivel de calidad de vida, sino también indirectamente por su impacto en el tratamiento y respuesta de las crisis.

Para concluir, si tenemos presente la literatura actual, es frecuente que las comorbilidades que han ocupado el centro de esta investigación sean infradiagnosticadas e infratratadas [17]. Atendiendo a lo comentado en esta discusión, donde destacan la elevada prevalencia de las comorbilidades y su impacto en calidad de vida, es importante mejorar el abordaje de estos pacientes con objetivo de no pasárlas por alto. Por tanto, teniendo en cuenta que una adecuada calidad de vida debe ser el objetivo principal, se debe examinar de forma exhaustiva tanto los síntomas psiquiátricos más comunes, como son los de ansiedad y depresión, como la función cognitiva, y otras comorbilidades más específicas como el TDI. Es probable que una intervención adecuada a cualquier de estos niveles pueda influir de forma directa en la calidad de vida de los sujetos con epilepsia resistente.

## 5.5. Enfoque multidisciplinario

Para concluir, y siguiendo lo mencionado en el párrafo anterior, es importante destacar el papel crucial de un abordaje multidisciplinario en este grupo de pacientes de características marcadamente complejas. Una valoración y seguimiento únicamente por parte de especialistas en Neurología, pese a ser fundamental, será insuficiente si lo que se pretende es tratar todos los síntomas de esta intrincada enfermedad e incidir en su calidad de vida. Por ende, el seguimiento por parte de distintos especialistas (incluyendo psiquiatras, neuropsicólogos o psicólogos clínicos) desde el momento del diagnóstico es vital para asegurar un adecuado abordaje y proporcionar el mejor tratamiento posible para estos sujetos.

## 6. Limitaciones

Este proyecto de investigación tiene limitaciones. En primer lugar, dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo, está sujeto a sesgos por su diseño. Además, se debe destacar que no se ha podido establecer un grupo control y que es un estudio monocéntrico por lo que los resultados no deben ser generalizados a otros grupos concretos de pacientes.

Además, no se controló por tipo ni duración de los fármacos antiepilepticos, por lo que no se consideró el posible efecto que estos fármacos podrían tener sobre los resultados comentados. Tampoco se diferenció entre distintos tipos concretos de epilepsia a la hora de evaluar los resultados. Estos hechos pueden suponer que haya una mayor heterogeneidad en la investigación. Sin embargo, se debe mencionar que sí se controlaron algunas características de la enfermedad epiléptica, como por ejemplo, se diferenció entre tipos de crisis, hemisferio y *locus*.

Por último, se utilizaron determinadas escalas para evaluar la sintomatología psicopatológica. En el caso de la escala HADS, como se destaca en el propio artículo, pese a ser un elemento de *screening* considerado efectivo en epilepsia, evalúa síntomas de ansiedad y depresión en la última semana, y sería interesante evaluar estos síntomas de forma más estable en el tiempo. Por otro lado, a la hora de evaluar el Trastorno Disfórico Interictal, se utilizó el *Seizure Questionnaire*, mientras que otra escala, como el *Interictal Dysphoric Disorder Inventory* podría haber aportado mayor consistencia en su evaluación.

## 7. Conclusiones

Los resultados de esta investigación evidencian la importancia de una valoración extensa en el paciente con epilepsia resistente al tratamiento, desde un punto de vista multidisciplinar y que incluya un abordaje psiquiátrico y neuropsicológico. Se ha constatado que la visión centrada en las crisis es obsoleta, y que la enfermedad epiléptica va mucho más allá de la presencia de crisis convulsivas. Los datos indican una elevada prevalencia de psicopatología en este subgrupo de pacientes, que contrasta con lo evidenciado según la literatura acerca del infradiagnóstico de las comorbilidades en epilepsia, que conlleva un infratratamiento de éstas. La sintomatología comórbida observada tiene tratamientos establecidos que podrían mejorarla e incluso tener un impacto en el pronóstico de la enfermedad, además de implicar mejoras en la calidad de vida de estos sujetos. Por tanto, y en especial en aquellos casos de resistencia al tratamiento, se debe alentar al personal sanitario a incluir intervenciones que evalúen y aborden la presencia de clínica psiquiátrica y disfunción cognitiva.

Entre los hallazgos de este estudio, destaca la asociación de determinadas variables psicopatológicas que indican malestar, estrés o disfunción a nivel de personalidad, con un peor rendimiento cognitivo. La falta de datos sólidos en este dominio hasta la fecha es notable y ello sólo resalta la necesidad de una investigación sistemática. De acuerdo con el fruto de este estudio, se han podido descartar algunas herramientas así como identificar otras como potencialmente útiles que podrían contribuir en la detección de estas comorbilidades y el estudio de su asociación, así como servir de base para posibles futuras guías de evaluación o incluso rehabilitación cognitiva.

Dentro de estas comorbilidades debe tenerse en consideración el Trastorno Disfórico Interictal y realizar una exploración exhaustiva en busca de síntomas compatibles con este trastorno, dado que indicará que se trata de un paciente con una patología más compleja, con mayor comorbilidad psiquiátrica y posible deterioro de funciones cognitivas, en comparación con un sujeto afecto de

epilepsia resistente pero sin diagnóstico de TDI. Su identificación, junto a un correcto abordaje, tendrá también repercusión en la calidad de vida.

Por último, estos resultados pueden servir de guía hacia una mayor comprensión de la comorbilidad neuropsiquiátrica con objetivo de elaborar herramientas diagnósticas y enfoques terapéuticos que mejoren la evolución de las comorbilidades en epilepsia resistente. Estas acciones tendrán una implicación a nivel de calidad de vida, y una mejora del pronóstico y de la calidad de vida es siempre uno de los objetivos principales en el abordaje de cualquier paciente.

## 8. Publicaciones

### 8.1. Publicaciones en revistas

- **Monteagudo-Gimeno E**, Sánchez-González R, Radua Castaño Joaquim, Lydia Fortea González, Boget Llucià Teresa, Carreño Martínez Mar, Donaire Pedraza Antonio, Bargalló Alabart Núria, Setoain Perego Xavier, Rumià Arboix Jordi, Bulbena Vilarrasa Antoni, Pintor Pérez Luis. Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy. *Heliyon*. 9 (2023) e20903.
- **Monteagudo-Gimeno E**, Sánchez-González R, Radua Castaño Joaquim, Lydia Fortea González, Boget Llucià Teresa, Carreño Martínez Mar, Donaire Pedraza Antonio, Bargalló Alabart Núria, Setoain Perego Xavier, Rumià Arboix Jordi, Bulbena Vilarrasa Antoni, Pintor Pérez Luis. Clinical relevance of interictal dysphoric disorder and its impact on quality of life in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behaviour* 144 (2023) 109253.
- **Monteagudo-Gimeno E**, Sánchez-González R, Rodríguez-Urrutia A, Fonseca-Casals F, Pérez-Solá V, Bulbena-Vilarrasa A, Pintor-Pérez L. Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review. *Eur J Psychiatr*. 2020;34(3):109---119.

### 8.2. Comunicaciones internacionales

- Interictal Dysphoric Disorder and psychopathology in Drug-Resistant Epilepsy. **Monteagudo Gimeno Eila**, Sánchez González Roberto, Radua Castaño Joaquim, Lydia Fortea González, Pintor Pérez Luis. 36th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress (virtual), 2023.
- Interictal Dysphoric Disorder in Drug-Resistant Epilepsy: association with clinical variables, cognitive function and quality of life. **Monteagudo**

**Gimeno Eila**, Sánchez González Roberto, Radua Castaño Joaquim, Lydia Fortea González Pintor Pérez Luis. 28th International Symposium Controversies in Psychiatry (virtual), 2021. Segundo premio.

- Relationship between Aggressive Behaviour and Interictal Dysphoric Disorder in a sample of patients with Drug-Resistant Epilepsy in an Epilepsy Unit in Barcelona. **Monteagudo Gimeno Eila**, Sánchez González Roberto, Pintor Pérez Luis. 27th International Symposium Controversies in Psychiatry (virtual), 2020. Primer premio al mejor póster.
- Interictal dysphoric disorder and pharmacological treatment in a sample of patients with drug-resistant epilepsy in an epilepsy unit in Barcelona. **Monteagudo Gimeno Eila**, Perez González Santiago, Pintor Pérez Luis, Sánchez González Roberto. 32nd ECNP Congress, Copenhague, Dinamarca, 2019.
- Personality traits in a sample of patients with drug-resistant epilepsy in an epilepsy unit in Barcelona. **Monteagudo Gimeno Eila**, Sánchez González Roberto, Rodríguez-Urrutia Amanda, Herranz Villanueva Sandra, Trabsa Biskri Amira, Sanagustin Bosqued David, Pintor Pérez Luis. 27th European Congress of Psychiatry, Varsovia, Polonia, 2019.
- Psychotic disorders prevalence in a sample of patients with drug-resistant epilepsy. Rodríguez Urrutia Amanda, Sánchez González Roberto, **Monteagudo Gimeno Eila**, Herranz Villanueva Sandra, Pintor Pérez Luis. 25º Symposium Internacional sobre Actualizaciones y Controversias en Psiquiatría, Barcelona, 2018.

### 8.3. Comunicaciones nacionales

- El reto de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la epilepsia. A propósito de un caso. **Monteagudo Gimeno Eila**, Sánchez González Roberto, Rodríguez Urrutia Amanda, Salgado Serrano Purificación, Pintor Pérez Luis. XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Psicosomática. Zaragoza, España.

#### **8.4. Participaciones en congresos**

Participación en Mesa sobre **Reacciones Psicológicas y Complejidad Asistencial en Programas de Enlace** a través de la presentación de la ponencia: **Complejidad en el Paciente con Epilepsia Resistente.** XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Psicosomática. Zaragoza, España.

#### **8.5. Docencia**

Participación como docente impartiendo seminario en **Curs d'Actualització de Psiquiatria d'Enllaç i Psicosomàtica. Hospital Clínic de Barcelona.** Cursos 2021-2022, 2022-2023, 2023-2024.

## 9. Anexos

### Anexo 1: Bibliografía

- [1] E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou, and A. Diamantis, "Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity," *Epilepsy Behav*, vol. 17, no. 1, pp. 103–108, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.023.
- [2] R. S. Fisher *et al.*, "ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, Apr. 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
- [3] A. K. Ngugi, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander, and C. R. Newton, "Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach," *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 883–890, May 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- [4] P. J. Serrano-Castro *et al.*, "Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study," *The Scientific World Journal*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/602710.
- [5] P. Kwan *et al.*, "Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies," *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1069–1077, Nov. 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [6] P. Kwan and M. J. Brodie, "Early identification of refractory epilepsy," *New England Journal of Medicine*, vol. 342, no. 5, pp. 314–319, Feb. 2000, doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
- [7] L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims, M. Noack-Rink, and V. Villanueva, "The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis," *Epilepsia*, vol. 59, no. 12, pp. 2179–2193, Dec. 2018, doi: 10.1111/EPI.14596.
- [8] K. D. Laxer *et al.*, "The consequences of refractory epilepsy and its treatment," *Epilepsy and Behavior*, vol. 37. Academic Press Inc., pp. 59–70, 2014. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
- [9] M. Mula and H. R. Cock, "More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy," *European Journal of Neurology*, vol. 22, no. 1. Blackwell Publishing Ltd, pp. 24–30, Jan. 01, 2015. doi: 10.1111/ene.12603.
- [10] J. F. Tellez-Zenteno, S. B. Patten, N. Jetté, J. Williams, and S. Wiebe, "Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis," *Epilepsia*, vol. 48, no. 12, pp. 2336–2344, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x.
- [11] L. B. Dehn *et al.*, "Relationships of depression and anxiety symptoms with seizure frequency: Results from a multicenter follow-up study," *Seizure*, vol. 53, pp. 103–109, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.008.
- [12] R. Zhong, Q. Chen, N. Li, X. Zhang, and W. Lin, "Psychiatric symptoms predict drug-resistant epilepsy in newly treated patients," *Seizure*, vol. 103, pp. 86–91, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.seizure.2022.10.019.
- [13] R. E. Teneralli, M. S. Cepeda, D. M. Kern, and G. P. Novak, "Individuals who develop drug-resistant epilepsy within a year after initial diagnosis have higher burden of

- mental and physical diseases one-year prior to epilepsy diagnosis as compared to those whose seizures were controlled during the same interval," *Epilepsy Behav*, vol. 123, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.YEBEH.2021.108243.
- [14] I. J. Bakken *et al.*, "Substance use disorders and psychotic disorders in epilepsy: a population-based registry study," *Epilepsy Res*, vol. 108, no. 8, pp. 1435–1443, 2014, doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2014.06.021.
  - [15] M. Mula *et al.*, "Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 49, no. 4, pp. 650–656, Apr. 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01434.x.
  - [16] L. Gutierrez-Galve *et al.*, "Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis," *Epilepsia*, vol. 53, no. 6, pp. 1077–1087, Jun. 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03504.x.
  - [17] M. R. Lopez, S. C. Schachter, and A. M. Kanner, "Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: 'You see what you know,'" *Epilepsy Behav*, vol. 98, no. Pt B, pp. 302–305, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.YEBEH.2019.01.027.
  - [18] B. Johnstone, C. B. Malpas, D. Velakoulis, P. Kwan, and T. J. O'Brien, "Psychiatric symptoms are the strongest predictors of quality of life in patients with drug-resistant epilepsy or psychogenic nonepileptic seizures," *Epilepsy and Behavior*, vol. 117, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107861.
  - [19] F. Deleo *et al.*, "Quality of life, psychiatric symptoms, and stigma perception in three groups of persons with epilepsy," *Epilepsy Behav*, vol. 110, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.YEBEH.2020.107170.
  - [20] A. M. Kanner, "Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders?," *Epilepsy Behav*, vol. 64, no. Pt B, pp. 306–308, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.YEBEH.2016.06.040.
  - [21] S. R. Samarasekera, C. Helmstaedter, and M. Reuber, "Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition," *Epilepsy & Behavior*, vol. 52, no. Pt A, pp. 9–13, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.yebeh.2015.08.013.
  - [22] P. J. Thompson and J. S. Duncan, "Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 46, no. 11, pp. 1780–1787, Nov. 2005, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x.
  - [23] B. P. Hermann *et al.*, "Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy," *Ann Neurol*, vol. 60, no. 1, pp. 80–87, Jul. 2006, doi: 10.1002/ANA.20872.
  - [24] T. O. Oyegbile *et al.*, "The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 62, no. 10, pp. 1736–1742, May 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34.
  - [25] C. Helmstaedter and J. A. Witt, "Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship?," *Seizure*, vol. 49, pp. 83–89, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.SEIZURE.2017.02.017.
  - [26] E. H. Reynolds and M. R. Trimble, "Epilepsy, psychiatry, and neurology," *Epilepsia*, vol. 50, no. SUPPL. 3, pp. 50–55, Mar. 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02039.X.

- [27] P. Ioannou *et al.*, “The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures,” *Brain Behav*, vol. 12, no. 9, Sep. 2022, doi: 10.1002/BRB3.2589.
- [28] J. A. Salpekar and M. Mula, “Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it?,” *Epilepsy Behav*, vol. 98, no. Pt B, pp. 293–297, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.YEBEH.2018.07.023.
- [29] A. S. Zigmond and R. P. Snaith, “The Hospital Anxiety and Depression Scale,” *Acta Psychiatr Scand*, vol. 67, no. 6, pp. 361–370, 1983, doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- [30] M. J. Herrero, J. Blanch, J. M. Peri, J. De Pablo, L. Pintor, and A. Bulbena, “A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population,” *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 25, no. 4, pp. 277–283, 2003, doi: 10.1016/S0163-8343(03)00043-4.
- [31] M. S. Wiglusz, J. Landowski, L. Michalak, and W. J. Cubała, “Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with epilepsy,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 58, pp. 97–101, May 2016, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.003.
- [32] C. Ruis *et al.*, “Symptom Checklist 90-Revised in neurological outpatients,” *J Clin Exp Neuropsychol*, vol. 36, no. 2, pp. 170–177, Feb. 2014, doi: 10.1080/13803395.2013.875519.
- [33] N. Calvo Piñero, X. Caseras Vives, F. Gutiérrez Ponde de León, and R. Torrubia Beltri, “Adaptación española del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+),” *Actas Esp Psiquiatr*, vol. 30, no. 1, pp. 7–13, 2002, Accessed: Jun. 12, 2021. [Online]. Available: <https://medes.com/publication/3668>
- [34] D. Blumer, “Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders.,” *Harv Rev Psychiatry*, vol. 8, no. 1, pp. 8–17, 2000.
- [35] D. Blumer, G. Montouris, and K. Davies, “The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy,” *Epilepsy & Behavior*, vol. 5, no. 6, pp. 826–840, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.003.
- [36] D. Wechsler, *WAIS-III: Administration and scoring manual: Wechsler adult intelligence scale*, Third edit. Springer, Boston, MA, 1997. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4>.
- [37] D. Wechsler, *WMS-III administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.
- [38] V. Alviarez-Schulze *et al.*, “Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults,” *Front Aging Neurosci*, vol. 14, Feb. 2022, doi: 10.3389/FNAGI.2022.809019/FULL.
- [39] F. Aranciva *et al.*, “Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para el Boston Naming Test y el Token Test,” *Neurología*, vol. 27, no. 7, pp. 394–399, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.NRL.2011.12.016.

- [40] D. L. Pedroza, L. Duarte Pedroza, A. Espitia, and P. Montañés, "Aportes y limitaciones del Boston naming test: evidencia a partir de controles colombianos," *Acta Neurológica Colombiana*, vol. 32, no. 4, pp. 290–296, Oct. 2016, doi: 10.22379/24224022110.
- [41] J. Llinàs-Reglà, J. Vilalta-Franch, S. López-Pousa, L. Calvó-Perxas, D. Torrents Rodas, and J. Garre-Olmo, "The Trail Making Test," *Assessment*, vol. 24, no. 2, pp. 183–196, Mar. 2017, doi: 10.1177/1073191115602552.
- [42] X. Torres, S. Arroyo, S. Araya, and J. De Pablo, "The Spanish Version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability," *Epilepsia*, vol. 40, no. 9, pp. 1299–1304, 1999, doi: 10.1111/J.1528-1157.1999.TB00861.X.
- [43] M. Carmen Terol-Cantero, V. Cabrera-Perona, and M. Martín-Aragón, "Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas," *Anales de Psicología*, vol. 31, no. 2, pp. 494–503, 2015, doi: 10.6018/ANALESPS.31.2.172701.
- [44] W. Xue-Ping, W. Hai-Jiao, Z. Li-Na, D. Xu, and L. Ling, "Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis," *Medicine*, vol. 98, no. 30, Jul. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000016402.
- [45] M. Clancy, H. Barry, K. Murphy, M. Cannon, and D. Cotter, "Psychiatric Morbidity, Seizure Frequency and Quality of Life in Refractory Epilepsy," *European Psychiatry*, vol. 30, p. 614, Mar. 2015, doi: 10.1016/S0924-9338(15)31917-9.
- [46] A. Gaitatzis, M. R. Trimble, and J. W. Sander, "The psychiatric comorbidity of epilepsy," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 110, no. 4. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 207–220, Oct. 01, 2004. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x.
- [47] F. Antonaci, G. Nappi, F. Galli, G. C. Manzoni, P. Calabresi, and A. Costa, "Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings," *J Headache Pain*, vol. 12, no. 2, pp. 115–125, Apr. 2011, doi: 10.1007/S10194-010-0282-4.
- [48] K. D. Juang, S. J. Wang, J. L. Fuh, S. R. Lu, and T. P. Su, "Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes," *Headache*, vol. 40, no. 10, pp. 818–823, 2000, doi: 10.1046/J.1526-4610.2000.00148.X.
- [49] S. B. Patten, "Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2," *J Affect Disord*, vol. 63, no. 1–3, pp. 35–41, 2001, doi: 10.1016/S0165-0327(00)00186-5.
- [50] A. Sariasan, M. Sharpe, H. Larsson, A. Wolf, P. Lichtenstein, and S. Fazel, "Psychiatric comorbidity and risk of premature mortality and suicide among those with chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases, and diabetes in Sweden: A nationwide matched cohort study of over 1 million patients and their unaffected siblings," *PLoS Med*, vol. 19, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003864.
- [51] S. Rheims, M. R. Sperling, and P. Ryvlin, "Drug-resistant epilepsy and mortality—Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality," *Epilepsia*, vol. 63, no. 12, p. 3020, Dec. 2022, doi: 10.1111/EPI.17413.
- [52] L. Dalic and M. J. Cook, "Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions.," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 12, pp. 2605–2616, 2016, doi: 10.2147/NDT.S84852.

- [53] S. Nadkarni, V. Arnedo, and O. Devinsky, "Psychosis in epilepsy patients," *Epilepsia*, vol. 48, no. SUPPL. 9, pp. 17–19, Dec. 2007, doi: 10.1111/J.1528-1167.2007.01394.X.
- [54] M. J. Clancy, M. C. Clarke, D. J. Connor, M. Cannon, and D. R. Cotter, "The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis," *BMC Psychiatry*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, Mar. 2014, doi: 10.1186/1471-244X-14-75/FIGURES/4.
- [55] P. Sachdev, "Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association," *Am J Psychiatry*, vol. 155, no. 3, pp. 325–336, 1998, doi: 10.1176/AJP.155.3.325.
- [56] S. J. Adams, T. J. O'Brien, J. Lloyd, C. J. Kilpatrick, M. R. Salzberg, and D. Velakoulis, "Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy," *British Journal of Psychiatry*, vol. 192, no. 06, pp. 464–469, Jun. 2008, doi: 10.1192/bjp.bp.107.046664.
- [57] V. Sanchez-Gistau *et al.*, "Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study," *Epilepsia*, vol. 51, no. 7, pp. 1309–1313, Jul. 2010, doi: 10.1111/J.1528-1167.2009.02464.X.
- [58] M. Trimble, "Treatment issues for personality disorders in epilepsy," *Epilepsia*, vol. 54, pp. 41–45, Mar. 2013, doi: 10.1111/epi.12104.
- [59] W. A. M. SWINKELS, I. J. DUISENS, and P. SPINHOVEN, "Personality disorder traits in patients with epilepsy," *Seizure*, vol. 12, no. 8, pp. 587–594, Dec. 2003, doi: 10.1016/S1059-1311(03)00098-0.
- [60] J. Brandt, L. J. Seidman, and D. Kohl, "Personality characteristics of epileptic patients: A controlled study of generalized and temporal lobe cases," *J Clin Exp Neuropsychol*, vol. 7, no. 1, pp. 25–38, Feb. 1985, doi: 10.1080/01688638508401240.
- [61] E. Yazici, A. B. Yazici, N. Aydin, A. Orhan, I. Kirpinar, and H. Acemoglu, "Temperament and Character Traits in Patients With Epilepsy," *J Nerv Ment Dis*, vol. 201, no. 5, pp. 365–370, May 2013, doi: 10.1097/NMD.0b013e31828e0e3d.
- [62] F. Novais *et al.*, "Personality patterns of people with medically refractory epilepsy – Does the epileptogenic zone matter?," *Epilepsy and Behavior*, vol. 97, pp. 130–134, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.049.
- [63] M. Endermann and F. Zimmermann, "Factors associated with health-related quality of life, anxiety and depression among young adults with epilepsy and mild cognitive impairments in short-term residential care," *Seizure*, vol. 18, no. 3, pp. 167–175, Apr. 2009, doi: 10.1016/J.SEIZURE.2008.08.013.
- [64] J. A. Witt and C. Helmstaedter, "Cognition in epilepsy: current clinical issues of interest," *Curr Opin Neurol*, vol. 30, no. 2, pp. 174–179, Apr. 2017, doi: 10.1097/WCO.0000000000000430.
- [65] G. Motamedi and K. Meador, "Epilepsy and cognition," *Epilepsy and Behavior*, vol. 4, no. SUPPL. 2, 2003, doi: 10.1016/j.yebeh.2003.07.004.
- [66] L. Lagae, "Cognitive outcome in drug-resistant childhood epilepsy," *Dev Med Child Neurol*, vol. 63, no. 6, p. 633, Jun. 2021, doi: 10.1111/DMCN.14832.

- [67] R. A. Sarkis, S. McGinnis, S. N. Rushia, S. Park, E. E. Ansari, and K. C. Willment, "Growing older with drug-resistant epilepsy: cognitive and psychosocial outcomes," *J Neurol*, vol. 265, no. 5, pp. 1059–1064, May 2018, doi: 10.1007/S00415-018-8805-Z.
- [68] C. Helmstaedter, A. P. Aldenkamp, G. A. Baker, A. Mazarati, P. Ryvlin, and R. Sankar, "Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - the need for prospective studies in new-onset epilepsies," *Epilepsy Behav*, vol. 31, pp. 43–47, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.YEBEH.2013.11.010.
- [69] G. M. de Araújo Filho, B. Tarifa, R. E. Santos, A. L. de Oliveira Dias, J. R. L. Ulliano, and L. H. N. Marques, "Clinical and sociodemographic variables associated with interictal dysphoric disorder and interictal personality in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A controlled study," *Epilepsy and Behavior*, vol. 69, pp. 100–103, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.021.
- [70] S. Mariotti *et al.*, "Past Trauma Is Associated With a Higher Risk of Experiencing an Epileptic Seizure as Traumatic in Patients With Pharmacoresistant Focal Epilepsy," *Front Neurol*, vol. 12, Jul. 2021, doi: 10.3389/FNEUR.2021.669411.
- [71] T. Suda, Y. Tatsuzawa, T. Mogi, and A. Yoshino, "Interictal dysphoric disorder in patients with localization-related epilepsy: Diagnostic relationships with DSM-IV psychiatric disorders and the impact of psychosocial burden," *Epilepsy and Behavior*, vol. 54, pp. 142–147, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.020.
- [72] H. Conforti, R. Massanobu Maekawa, J. Roberto Fernandes Lisboa, and G. Maria de Araújo Filho, "Interictal Dysphoric Disorder: A disorder with distinct nosography or atypical symptomatology of mood disorders in people with epilepsy? Results from a systematic review," *Epilepsy Behav*, vol. 145, Aug. 2023, doi: 10.1016/J.YEBEH.2023.109231.
- [73] M. Mula, "The Interictal Dysphoric Disorder of Epilepsy: a Still Open Debate," *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 13, no. 6, 2013, doi: 10.1007/s11910-013-0355-2.
- [74] M. S. Wiglusz, J. Landowski, and W. J. Cubała, "Interictal dysphoric disorder of epilepsy: A continuing diagnostic challenge," *Epilepsy and Behavior*, vol. 95, pp. 34–38, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.036.
- [75] C. van der Feltz-Cornelis, "Treatment of interictal psychiatric disorder in epilepsy. I. Affective and anxiety disorders," *Acta Neuropsychiatr*, vol. 14, no. 01, pp. 39–43, Feb. 2002, doi: 10.1034/j.1601-5215.2002.140106.x.
- [76] D. Blumer, G. Montouris, K. Davies, A. Wyler, B. Phillips, and B. Hermann, "Suicide in epilepsy: Psychopathology, pathogenesis, and prevention," *Epilepsy and Behavior*, vol. 3, no. 3, pp. 232–241, 2002, doi: 10.1016/S1525-5050(02)00006-9.
- [77] G. Rayner, G. D. Jackson, and S. J. Wilson, "Behavioral profiles in frontal lobe epilepsy: Autobiographic memory versus mood impairment," *Epilepsia*, vol. 56, no. 2, pp. 225–233, Feb. 2015, doi: 10.1111/epi.12902.
- [78] A. I. Tröster, K. J. Meador, C. P. Irwin, R. S. Fisher, and SANTE Study Group, "Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy," *Seizure*, vol. 45, pp. 133–141, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.014.

- [79] J. I. Tracy *et al.*, “Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy?,” *Epilepsia*, vol. 48, no. 12, pp. 2327–2335, Dec. 2007, doi: 10.1111/J.1528-1167.2007.01254.X.
- [80] M. F. Dulay, B. K. Schefft, J. D. Fargo, M. D. Privitera, and H. S. Yeh, “Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 5, no. 4, pp. 522–531, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.yebeh.2004.04.007.
- [81] V. Tang, P. Kwan, and W. S. Poon, “Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong,” *Epilepsy & Behavior*, vol. 29, no. 2, pp. 337–343, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.yebeh.2013.07.027.
- [82] I. Cano-López *et al.*, “Cortisol and trait anxiety as relevant factors involved in memory performance in people with drug-resistant epilepsy,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 92, pp. 125–134, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.022.
- [83] B. P. Hermann, A. F. Struck, K. Dabbs, M. Seidenberg, and J. E. Jones, “Behavioral phenotypes of temporal lobe epilepsy,” *Epilepsia Open*, vol. 6, no. 2, p. 369, Jun. 2021, doi: 10.1002/EPI4.12488.
- [84] G. McClure, D. J. Hawes, and M. R. Dadds, “Borderline personality disorder and neuropsychological measures of executive function: A systematic review,” *Personal Ment Health*, vol. 10, no. 1, pp. 43–57, Feb. 2016, doi: 10.1002/PMH.1320.
- [85] A. C. Ruocco, “The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review,” *Psychiatry Res*, vol. 137, no. 3, pp. 191–202, Dec. 2005, doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2005.07.004.
- [86] W. M. Dinn, C. L. Harris, A. Aycicegi, P. B. Greene, S. M. Kirkley, and C. Reilly, “Neurocognitive function in borderline personality disorder,” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 28, no. 2, pp. 329–341, 2004, doi: 10.1016/J.PNPBP.2003.10.012.
- [87] K. M. O’Leary, P. Brouwers, D. L. Gardner, and R. W. Cowdry, “Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder,” *Am J Psychiatry*, vol. 148, no. 1, pp. 106–111, 1991, doi: 10.1176/AJP.148.1.106.
- [88] S. Moritz *et al.*, “Psychotic-like cognitive biases in borderline personality disorder,” *J Behav Ther Exp Psychiatry*, vol. 42, no. 3, pp. 349–354, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.JBTEP.2011.02.003.
- [89] R. L. Trestman *et al.*, “Cognitive function and biological correlates of cognitive performance in schizotypal personality disorder,” *Psychiatry Res*, vol. 59, no. 1–2, pp. 127–136, Nov. 1995, doi: 10.1016/0165-1781(95)02709-2.
- [90] M. M. McClure, P. D. Harvey, C. R. Bowie, B. Iacoviello, and L. J. Siever, “Functional outcomes, functional capacity, and cognitive impairment in schizotypal personality disorder,” *Schizophr Res*, vol. 144, no. 1–3, pp. 146–150, Mar. 2013, doi: 10.1016/J.SCHRES.2012.12.012.
- [91] M. M. Voglmaier, L. J. Seidman, M. A. Niznikiewicz, C. C. Dickey, M. E. Shenton, and R. W. McCarley, “A comparative profile analysis of neuropsychological function in men

- and women with schizotypal personality disorder," *Schizophr Res*, vol. 74, no. 1, pp. 43–49, Apr. 2005, doi: 10.1016/J.SCHRES.2004.09.013.
- [92] H. Noguchi, H. Hori, and H. Kunugi, "Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults," *Psychiatry Res*, vol. 161, no. 2, pp. 162–169, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2007.07.023.
- [93] M. Baliousis, C. Duggan, L. McCarthy, N. Huband, and B. Völlm, "Executive function, attention, and memory deficits in antisocial personality disorder and psychopathy," *Psychiatry Res*, vol. 278, pp. 151–161, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2019.05.046.
- [94] W. M. Dinn and C. L. Harris, "Neurocognitive function in antisocial personality disorder," *Psychiatry Res*, vol. 97, no. 2–3, pp. 173–190, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0165-1781(00)00224-9.
- [95] T. A. Crowell, K. M. Kieffer, S. Kugeares, and R. D. Vanderploeg, "Executive and nonexecutive neuropsychological functioning in antisocial personality disorder," *Cogn Behav Neurol*, vol. 16, no. 2, pp. 100–109, Jun. 2003, doi: 10.1097/00146965-200306000-00003.
- [96] J. M. Jansen and M. E. Franse, "Executive functioning in antisocial behavior: A multi-level systematic meta-analysis," *Clin Psychol Rev*, vol. 109, Apr. 2024, doi: 10.1016/J.CPR.2024.102408.
- [97] N. Paast, Z. Khosravi, A. H. Memari, M. Shayestehfar, and M. Arbabi, "Comparison of cognitive flexibility and planning ability in patients with obsessive compulsive disorder, patients with obsessive compulsive personality disorder, and healthy controls," *Shanghai Arch Psychiatry*, vol. 28, no. 1, p. 28, Feb. 2016, doi: 10.11919/J.ISSN.1002-0829.215124.
- [98] A. Aycicegi-Dinn, W. M. Dinn, and C. L. Caldwell-Harris, "Obsessive-compulsive personality traits: compensatory response to executive function deficit?," *Int J Neurosci*, vol. 119, no. 4, pp. 600–608, Apr. 2009, doi: 10.1080/00207450802543783.
- [99] G. Tedrus and R. de Lima Silva, "Cognitive and clinical variables associated with interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy," *Epilepsy and Behavior*, vol. 82, pp. 175–178, May 2018, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.008.
- [100] J. Wang, Y. Wang, L. B. Wang, H. Xu, and X. L. Zhang, "A comparison of quality of life in adolescents with epilepsy or asthma using the Short-Form Health Survey (SF-36)," *Epilepsy Res*, vol. 101, no. 1–2, pp. 157–165, Aug. 2012, doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2012.03.017.
- [101] I. Cano-López, K. G. Hampel, M. Garcés, V. Villanueva, and E. González-Bono, "Quality of life in drug-resistant epilepsy: relationships with negative affectivity, memory, somatic symptoms and social support," *J Psychosom Res*, vol. 114, pp. 31–37, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.JPSYCHORES.2018.09.001.
- [102] L. Conway *et al.*, "Correlates of health-related quality of life in children with drug resistant epilepsy," *Epilepsia*, vol. 57, no. 8, pp. 1256–1264, 2016, doi: 10.1111/EPI.13441.

- [103] J. Rassart, K. Luyckx, L. Verdyck, T. Mijnster, and R. E. Mark, "Personality functioning in adults with refractory epilepsy and community adults: Implications for health-related quality of life," *Epilepsy Res*, vol. 159, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2019.106251.
- [104] L. Ridsdale *et al.*, "Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy," *J Neurol*, vol. 264, no. 6, pp. 1174–1184, Jun. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8512-1.
- [105] B. Silva, H. Canas-Simião, S. Cordeiro, A. Velosa, A. J. Oliveira-Maia, and J. B. Barahona-Corrêa, "Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy," *Epilepsy and Behavior*, vol. 100, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106525.
- [106] I. Cano-López, K. G. Hampel, M. Garcés, V. Villanueva, and E. González-Bono, "Quality of life in drug-resistant epilepsy: relationships with negative affectivity, memory, somatic symptoms and social support," *J Psychosom Res*, vol. 114, pp. 31–37, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.09.001.
- [107] P. Karaoglu, U. Yiş, A. İ. Polat, M. Ayanoğlu, and S. Hiz, "Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children," *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 3, pp. 1249–1252, 2021, doi: 10.3906/SAG-2010-27.

## Anexo 2: Publicación en *The European Journal of Psychiatry*

Eur. J. Psychiatr. 2020;34(3):109–119



### REVIEW ARTICLE

## Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review



E. Monteagudo-Gimeno<sup>a,b,c,\*</sup>, R. Sánchez-González<sup>b,c,d,e</sup>, A. Rodríguez-Urrutia<sup>f</sup>, F. Fonseca-Casals<sup>a,b</sup>, V. Pérez-Sola<sup>a,b,c,d,e</sup>, A. Bulbena-Vilarrasa<sup>a,b,c</sup>, L. Pintor-Pérez<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Forensic Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Centre Emili Mira, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Consultation-Liaison Psychiatry Unit, Department of Psychiatry, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Consultation-Liaison Service, Department of Psychiatry, Institut de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) – Universitat de Barcelona, CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain

Received 2 July 2019; accepted 10 March 2020

Available online 22 May 2020

### KEYWORDS

Drug-resistant  
epilepsy;  
Neuropsychology;  
Cognition;  
Psychiatry

### Abstract

**Background and objectives:** Cognitive deficits and psychiatric comorbidities are frequent complications of epilepsy. These deleterious effects are thought to be present to a greater extent in drug-resistant epilepsy. A significant association between cognition, psychopathology and drug-resistant epilepsy is expected to exist. The objective of this review is to examine the relationship between cognitive and psychiatric symptoms in drug-resistant epilepsy.

**Methods:** PRISMA guidelines were followed. A literature search of PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase was performed as well as a manual search of references from evaluated studies. Search strategy combined MeSH Terms and keywords. All studies except for case and report series were included. Study quality was evaluated by using the

**Abbreviations:** AED, antiepileptic drugs; DRE, drug-resistant epilepsy; FLE, Frontal Lobe Epilepsy; IGE, Idiopathic Generalized Epilepsy; ILAE, International League Against Epilepsy; JME, Juvenile Myoclonic Epilepsy; NOS, Newcastle-Ottawa Scale; PRISMA, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; SANTE, Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Epilepsy; SCID-IV, Structured Clinical Interview for DSM-IV; TLE, Temporal Lobe Epilepsy.

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar (Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona), Passeig Marítim, 25-29, 08003, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: emonteagudo@parcdesalutmar.cat, 62245@parcdesalutmar.cat (E. Monteagudo-Gimeno), 39639rsg@gmail.com (R. Sánchez-González), amarodriguez@vhebron.net (A. Rodríguez-Urrutia), 94158@parcdesalutmar.cat (F. Fonseca-Casals), 61155@parcdesalutmar.cat (V. Pérez-Sola), 16359@parcdesalutmar.cat (A. Bulbena-Vilarrasa), lpintor@clinic.ub.es (L. Pintor-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.03.002>

0213-6163/© 2020 Asociación Universitaria de Zaragoza para el Progreso de la Psiquiatría y la Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Newcastle-Ottawa Scale for nonrandomized studies and the Jadad Scale for randomized controlled trials.

**Results:** A final selection of 11 articles were selected after considering inclusion and exclusion criteria, evaluating 772 subjects in total, 562 with a diagnosis of resistant or hard-to-control epilepsy. Three studies demonstrated a positive association, two studies showed no association and one study showed controversial results while five studies investigated the impact of antiepileptic drugs or certain interventions.

**Conclusion:** Patients with treatment-resistant seizures appear to present broader impairment related to both cognitive deficits and psychopathological alterations. Worse seizure control seems to be associated with worse cognitive performance and higher expression of psychiatric symptoms, characterizing a subgroup with a more severe disorder. Specific attention should be devoted to determine a protocolized assessment. Further investigation of potential correlates between cognition and psychopathology is required.

© 2020 Asociación Universitaria de Zaragoza para el Progreso de la Psiquiatría y la Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introduction

Epilepsy is one of the most common neurologic conditions in the world. According to a recent study, 70 million people have epilepsy worldwide and nearly 90% of them are found in developing regions.<sup>1</sup> When considering drug-resistant epilepsy (DRE) – which can be defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used antiepileptic drug (AED) schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure-freedom<sup>2</sup> – the total number remains significant: approximately 30% of patients are medically refractory.<sup>3</sup> These patients require an overwhelming quantity of time, effort and focus from treating physicians and represent the greatest economic and psychosocial burdens.<sup>4</sup>

Many years have passed since the acknowledgement that epilepsy implies more than just seizures. From the many possible complications that might come along (or even before) the diagnosis of epilepsy, special focus must be placed on psychiatric comorbidities and cognitive deficits. In both types of impairment, the effect is expected to be even more deleterious in patients with DRE. This fact makes the treatment of DRE more complex, as it must not only focus on the achievement of seizure-freedom, but also on the management of psychiatric and cognitive comorbidities, among other complications.<sup>5</sup>

On the one hand, epilepsy is associated with an increased prevalence of mental health disorders compared with the general population.<sup>6</sup> Studies have stated that they are present in one of every three patients and even at a higher rate in DRE,<sup>7</sup> with a predominance of mood and anxiety disorders.<sup>8</sup> They have also revealed a complex bidirectional relation, meaning that not only are patients with DRE at higher risk of developing psychiatric comorbidities, but also psychiatric disorders might be one of the risk factors for epilepsy and could even have a negative impact on the toleration and response to AEDs and herald the development of DRE.<sup>8</sup>

On the other hand, evidence suggests cognitive impairment is associated with epilepsy and with DRE, and it occurs

across a wide range of cognitive functions.<sup>9</sup> The causes of cognitive disturbance are thought to be multifactorial and include the impact of the underlying aetiology, the effect of recurrent seizures, the side effects of AEDs and psychosocial issues.<sup>10</sup>

Moreover, based on epilepsy in general terms, there are multiple studies on its relationship with psychiatric and cognitive impairment, and how the presence and severity of one might worsen the other and *vice versa*. For example, reports on specific epilepsy syndromes such as Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) have shown a close link between mood, behaviour, personality and cognition.<sup>11</sup> Another study based on depression in Temporal Lobe Epilepsy (TLE) showed that it has relevant impact on cognitive functioning as well as on global functional activities<sup>12</sup> and a study on risk factors for cognitive impairment in older adults with epilepsy associated the presence of anxiety with poorer visual memory.<sup>13</sup> Concerning psychoses, investigations on cognition in patients with TLE and with or without interictal psychosis have demonstrated that patients with interictal psychosis show worse cognitive performance.<sup>14,15</sup> These facts can even be acknowledged at a subjective level, as stated by a study that measured both mood and memory functions and showed the effect of anxiety on subjective memory difficulties in patients with epilepsy.<sup>16</sup> Therefore, it has been recommended to take mood and other psychiatric alterations into account when assessing cognitive performance.<sup>17</sup>

Regardless of the aforementioned, among the subgroup composed by patients with DRE, the degree to which cognitive function is influenced by concomitant psychopathology and *vice versa* is largely unknown, despite the evidence of DRE being associated to both types of impairment separately. It is expected that a relationship between DRE, cognitive impairment and psychiatric disorders must exist and that the impact at both cognitive and psychiatric levels is greater in this subgroup of patients. However, studies on this association are scarce, particularly those which try to determine the presence of this association from an objective point of view through the use of scales or questionnaires.

The main purpose of the present systematic review was to identify the studies in the existing literature that have investigated the presence of both cognitive and psychiatric alterations using objective measures in patients with DRE and if they might be associated or otherwise belong to independent physiopathological processes.

## Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.<sup>18</sup>

### Search strategy

A comprehensive search of the electronic database PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase for articles published in English was conducted in March 2019. Search strategy combined MeSH Terms and keywords. The MESH term drug-resistant epilepsy was combined with 15 MeSH terms of psychiatric and cognitive categories. In terms of cognition, general terms were utilized in order to include both a broad range of cognitive functions along with more specific ones such as memory or attention. Search terms keywords were: drug-resistant epilepsy, refractory epilepsy AND cogniti\*, neuropsychology, cognition disorders, psychia\*, mental disorders, psychopathology, depress\*, affective, anxiety, bipolar, personality disorder, personality traits, psychosis. The following search terms were excluded: mental retardation, intellectual disability, mental disability. These search terms were all combined in a large big search using the Boolean operators AND, OR, NOT, (.). Article bibliographies were scanned to identify additional eligible articles.

### Inclusion and exclusion criteria

Eligible studies for inclusion were clinical trials (either randomized or not, as well as either blinded or not) with or without control group along with observational studies (cohort studies, cross-sectional studies) in which patients were 18 years or older without mental disability. Date of publication must be from January 1st 1990 to February 28th 2019. All or at least a subgroup of patients had been diagnosed of refractory or hard-to-control epilepsy. Studies must report the use of objective measures for both neuropsychological and psychiatric assessments for selection. Despite not being diagnostic tools, the use of scales, tests or questionnaires is important because it enables to evaluate from an objective point of view as well as to assess severity and can easily be used in everyday clinical practice. Therefore, articles which did not specify the use of neuropsychological or psychopathological batteries assessment were excluded. Articles investigating our primary outcome only after they had undergone neurosurgery (either resective surgeries or surgeries involving neuromodulation) for epilepsy were also excluded.

### Risk of bias assessment

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)<sup>19</sup> was used for assessment of bias risk of the nonrandomized studies. It is used for cohort and case control studies and has been adapted for its use in cross-sectional studies. It uses a "star system" to punctuate on several aspects of three domains: selection of the study group, comparability of the groups and ascertainment of outcome of interest. From a total of 10 points, studies were classified as follows:  $\geq 6$  high quality, 4–5 moderate quality and  $\leq 3$  low quality.

The Jadad Scale<sup>20</sup> was used for assessing the quality of randomized trials. It consists of a five-point scale that assesses three main aspects (randomization (0–2 points), double blinding (0–2 points) and withdrawals and dropouts (0–1 point)). Scores  $\leq 2$  points indicated inferior quality of the study whereas scores  $\geq 3$  points were indicative of high quality.

## Results

### Identification of studies

The literature search in PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase resulted in a final number of 372 studies. Filters were activated according to inclusion and exclusion criteria and the search finally concluded with 168 articles. All titles and abstracts of these 168 articles were read and subsequently selected according to the established criteria. In case of doubt, the article was selected for the next step which involved full-text reading. A total of 46 articles were selected for full-text review. Out of these, 35 were excluded and a final number of 11 studies were selected evaluating 772 subjects in total, 562 with a diagnosis of refractory or hard-to-control epilepsy. The PRISMA flowchart shown in Fig. 1 sets out the steps in screening.

### Study characteristics

A summary of the selected studies is shown in Table 1. Only six of the total number of studies selected matched our primary outcome. The remaining five investigated our matter of interest as a secondary outcome. One of the studies was designed for evaluating the effects of anterior thalamic stimulation (it was included because cognition and psychopathology were assessed at baseline, previous to any intervention) and five were specifically designed for the investigation of determined AEDs. Out of the eleven studies, seven were observational. There were six cross-sectional studies, one prospective cohort study, three randomized clinical trials and one secondary analysis of a randomized controlled study. The sample sizes of the studies were small; study populations ranged in size from 20 to 186 patients.

Different criteria were used for the diagnoses of DRE. In a study they used the term 'poorly controlled' rather than refractory because a minority of patients had not previously tried valproic acid (considered drug of choice)<sup>21</sup> and another study used the term hard-to-control.<sup>22</sup> Only one study referred to the International League Against Epilepsy

**Table 1** Summary of method and results of the studies included in this systematic review.

Author, year of publication	Sample size, groups, intervention and follow-up	Study type	Diagnosis of refractory epilepsy	Neuropsychological batteries and evaluation of intelligence quotient	Psychiatric assessment	Association between DRE, cognition and psychiatric comorbidity and impact of AEDs
Troster et al. (2017) <sup>28</sup>	N= 109. Anterior thalamic stimulation vs no stimulation. Follow-up: 7 years	Secondary analysis of a randomized controlled trial (SANTE study) <sup>29</sup>	At least 6 partial seizures per month that had proved refractory to pharmacotherapy with at least 3 AEDs	CVLT-II (verbal memory), BVMT-R (visuospatial memory), D-KEFS (language, design fluency, executive function, visual motor speed, visual attention, processing speed), FRSBe (subjective cognitive function). IQ > 70	History of depression and questionnaires: POMS (depression and apathy, subjective fatigue and energy, anxiety, FRSBe (depression and apathy, subjective behavioural disturbance))	Controversial association
Valente et al. (2016) <sup>22</sup>	N= 101. JME (easy and hard-to-control, n= 40 and 17 respectively) vs healthy controls (n= 44)	Cross-sectional study	Moderate or poor seizure control despite 1000 mg of valproic acid (drug of choice in JME)	DF, DB, SCT, TMT, WCST, COWAT, LM and VR subtest (from WMS-IV). IQ 80–110	Questionnaires: TCI, BDI-I, STAI	Positive association
Rayner et al. (2015) <sup>27</sup>	N= 33. Refractory FLE (n= 9) vs healthy controls (n= 24)	Cross-sectional study	Unspecified	AM, WTA-R, VPA subtest, Design Memory subtest and Symbol Span subtest from WMS-IV, RAVLT, ROCFT, COWAT. IQ in normal range	History of past and present psychiatric diagnoses, SCID, NDDI-E	No association
Walsh et al. (2013) <sup>25</sup>	N= 60. 60 patients with drug-refractory JME	Cross-sectional study	≥ 1 seizure per month despite prior or current exposure to a dose of at least 1000 mg of valproic acid	D-KEFS (colour-word interference task), BADS, BNT. IQ unspecified	Clinical interview and questionnaires: EPQ-BV, HADS, ABNAS, IES	Positive association

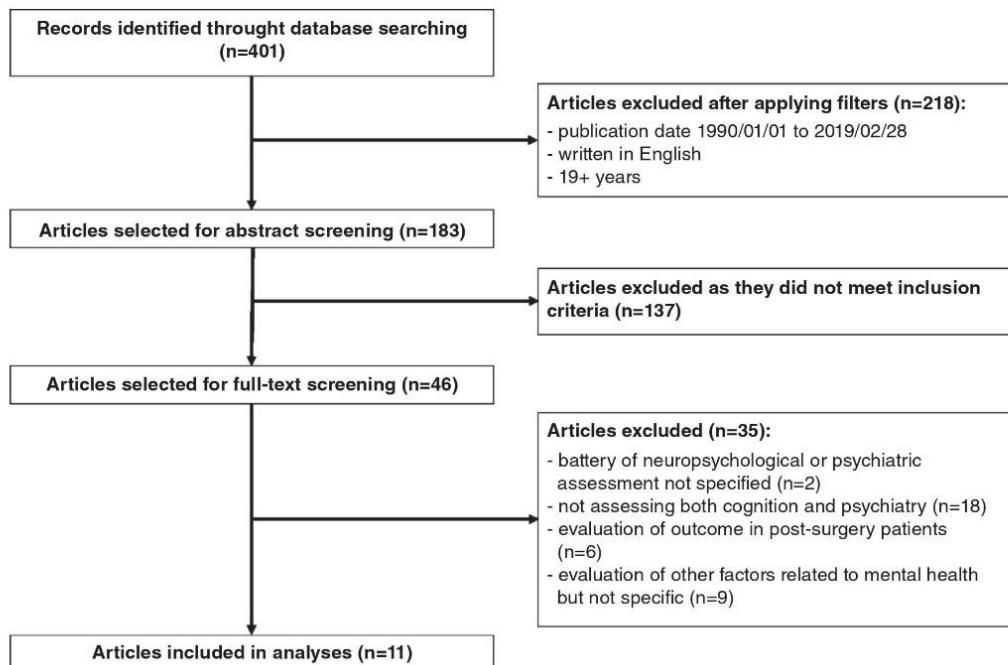
Table 1 (Continued)

Author, year of publication	Sample size, groups, intervention and follow-up	Study type	Diagnosis of refractory epilepsy	Neuropsychological batteries and evaluation of intelligence quotient	Psychiatric assessment	Association between DRE, cognition and psychiatric comorbidity and impact of AEDs
Sarkis et al. (2013) <sup>21</sup>	N= 42, 19 DR IGE vs 23 DR TLE	Cross-sectional study	Used terms "poorly controlled"	WAIS-III, TMT A and B, DST, COWAT, LCT, RAVLT. IQ > 70	Semistructured psychiatric inventory and questionnaire BDI-II, Questionnaires: BDI-II, BAI	No association
Tang et al. (2013) <sup>26</sup>	N= 186, 102 drug-responsive epilepsy vs 84: DRE	Cross-sectional study	Definition by ILAE Task Force 2010 <sup>2</sup>	WAIS-III, CAVLT, RCFT, BNT, DST forward and backward, SCT. Patients excluded if diagnosis of learning disability or mental retardation	Questionnaire: SDS	Positive association
Rösche et al. (2011) <sup>31</sup>	N= 139, 139 patients with DRE	Cross-sectional study	Unspecified	KAI, IQ-MWT-A, BVRT, c.l. test. Patients excluded if diagnosis of mental retardation	Questionnaire: SDS	AED polytherapy is not related with cognitive deficits or depression
Ciesielski et al. (2006) <sup>22</sup>	N= 20. Pregabalin 300 mg (n=10) vs levetiracetam 1000 mg (n=10). Follow up: 2 weeks	Open, prospective cohort study, not randomized	Unspecified	MWT-B, Labyrinth test, Leistungspräfinsystem, d2 concentration endurance, Story Recall Subtest of the Rivermead Behavioural Memory Test, BVRT, WMS-revised. IQ > 80	Questionnaires: ICD-10 (social phobia), SCR-90	Pregabalin group: higher anxiety levels, worse depression scores and more hostility traits, as well as slightly worse cognitive function
Fritz et al. (2005) <sup>24</sup>	N= 21. Topiramate (n=12) vs tiagabine (n= 8). Follow-up: 6 months	Open prospective study, randomized	Unspecified	Edinburgh Inventory, MWT-B, c.l. test, TMT A and B, DSF and DSB, Corsi Block Test, VLMIT, DCS-R, Token Test, BNT. IQ unspecified	Questionnaires: BFS, BDI-I, SAS	Topiramate group: worse cognitive performance and higher depression rates

Table 1 (Continued)

Author, year of publication	Sample size, groups, intervention and follow-up	Study type	Diagnosis of refractory epilepsy	Neuropsychological batteries and evaluation of intelligence quotient	Psychiatric assessment	Association between DRE, cognition and psychiatric comorbidity and impact of AEDs
Leach et al. (1997) <sup>30</sup>	N=21. Gabapentine (n=11) vs placebo (n=10). Follow-up: 32 weeks	Randomized controlled study	Epilepsy refractory to 1 or 2 AEDs	Decision time, movement time, threshold detection test, composite psychomotor scores, DSF, DSB, forward and backward visual span, paired associate learning test, CMS, IQ unspecified	Questionnaires: SEALS	No differences between groups regarding AEDs' effects
Provinciali et al. (1996) <sup>23</sup>	N=40. 20 vigabatrin vs 20 placebo. Follow-up: 5 months	Randomized controlled study	≥1 seizure per month with current treatment based on ≥2 AEDs	Italian Matrix Test, Bells, H Barrage, Toulouse Pieron, TMT-A and B, Digit Symbol (subtest of WAIS), Reaction Time, DSF, Corsi Block Test, Buschke-Fuld Test. IQ > 70	Questionnaires: Zung depression scale, Goodrich inventory	No significant impairment in any of the groups in terms of cognition nor psychopathology No differences between groups regarding AEDs' effects

**ABNAS:** Aldenkamp-Bake Neuropsychological Assessment Scale; **AEDs:** antiepileptic drugs; **AMI:** autobiographic memory assessment; **BADS:** Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome; **BAI:** Beck Anxiety Inventory; **BDI-II:** Beck Depression Inventory 1st edition; **BNT:** Boston Naming Test; **BVMT-R:** Brief Visuospatial Memory Test-Revised; **BVRT:** Benton visual reproduction test; **CAVLT:** Chinese Auditory Verbal Learning Test; c.l. test: C.I.-Test zur *Fruhdiagnostik von Demenzen*; **CMS:** composite memory score; **COWAT:** Controlled Oral Word Association Test; **CVLT-II:** California Verbal Learning Test 2nd edition; **DB:** Digit Backward; **DCS-R:** Diagnosicum für Cerebralschäden revised version; **DF:** Digit Forward; **D-KEPS:** Delis-Kaplan Executive Function System; **DR:** drug resistant; **DRE:** drug-resistant epilepsy; **DSI:** Digit Span Test; **EPQ-BV:** Eysenck Personality Questionnaire-Brief Version; **FLE:** Frontal Lobe Epilepsy; **FSE:** factor analysis of the frontal systems behaviour scale; **HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale; **ILAE:** International League Against Epilepsy; **IQ-MWT-A:** Multiple Choice Vocabulary Intelligence Test part A; **JME:** Juvenile Myoclonic Epilepsy; **KAI:** Kurztest für allgemeine Intelligenz; **LCT:** Letter Cancellation Test; **LM** and **VR** subtest: logical memory and visual reproduction subtest; **MWT-B:** Multiple Choice Vocabulary Intelligence Test part B; **NDI-E:** Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy; **POMS:** Profile of Mood States; **RAVLT:** Rey Auditory Verbal Learning Test; **RCFT:** Rey Complex Figure Test; **ROCF:** Rey-Osterrieth Complex Figure Test; **SANTE:** Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy study group; **SAS:** Self Rating Anxiety Scale; **SCID:** Structured Clinical Interview for DSM-IV; **SCR-90:** Symptom Checklist-90 Revised; **SCT:** Stroop Colour Test; **SDS:** Self Depression Scale; **SEALS:** Side Effect and Life Satisfaction Questionnaire; **STA:** State-Trait-Anxiety Inventory; **TLE:** Temporal Lobe Epilepsy; **TMT:** Trail Making Test; **VLM:** Verbal Learning and Memory Test; **VPA subtest:** Verbal Paired Associates subtest; **WAIS-III:** Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition; **WMS:** Wechsler Memory Scale-IV; **WTAR:** Wechsler Test of Adult Reading; **WCST:** Wisconsin Card Sorting Test.



**Figure 1** PRISMA flowchart indicating the study selection process.

(ILAE) for the diagnoses of DRE.<sup>2</sup> In four of the studies, the criteria were not specified.

An important factor regarding cognition was considered in many of the studies: learning disability, mental retardation or IQ lower than 70 (in two cases lower than 80) were included in the exclusion criteria. Also, a few evaluated history of psychiatric disorders such as depression and in only three studies patients had undergone a clinical evaluation, only one of them following the guides of the SCID-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV). One of the studies specified history of psychiatric disorder as an exclusion criteria (but did not exclude patients presenting with current psychiatric symptoms at the time of evaluation)<sup>23</sup> while another excluded those patients presenting with acute and severe psychiatric disorders at the moment of the evaluation.<sup>24</sup>

### Quality assessment

The NOS<sup>19</sup> for assessing the quality of nonrandomized studies is shown in Table 2. The scores ranged from four to nine stars, meaning that all nonrandomized studies included in this review were classified as moderate or high quality and that no low quality study according to the NOS was included.

Outcome of quality assessment for randomized controlled studies using the Jadad Scale<sup>20</sup> is shown in Table 3. Only one study scored four points, while one scored three and two studies scored two points. The first two studies were considered as high quality while the studies scoring two were classified as low quality.

### Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review to assess the relationship between cognitive impairment and psychopathology through objective assessments in patients with DRE. This section has been structured as follows: a first section which has been subdivided in three other subsections according to the results concerning a positive, negative or controversial association between cognition and psychopathology in DRE, a second section regarding the impact of AEDs and a third section discussing limitations of this review.

#### Association between cognition and psychopathology in DRE

From the 11 studies included in this systematic review, six took specifically into consideration this relationship and it was considered as a primary outcome. As seen in Table 1, a positive association was found in three of them, while two concluded that no association existed between these factors and one study showed some controversial results.

#### Positive association between cognition, psychopathology and DRE

Walsh et al.<sup>25</sup> evaluated intellect, memory and executive dysfunction along with anxiety, depression and personality traits in 60 patients with drug-refractory JME in order to investigate the relationship between dysexecutive functions and specific psychiatric and personality traits. Half

**Table 2** The Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomized studies.

Non-RCT studies	Selection	Comparability			Outcome	Total (quality range)
		Representativeness of the sample	Sample size	Assessment (validated measure- ment tool)	Assessment of outcome	
<b>Cross-sectional studies</b>						
Valente et al. (2016) <sup>22</sup>	*	*	*	**	**	7 (high)
Rayner et al. (2015) <sup>27</sup>	*	*	*	*	**	5 (moderate)
Walsh et al. (2013) <sup>25</sup>	*	**	**	**	**	8 (high)
Sarkis et al. (2013) <sup>21</sup>	*	*	*	*	**	4 (moderate)
Tang et al. (2013) <sup>26</sup>	*	**	*	**	**	9 (high)
Rösche et al. (2011) <sup>31</sup>	*	*	*	**	**	6 (high)
<b>Selection</b>						
Representa- tiveness of the exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Assertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Assessment of outcome	Follow-up long enough	Adequacy of follow-up
<b>Cohort study</b>						
Ciesielski et al. (2006) <sup>32</sup>	*	*	*	*	*	6 (high)

**Table 3** The Jadad Scale for assessing the quality of randomized trials.

Trials	Study described as randomized	Randomization method described and appropriate	Described as double-blind	Double-blind method described and appropriate	Description of dropouts and withdrawals	Total (quality range)
Tröster et al. (2017) <sup>28</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4 (high)
Fritz et al. (2005) <sup>24</sup>	Yes	No	No	No	Yes	2 (low)
Leach et al. (1997) <sup>30</sup>	Yes	No	Yes	No	Yes	3 (high)
Provinciali et al. (1996) <sup>23</sup>	Yes	No	No	No	Yes	2 (low)

of the cohort exhibited moderate to severe anxiety symptoms. Higher anxiety scores were significantly associated with poorer function on a wide range of tests (vocabulary, similarities, information, picture completion, verbal IQ, performance IQ, full-scale IQ and letter fluency) compared to people with drug-refractory JME and less extreme anxiety scores. Furthermore, anxiety was considered a significant independent predictor of performance on the particular information subtest when correlated clinical and demographic characteristics were controlled. Higher depression scores were also significantly correlated to poorer function on category fluency although independent t-tests revealed a nonsignificant difference, which could likely be due to the small number of the cohort presenting with high depressive symptoms. In addition, people with high neuroticism performed worse across the battery of cognitive and executive function tests and those with introvert traits scored lower on the Boston Naming Test.

One distinctly interesting study carried out by Tang et al.<sup>26</sup> in Hong Kong investigated the neurocognitive and psychological profile of one hundred eighty-six adults with epilepsy, eighty-four of them being drug-resistant. First of all, they highlight that drug-responsiveness has often not been controlled in previous studies. They concluded that psychological disturbances were present in both groups but patients with DRE were significantly more distressed in terms of depression and anxiety, and that the group with drug-responsive epilepsy outperformed their counterparts with resistant seizures in all the neurocognitive domains studied. In spite of the association between neurocognitive performances and psychological measures being fairly weak, they stated that the significant relationships between them deserve further exploration.

A recent publication by Valente et al.<sup>22</sup> compared behaviour (particularly impulsive traits) and cognition in patients with JME and healthy controls, and also took drug-responsiveness into account, discriminating between easy and hard-to-control epilepsy in the group of JME, in an attempt to establish possible differences. Their results demonstrated that patients with hard-to-control JME showed worse performance in almost half of the neuropsychological tests carried out (12 out of 25) as well as significantly higher impulsive traits.

To sum up, according to the studies mentioned above a relationship between cognition and psychopathology in patients with DRE must exist. Anxiety, depression and certain personality traits seem to be particularly associated with specific impairment in terms of cognition, demonstrating that a subgroup of patients with epilepsy suffer from a more severe disorder. Furthermore, it must be mentioned that two of these studies took drug-responsiveness into account to discriminate between resistant and non-resistant epilepsy and compared cognition and psychopathology in these two groups of patients. Finally, and concerning the quality of the studies, all three studies were classified as high quality according to the NOS as they had the highest scores in the group of nonrandomized studies, ranging from seven to nine stars, with an adequate selection of the sample as well as comparability of the groups and ascertain of the outcome of interest.

#### No association between cognition, psychopathology and DRE

Other studies reported no associations between cognitive and psychiatric alterations. In the study carried out by Sarkis et al.<sup>21</sup> they evaluated 19 patients with poorly controlled Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) and 23 patients with poorly controlled Temporal Lobe Epilepsy (TLE). The results showed that while patients with IGE had lower performance IQ and required longer time to complete the Trail Making Tests, they had lower depression scores compared to TLE. This could indicate that no association might be made in this case between cognitive and psychiatric alterations, or even an inversely association could be postulated. However, it must be said that these results could be due to different pathophysiological processes, as the authors of the study indicate in the discussion. Another study that pointed in a similar direction was carried out by Rayner et al.<sup>27</sup>, and they prospectively studied nine patients with medically refractory Frontal Lobe Epilepsy (FLE) compared to twenty-four matched healthy controls in terms of mood disturbance and autobiographic memory functioning. They concluded that mood disorder was largely unrelated to poor autobiographic memory in the subgroup of refractory FLE (four

out of nine patients with preserved autobiographic memory were notable for depressive symptoms).

Despite these initial conclusions and as the authors state in their studies, it should be mentioned that these contrasting results could be due to the differences in the diverse types of epilepsies and their pathophysiological processes, which lead to a non-representative sample of the whole group of patients with DRE as well as to the limitations of the study in terms of selection bias, including patients not strictly diagnosed of DRE, heterogeneity and small sample sizes. This fact is represented in the evaluation of quality using the NOS where both studies showed the lowest scores (four and five stars), classified among the group of moderate quality studies.

### **Studies with controversial results regarding association between cognition, psychopathology and DRE**

A recent article published by Tröster et al.<sup>28</sup> in which they analyzed neuropsychological data from a previously reported trial<sup>29</sup> demonstrated some controversial conclusions. The subjects of the study were evaluated at different times including at baseline (before any intervention) where only eight patients (7.3%) reported history of depression while the baseline average memory scores of the entire group of participants was mildly impaired. Despite these results, no specific association was examined and therefore no further conclusion on the relationship between depression and memory might be suggested. On the other hand, they do mention a connection at baseline between memory and insomnia: those reporting memory impairment were more likely to have a history of insomnia compared to those not reporting it. Still, this is the only particular association found. Nonetheless, the authors mention that lack of statistical power might explain why they did not find an association between memory scores and depression.

### **Cognition, psychopathology, DRE and impact of AEDs**

Patients with DRE frequently take more than one AED. Some of the studies selected in this review evaluated both cognition and psychopathology through the use of scales and questionnaires, concerning the effects of AEDs. There are numerous publications investigating either cognition or psychopathology in this group of patients, but the number of studies which have used objective measures to assess both aspects simultaneously remains low. The results are also shown in Table 1.<sup>23,24,30-32</sup>

Nevertheless, it must be acknowledged that in the studies mentioned above the principal investigated factor was the effect of different AEDs on cognition and psychopathology rather than the main subject of the present review. They are interventional trials in a highly selected population and differ from the studies matching our primary outcome. Therefore, the main results do not focus on our primary research question and are just taken into consideration as secondary outcomes. Still, we suggest that some results could also be related with the expected link between

cognition and psychiatry in DRE and the worse psychopathological functioning of determined subgroups might play a role in their slightly worse cognitive results, along with or even to a further extent than the type of AED itself.

### **Limitations**

The present review has limitations. Firstly, only articles written in English were selected; this could imply that articles in other languages were excluded despite they might have provided valuable information. Besides, despite the extensive search strategy, studies not found in Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase database or not indexed by the MeSH Terms used could have been missed. Also, a meta-analysis could not be performed due to several factors: the variability at assessing cognition and psychopathology, the multiple and wide ranging profiles because of the different types of epilepsy and epileptic syndromes, the type of comparison group employed (or no comparison group), the different parameters and time intervals used and the different criteria when diagnosing DRE. Therefore, a remarkable heterogeneity was noticed and must be taken into account. Lastly, another constraint is that despite in some studies the effects of specific AEDs were investigated, in many cases the impact of this medication was overlooked and it must be emphasized that it should be taken into consideration as a potential confounder.

### **Conclusions**

In conclusion and despite some controversial results mentioned above, patients with treatment-refractory seizures appear to present a broader impairment related to both cognitive deficits and psychopathological alterations. Worse seizure control seems to be associated with worse cognitive performance and higher expression of psychiatric symptoms (particularly depression, anxiety and personality traits), characterizing a subgroup of patients in epilepsy with a more severe disorder in several aspects. Hence, greater concern must be placed among these patients regarding treatment and follow-up.

Moreover, the impact of AEDs along with drug-responsiveness, while often not taken into account in previous studies, must be considered as an outstanding factor underlying the level of psychological and cognitive impairment in epilepsy.

It has not been considered in this review but yet it is still important and must be mentioned that these different types of impairment play a big role in the quality of life of our patients. Previous studies have proven the relationship between psychiatric disorders, cognitive impairment and quality of life and how it is affected to a higher extend in DRE.<sup>33,34</sup> Consequently, greater attention should be directed to early recognition and treatment given the adverse effects on quality of life.

To sum up, given the prevalence and adverse consequences of DRE and considering the few studies identified, this review highlights the need for exploring potential correlates between cognitive and psychiatric symptoms, and the need for prospective studies with standardized methods to accurately evaluate these subgroup of patients. This review

could serve as a guide for further investigations. Specific attention should be devoted to determining precise follow-up with a protocolized assessment of both cognition and psychopathology in everyday clinical practice.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

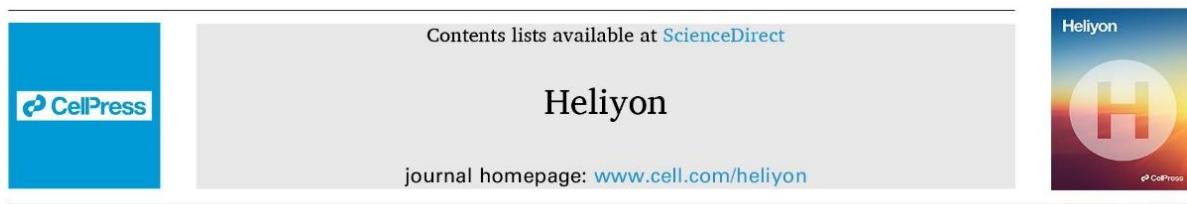
This work has not been presented previously.

### References

1. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883–90.
2. Kwan P, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009;51:1069–77.
3. Rudzinski LA, Meador KJ. Epilepsy: five new things. *Neurology*. 2011;76:S20–5.
4. Laxer KD, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59–70.
5. Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2605–16.
6. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48:2336–44.
7. Tucker GJ. Seizure disorders presenting with psychiatric symptomatology. *Psychiatr Clin*. 1998;21:625–35.
8. Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol*. 2013;26:208–13.
9. Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1780–7.
10. Baker GA, Taylor J, Aldenkamp AP, SANAD group. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*. 2011;52:1084–91.
11. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:34–9.
12. Pereira A, Valente KD. Severity of depressive symptomatology and functional impairment in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2013;22:708–12.
13. Miller LA, et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav*. 2016;56:113–7.
14. Gutierrez-Galve L, et al. Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*. 2012;53:1077–87.
15. Flügel D, et al. A neuropsychological study of patients with temporal lobe epilepsy and chronic interictal psychosis. *Epilepsy Res*. 2006;71:117–28.
16. Au A, et al. Subjective memory and mood of Hong Kong Chinese adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9:68–72.
17. Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Cognitive impairment in adults with epilepsy: the relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy Behav*. 2015;52:9–13.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264.
19. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos MT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; 2016.
20. Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
21. Sarkis RA, Pietras AC, Cheung A, Baslet G, Dworetzky B. Neuropsychological and psychiatric outcomes in poorly controlled idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28:370–3.
22. Valente KD, et al. Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: are we missing the forest for the trees? *Epilepsy Behav*. 2016;54:95–9.
23. Provinciali L, Bartolini M, Mari F, Del Pesce M, Ceravolo MG. Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1996;94:12–8.
24. Fritz N, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;6:373–81.
25. Walsh J, et al. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;35:72–7.
26. Tang V, Kwan P, Poon WS. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav*. 2013;29:337–43.
27. Rayner G, Jackson GD, Wilson SJ. Behavioral profiles in frontal lobe epilepsy: autobiographic memory versus mood impairment. *Epilepsia*. 2015;56:225–33.
28. Tröster AI, Meador KJ, Irwin CP, Fisher RS, SANTE Study Group. Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure*. 2017;45:133–41.
29. Fisher R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:899–908.
30. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:372–6.
31. Rösche J, Kundt G, Weber R, Fröscher W, Uhlmann C. The impact of antiepileptic polytherapy on mood and cognitive function. *Acta Neurol Belg*. 2011;111:29–32.
32. Ciesielski A-S, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav*. 2006;9:424–31.
33. Korczyn AD, et al. Epilepsy, cognition, and neuropsychiatry (epilepsy, brain, and mind, part 2). *Epilepsy Behav*. 2013;28:283–302.
34. Clancy M, Barry H, Murphy K, Cannon M, Cotter D. Psychiatric morbidity, seizure frequency and quality of life in refractory epilepsy. *Eur Psychiatry*. 2015;30:614.

## Anexo 3: Publicación en *Heliyon*

Heliyon 9 (2023) e20903



### Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy

E. Monteagudo-Gimeno <sup>a,b,\*</sup>, R. Sánchez-González <sup>c,d</sup>, J. Raduà-Castaño <sup>e,f,g,h,i</sup>,  
L. Fortea-González <sup>e,g,j</sup>, T. Boget-Llucià <sup>e,j,k</sup>, M. Carreño-Martínez <sup>e,j,k</sup>,  
A. Donaire-Pedraza <sup>e,j,k</sup>, N. Bargalló-Alabart <sup>e,k</sup>, X. Setoain-Perego <sup>e,j,k,l</sup>,  
J. Rumià-Arboix <sup>j,k</sup>, A. Bulbena-Vilarrasa <sup>a,c</sup>, L. Pintor-Pérez <sup>e,j,m</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Forensic Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanya del Vallès, Spain

<sup>b</sup> Benito Menni Mental Health Care Complex, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> FIDMAG Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>h</sup> Centre for Psychiatric Research and Education, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>i</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

<sup>j</sup> Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>k</sup> Epilepsy Unit, Neurology Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>l</sup> Biomedical Imaging Group, Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain

<sup>m</sup> Consultation-Liaison Service, Department of Psychiatry, Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain

#### 1. Introduction

Epilepsy is one of the most common neurologic conditions in the world, affecting approximately 70 million people worldwide [1]. Despite antiepileptic treatment is effective in most cases of epilepsy, studies estimate that 30–40 % become resistant to treatment with antiepileptic drugs (AED) [2]. Drug-resistant epilepsy (DRE) is defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure-freedom [3]. DRE represents the greatest socioeconomic and psychosocial burdens as DRE and its accompanying comorbidities require an overwhelming amount of time, dedication and attention from healthcare providers [4].

Depressive and anxious symptoms and disorders are the most frequent psychiatric comorbidities in epilepsy [5], and they are expected to be more prevalent in DRE [6,7]. Epilepsy is also associated with neurocognitive deficits [8] and to a greater extent in DRE [7,9].

\* Corresponding author. Departament de Psiquiatria I Medicina Legal, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanya del Vallès, Spain, Edifici M, 08193, Bellaterra, Cerdanya del Vallès, Spain.

E-mail addresses: emonteagudo.hbmenni@hospitalarias.es (E. Monteagudo-Gimeno), rsanchezgonzalez@psmar.cat (R. Sánchez-González), quimradua@gmail.com (J. Raduà-Castaño), lydiafor94@gmail.com (L. Fortea-González), tboget@clinic.cat (T. Boget-Llucià), mcarreno@clinic.cat (M. Carreño-Martínez), jdonaire@clinic.cat (A. Donaire-Pedraza), bargallo@clinic.cat (N. Bargalló-Alabart), setoain@clinic.cat (X. Setoain-Perego), jrumia@clinic.cat (J. Rumià-Arboix), antoni.bulbena@uab.cat (A. Bulbena-Vilarrasa), lpintor@clinic.cat (L. Pintor-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20903>

Received 24 October 2022; Received in revised form 5 October 2023; Accepted 10 October 2023

Available online 14 October 2023

2405-8440/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Both comorbidities contribute to an impaired quality of life (QOL); some authors consider that they contribute even more than epileptic seizures themselves [10]. Among patients with DRE, the presence of psychiatric disorders (PD), especially depression and anxiety, have been proven to negatively affect QOL [10,11]. Cognitive impairment has also been significantly related to QOL in DRE, particularly disturbances in memory, attention and executive function [9,12]. Therefore, identification and assessment of comorbid psychiatric and neuropsychological impairment must be included in the clinical management of patients with DRE.

Regardless of the aforementioned and specifically in DRE, symptoms related to depression or anxiety and cognitive impairment are frequently investigated separately, with limited attention given to examining the relationship between these psychiatric and neuropsychological symptoms in this particular group of patients [13]. These symptoms often coexist and it is thought that they might rely on common pathophysiological mechanisms [14], and some studies in epilepsy (not DRE) have demonstrated a relationship between these psychiatric symptoms and impairment in memory, language, executive functions, visuo perceptual ability or psychomotor speed [15,16]. However, among patients with DRE, only few studies have aimed to relate these two comorbid conditions of epilepsy. As stated in a recent review, the influence of psychiatric symptoms on cognitive function among patients with DRE remains unknown and studies are lacking and heterogeneous [17].

The present study was aimed at assessing the relationship between severity of depressive and anxious symptoms and cognitive function and QOL in adults with DRE. We hypothesized that symptoms of depression and anxiety may be associated with worse cognitive performance and lower QOL in adults with DRE.

## 2. Materials and methods

Cross-sectional, retrospective study of subjects treated at an Epilepsy Unit at *Hospital Clínic de Barcelona* from January 2007 to December 2017.

### 2.1. Patients

Adult individuals diagnosed with Drug-Resistant Epilepsy who were admitted to the Epilepsy Unit at *Hospital Clínic de Barcelona* between January 2007 and December 2017 were enrolled in the study. They were undergoing evaluation for potential neurosurgical interventions as a treatment option. All participants met the criteria for DRE as defined by the International League Against Epilepsy (ILAE), which states that drug resistant epilepsy is characterized by the “failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used antiepileptic drug (AED) schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom” [18]. Additionally, individuals with any of the following conditions were excluded: non-Spanish speakers, being diagnosed with mental retardation, primary sensory or motor impairments that could affect test performance and those who had previously undergone neurosurgery.

The study received approval from the Human Research Ethics Committee of *Hospital Clínic de Barcelona*, and all patients provided written consent for participation.

### 2.2. Assessment

Patient's admission to the Epilepsy Unit lasted one week. During this time, they underwent assessments conducted by specialists in the fields of neurology, psychiatry and neuropsychology. These evaluations included video-encephalography monitoring as well as neuropsychological testing. Details concerning socio-demographic data (gender, age, education level and employment status) as well as epilepsy-related information (age of onset, seizure frequency, duration, focus, AEDs and neuroimaging results) were obtained from the patients' medical records.

#### 2.2.1. Psychiatric assessment

A psychiatrist conducted assessments for the presence of Axis-I disorders following the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) [19], which were categorized into the following disorder groups: mood, anxiety, psychotic and others.

To assess depressive and anxious symptoms, the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [20] was employed. It was created to assess anxious and depressive symptoms in non-psychiatric populations over the previous week, with the primary goal of facilitating the identification of emotional disorders [21]. It is considered an effective screening tool for individuals with epilepsy [22]. It is comprised of 14 multiple-choice items divided into two subscales: anxiety and depression. Items are rated using a 4-point Likert scale with scores ranging from 0 to 3. The final score extends from 0 to 21. In order to minimize the number of false-positive results, a cutoff point was used of 11 for each of the subscales, which indicates probable presence of a clinically relevant depressive or anxiety disorder [20].

Anxious and depressive symptoms were additionally evaluated using the Spanish version of the Symptom Checklist-90-R questionnaire (SCL-90R) [23]. It evaluates symptoms during the week prior to the evaluation, and consists of 90 items which are rated from 0 to 4 and categorized into nine symptom scales. In accordance with the aim of our study, we focused on two dimensions: depression and anxiety.

#### 2.2.2. Neuropsychological assessment

Neuropsychological evaluation was performed using the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition (WAIS III) [24] and the Wechsler Memory Scale (WMS III) [25]. The following subtests from WAIS III were used: vocabulary (V), similarities (S), block design (BD), digit symbol-coding (DSC) and digit span (DS). The following subtests form WMS III were used: immediate visual memory (IVM),

delayed visual memory (DVM), immediate logical memory (ILM), and delayed logical memory (DLM). Trail Making Test A and B (TMTA and TMTB), Rey auditory-verbal learning test (RAVLT) and Boston Naming Test (BNT) were also used. Test scores were transformed into normalized Z scores based on age, sex and education.

### 2.2.3. Quality of life assessment

The assessment of QOL was conducted using the Spanish version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31), a tool designed to evaluate patients' subjective perceptions of their QOL across several facets associated to epilepsy [26,27]. This inventory encompasses seven multiple item subscales that evaluate different aspects: overall quality of life (OQL), seizure worry (SW), emotional well-being (EWB), energy/fatigue (EF), cognition (COG), social functioning (SF), and medication effects (ME). Each includes an item that measures the level of subjective distress to that specific subscale. Scores range from 1 to 100, with lower scores indicating worse quality of life. An overall total score (QOLIET) is obtained by using a weighted average of scores from the multi-item subscales.

### 2.3. Data analysis

The sample was classified into groups based on the presence or absence of a clinically relevant symptom. Anxious and depressive symptoms were studied in separate analyses, according to the established cutoff point of 11 for both scales. A group comparison was performed between subjects with presence or absence of a clinically relevant specific symptom (anxious or depressive) for twelve cognitive variables (V, S, BD, DSC, DS, IVM, DVM, ILM, DLM, TMTA, TMTB, RAVLT, BNT) and eight QOLIE-31 variables (OQL, SW, EWB, EF, COG, SF, ME and QOLIET). The relationship between the scores on the anxiety and depression SCL-90R dimensions and all

**Table 1**  
Sociodemographic and neurological characteristics.

	Whole sample (N = 272)	CR depressive symptoms group (N = 33)	Not CR depressive symptoms group (N = 239)	Difference (p_value)	CR anxious symptoms group (N = 71)	Not CR anxious symptoms group (N = 201)	Difference (p_value)
<b>Sociodemographic</b>							
Age (mean, sd)	56.3 (12)	44.2 (12.8)	37.4 (11.7)	0.006	39.6 (12.6)	37.8 (11.8)	0.268
Gender (%)				0.03			0.022
Women	56.3	72.7	46		67.6	52.3	
Men	43.7	27.3	54		32.4	52.2	
Education (%) <sup>a</sup>				0.595			0.753
Primary	42.3	36.4	43.1		43.7	41.8	
Secondary	42.3	48.5	41.4		42.3	42.3	
Tertiary	15.1	15.2	15.1		14.1	15.4	
Occupation (%)				0.009			0.306
Inactive	38.2	51.5	36.4		40.8	37.3	
Housewife/student	16.9	27.3	15.5		21.1	15.4	
Active	44.9	21.2	48.1		38.2	47.3	
Marital status (%) <sup>b</sup>				0.017			0.230
Married	54	63.6	52.7		59.2	52.3	
Divorced/widowed	10.3	18.2	9.2		11.3	9.9	
Single	34.9	18.2	37.2		28.2	37.3	
<b>Neurological</b>							
Etiology (%) <sup>c</sup>				0.845			0.592
Idiopathic	63.6	54.5	64.9		59.2	65.2	
Secondary	29.4	27.3	29.7		31	28.9	
Type of seizures (%) <sup>d</sup>				0.993			0.716
Focal onset	68.7	66.7	69		73.2	67.2	
Generalized onset	25.7	24.2	25.9		21.1	27.4	
Locus (%) <sup>e</sup>		5	28	0.180	10	23	0.457
Temporal	48.2	24.2	16.7		47.9	48.3	
Extratemporal	22.1	24.2	21.8		25.4	20.9	
Unestablished	17.6	36.4	49.8		12.7	19.4	
Number of seizures per month (%) <sup>b</sup>				0.601			0.107
<1	5.1	6	5		5.6	5	
1-5	40.1	33.3	41		29.6	43.8	
>5	54	60.6	53.1		64.8	50.2	

CR: clinically relevant.

<sup>a</sup> Data missing for 1 participant.

<sup>b</sup> Data missing for 2 participants.

<sup>c</sup> Data missing for 19 participants.

<sup>d</sup> Data missing for 15 participants.

<sup>e</sup> Data missing for 33 participants.

cognitive variables were also analyzed. Analyses were carried out by standard regressions controlling for sex and age as covariates. Statistical significance was determined using Freedman Lane permutation algorithm [28], which is resilient to deviations from normality. To address multiple comparisons, we utilized the Bonferroni correction within each scale and comparison group. Statistically significant results were defined as corrected  $P$  values  $< 0.05$ . Statistical analyses were conducted using R-4.0.1 software.

### 3. Results

#### 3.1. Clinical and sociodemographic characteristics

A final number of 272 individuals fulfilled inclusion criteria, 153 being female (56.3 %). Mean age of the total sample was 38.21 years ( $SD = 12.037$ ) and average age of seizure onset was 17.44 years ( $SD = 13.748$ ). Sociodemographic and clinical characteristics are summarized in **Table 1**.

#### 3.2. Psychopathological profile

A total of 112 (41.2 %) patients had received at least one diagnosis according to SCID-IV: 61 subjects had been diagnosed with mood disorder, 53 subjects with anxiety disorder, 10 subjects with psychotic disorder and 7 were grouped in other disorders.

The mean HADS scores for the total sample was 12.66 ( $SD = 7.50$ ) for the total scale, 5.15 ( $SD = 4.09$ ) for the depression subscale and 7.51 ( $SD = 4.32$ ) for the anxiety subscale.

Using a cut-off point of 11 for both subscales, the study sample contained 33 (12.13%) subjects with clinically relevant depressive symptoms and 71 (26.10 %) subjects with clinically relevant anxious symptoms.

The mean score for the depression dimension of the SCL-90R was 1.44 ( $SD = 0.889$ ) and for the anxiety dimension 1.16 ( $SD = 0.792$ ).

#### 3.3. Neuropsychological profile

Mean results of the different battery of tests range from 40,40 (RAVLT) to 47,20 (S). **Table S1** in Supplementary material provides more information.

#### 3.4. Quality of life

Outcomes from the complete sample regarding the assessment of quality of life using QOLIE-31 are presented in **Table S2** in Supplementary material. The dimensions resulting in the lowest scores were SF (43,00), followed by SW (43,49). However, it is noticeable that all subscales showed low scores.

#### 3.5. Differences in cognition between individuals with clinically relevant psychiatric symptoms and individuals without psychiatric symptoms

No statistically significant differences were found in the cognitive variables between the group with anxious or depressive symptoms and the group without these symptoms. That said, using uncorrected  $P$  values we found lower scores in TMTB ( $p.\text{uncorr} = 0.026$ ) variable in the group with anxious symptoms.

Moreover, we did not observe a statistically significant association between the depression and anxiety dimensions of the SCL-90R and cognitive variables.

**Table 2**

Freedman multiple regression between QOLIE-31 variables and depressive or anxious symptoms assessed by HADS.

	QOLIE-31	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	$\beta$	SE $\beta$	95 % CI	P <sub>corrected</sub>
Depressive symptoms	swt	0.08	-0.77	0.15	-1.06, -0.48	<0.0001
	oqlt	0.16	-0.97	0.14	-1.24, -0.7	<0.0001
	ewt	0.28	-1.3	0.14	-1.57, -1.02	<0.0001
	eft	0.26	-1.06	0.12	-1.3, -0.82	<0.0001
	cogt	0.19	-1.19	0.15	-1.48, -0.9	<0.0001
	sft	0.1	-0.77	0.14	-1.04, -0.5	<0.0001
Anxious symptoms	qoliet	0.31	-1.4	0.13	-1.65, -1.15	<0.0001
	swt	0.12	-0.88	0.14	-1.15, -0.6	<0.0001
	oqlt	0.1	-0.71	0.14	-0.98, -0.44	<0.0001
	ewt	0.26	-1.17	0.13	-1.42, -0.92	<0.0001
	eft	0.15	-0.74	0.12	-0.98, -0.5	<0.0001
	cogt	0.13	-0.9	0.15	-1.19, -0.61	<0.0001
	met	0.06	-0.53	0.14	-0.8, -0.26	<0.001
	sft	0.05	-0.54	0.13	-0.81, -0.27	<0.01
	qoliet	0.23	-1.1	0.13	-1.35, -0.85	<0.0001

The association between cognitive variables and clinical diagnosis of mood or anxiety disorder according to SCID-IV was assessed separately. No significant association was found.

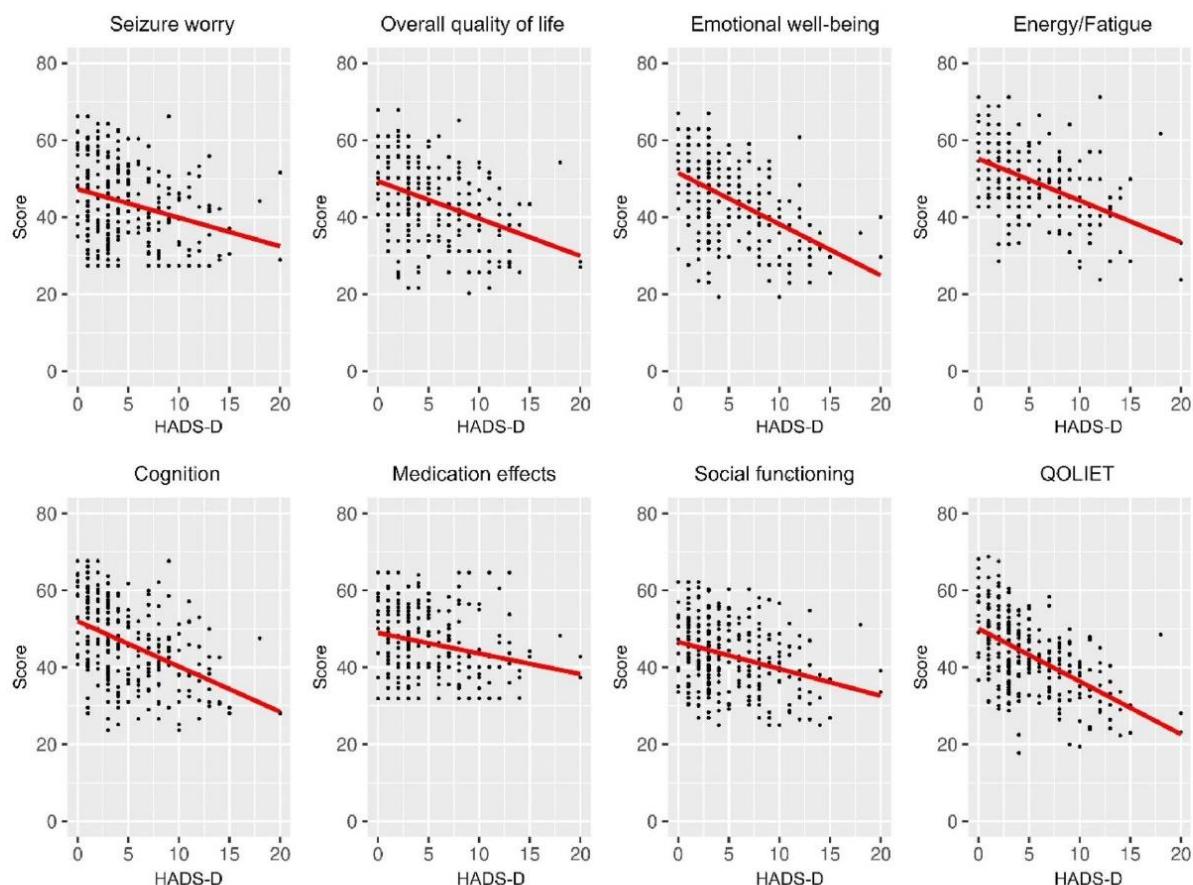
### 3.6. Differences in quality of life between individuals with clinically relevant psychiatric symptoms and individuals without psychiatric symptoms

When analysing the association between QOL and the presence of anxious or depressive symptoms, we observed lower scores in all QOLIE-31 items with the exception of ME (SW, OQL, EWB, EF, COG, ME, SF, QOLIET) were significantly lower in individuals with depressive symptoms. All QOLIE-31 items were found to be statistically lower in subjects with anxious symptoms (see Table 2 and Figs. 1 and 2 and Table S3 in Supplementary material).

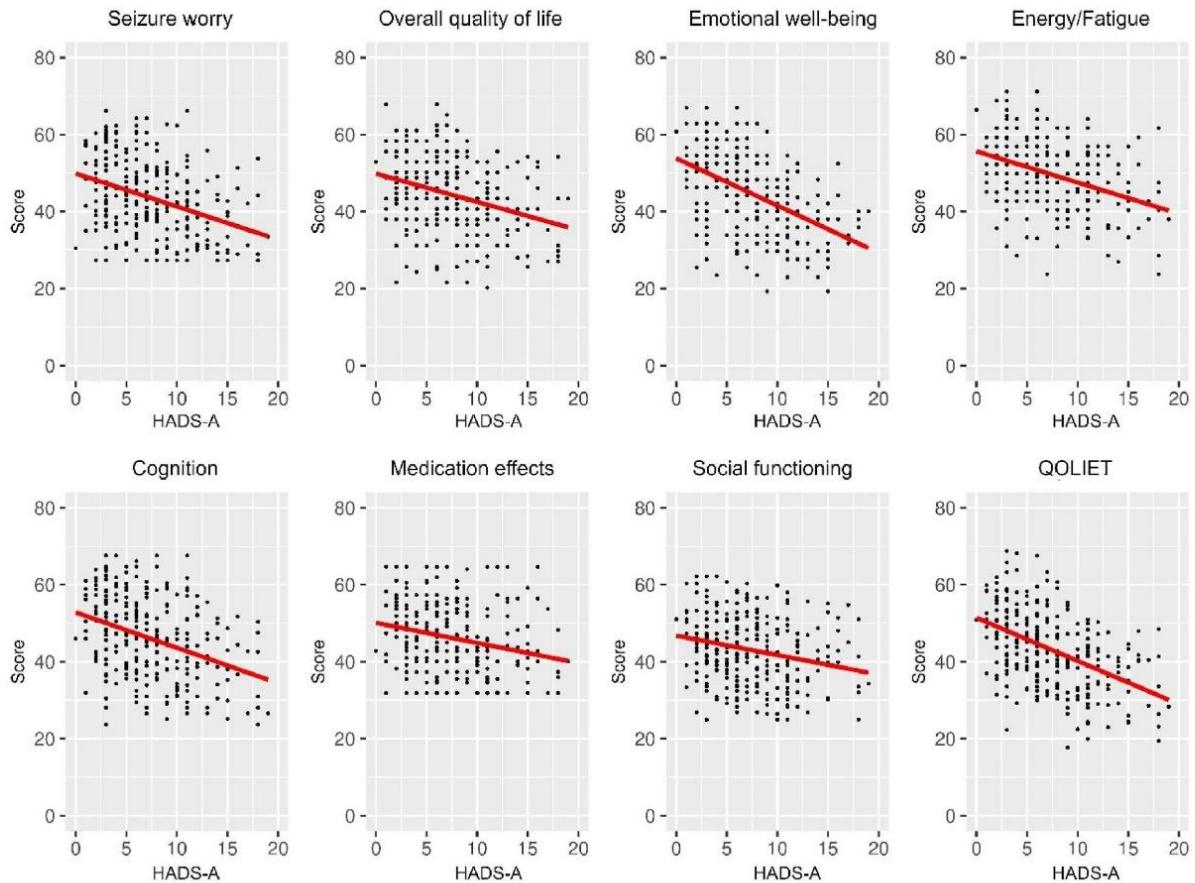
## 4. Discussion

To the best of our knowledge, the current study is the first to examine the relationship of severity of anxiety and depressive symptoms measured with HADS and SCL-90R and cognitive performance in DRE. Our results suggest that a relationship between anxious and depressive symptoms in DRE measured with HADS and cognition does not exist. These results are consistent with our outcome regarding the SCL-90R dimensions of anxiety and depression and cognition, where no association was found. QOL in DRE and its relationship with anxiety and depressive symptoms were also evaluated. Low scores were found for all items of QOLIE-31 indicating poor levels of QOL and an association between these scores and anxious and depressive symptoms measured with HADS.

Previous studies have demonstrated an association between depressive and anxious symptoms and DRE and how they contribute to impaired QOL [10,29]. Moreover, patients with DRE suffer from higher seizure frequency, having implications in cognitive function [30] which also negatively affects QOL [31]. However, scarce studies have assessed an association between these symptoms and cognition in the specific group of DRE and research has yielded mixed results. An article published by Rayner et al. [32] compared mood disturbance and autobiographical memory in patients with resistant Frontal Lobe Epilepsy with healthy controls. Their



**Fig. 1.** Association between quality of life measured by QOLIE-31 and presence of depressive symptoms assessed by HADS.



**Fig. 2.** Association between quality of life measured by QOLIE-31 and presence of anxious symptoms assessed by HADS.

conclusion was that mood disorder was not related to poor autobiographical memory in the subgroup with epilepsy. Furthermore, Tröster et al. [33] studied neuropsychological data from a prior trial [34]. Subjects were assessed at separate times, including before any intervention. No association was found between depression and memory at baseline. However, they mention that this result might be explained by lack of statistical power.

On the other hand, a small number of investigations have aimed to relate anxious or depressive symptoms with cognitive function. Dulay et al. [35] explored the relationship between the extent of depressive symptoms and performance on auditory memory and learning abilities in eighty-four patients diagnosed with DRE and found an impact of depression in memory tasks in subjects with left Temporal Lobe Epilepsy. Tang et al. [7] analyzed the neurocognitive function and psychological profiles of patients with responsive and resistant epilepsy. Despite both groups reported psychological disturbances, a higher number of subjects with DRE presented moderate to severe levels of depression and anxiety. Furthermore, the group with DRE performed worse in almost all the neurocognitive domains. They stated that an association between cognition and psychological measures existed and that this relationship was worthy of further consideration. Nevertheless, it must be mentioned that the instruments for evaluating anxiety and depressive symptoms were different from those used in our research.

Some compelling results were revealed by a recent investigation carried out by Cano et al. [36] in which they studied the association between cortisol levels, factors related to epilepsy, anxiety, depression and memory. Regarding anxiety and memory variables, they concluded that low memory performance is correlated with high trait anxiety. However, they used different scales for evaluating anxiety and depression: the Spanish version of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the Spanish version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Scale. The STAI scale comprises two distinct scales: the state scale (STAI-S), which assesses the current state of anxiety, and the trait anxiety scale (STAI-T), which assesses relatively stable aspects of anxiety. Cano et al. found an association between memory and high trait anxiety, but not with current state of anxiety. This could be in line with the results of our research, as we assessed anxiety but focusing on the symptoms in the last week, and not as a reliable or lasting state. Taking into account these results, it could be suggested that HADS and SCL-90R, despite being useful as a screening instrument for anxiety and depressive symptoms, might not be a convenient tool to detect potential cognitive comorbidities in DRE.

Another point worth noting is the high occurrence of PD in our sample, with 41.2 % of subjects having at least one diagnosis according to SCID-IV, particularly mood and anxiety disorders, in line with previous results [37]. PD are known to be present in

subjects with epilepsy and to a higher extent in DRE [38]. In fact, a bidirectional relationship has been described, as PD are also considered as risk factors for developing DRE [2,4,39].

Finally, our results showed an association between both anxious and depressive symptoms measured with HADS and lower scores in all QOLIE-31 outcomes (except for depressive symptoms and medication effects). This is consistent with preceding research that has demonstrated similar results [11,12] among subjects with DRE. A recently published investigation carried out by Johnstone et al. [40] proposed psychiatric symptoms as the strongest predictors of QOL in patients with DRE. We consider this finding is of crucial significance and should be taken into account in the assessment of patients with DRE, as there is a need for physicians to recognize and treat comorbid psychopathology in an attempt to ameliorate patients' QOL.

Some limitations of the study should be considered. It is subject to bias as an observational retrospective and monocentric study. Due to the pathology's clinical complexity, the study lacks a control group. Also, there is no post-surgery follow-up. Moreover, the sample was drawn from one epilepsy centre. Therefore, results might not be generalized to other patient groups. Despite the fact that HADS is considered an effective screening tool for individuals with epilepsy, as stated before, it assesses *anxiety and depressive symptoms over the prior week, and the use of other methods that assess these symptoms stable in time or as traits could be of interest*. Moreover, the possible effects of AED treatment and its duration were not considered. Finally, in spite of all patients being diagnosed with DRE, the group was heterogeneous in terms of type of epilepsy and epileptogenic zone.

In summary, when assessing patients with DRE, a comprehensive approach should be adopted, in accordance with the evolving notion that epilepsy implies more than seizures. Depressive or anxiety symptoms are often assessed, particularly as a part of preoperative evaluations in DRE, but rarely studied in relation to cognition. Comorbid depression or anxiety alongside cognitive impairment demands specific attention within both diagnostic and therapeutic evaluations, towards a more integrative perspective, especially since part of these impairments are modifiable factors and have a relevant impact in QOL. However, there remains an existing research gap regarding the relationship between anxious and depressive symptoms and cognitive performance in DRE. This complex relationship requires further attention to enhance our comprehension of this condition and to help to shed more light on the actual concept of epilepsy as a part of a spectrum.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Data availability statement

Data are not publicly available as it contains confidential information.

#### CRediT authorship contribution statement

**E. Monteagudo-Gimeno:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Project administration, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **R. Sánchez-González:** Supervision, Formal analysis, Conceptualization. **J. Raduà-Castaño:** Resources, Formal analysis. **L. Fortea-González:** Resources, Formal analysis. **T. Boget-Llucià:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **M. Carreño-Martínez:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **A. Donaire-Pedraza:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **N. Bargalló-Alabart:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **X. Setoain-Perego:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **J. Rumià-Arboix:** Investigation, Data curation, Conceptualization. **A. Bulbena-Vilarrasa:** Formal analysis, Data curation. **L. Pintor-Pérez:** Supervision, Formal analysis, Conceptualization.

#### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Appendix A. Supplementary data

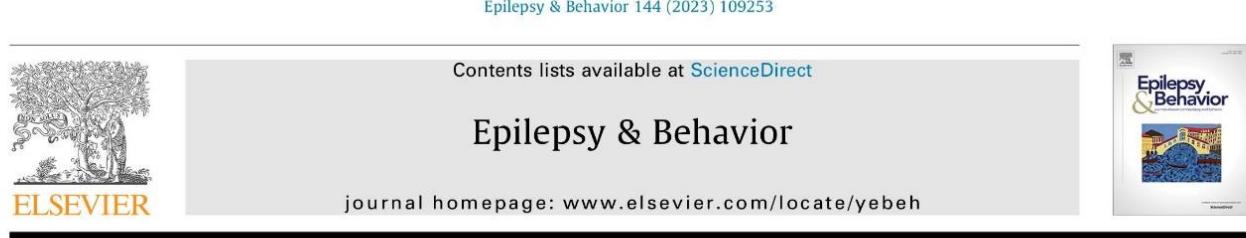
Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20903>.

#### References

- [1] R.D. Thijss, R. Surges, T.J. O'Brien, J.W. Sander, Epilepsy in adults, *Lancet* (London, England) 393 (2019) 689–701, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
- [2] L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims, M. Noack-Rink, V. Villanueva, The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis, *Epilepsia* 59 (2018) 2179–2193, <https://doi.org/10.1111/epi.14596>.
- [3] P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg, M.J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, et al., Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies, *Epilepsia* 51 (2009) 1069–1077, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- [4] K.D. Laxer, E. Trinka, L.J. Hirsch, F. Cendes, J. Langfitt, N. Delanty, et al., The consequences of refractory epilepsy and its treatment, *Epilepsy Behav.* 37 (2014) 59–70, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.031>.
- [5] J.F. Tellez-Zenteno, S.B. Patten, N. Jetté, J. Williams, S. Wiebe, Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis, *Epilepsia* 48 (2007) 2336–2344, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>.

- [6] L.B. Dehn, M. Pfäfflin, S. Brückner, M.T. Lutz, B.J. Steinhoff, T. Mayer, et al., Relationships of depression and anxiety symptoms with seizure frequency: results from a multicenter follow-up study, *Seizure* 53 (2017) 103–109, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.008>.
- [7] V. Tang, P. Kwan, W.S. Poon, Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong, *Epilepsy Behav.* 29 (2013) 337–343, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.027>.
- [8] T.O. Oyegbile, C. Dow, J. Jones, B. Bell, P. Rutecki, R. Sheth, et al., The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy, *Neurology* 62 (2004) 1736–1742, <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34>.
- [9] K. Chakravarthy, G. Shukla, S. Poornima, P. Agarwal, A. Gupta, A. Mohammed, et al., Effect of sleep quality on memory, executive function, and language performance in patients with refractory focal epilepsy and controlled epilepsy versus healthy controls – a prospective study, *Epilepsy Behav.* 92 (2019) 176–183, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.028>.
- [10] I. Kotwas, A. Mcgonigal, M. Bastien-Toniazzo, F. Bartolomei, J.A. Micoulaud-Franchi, Stress regulation in drug-resistant epilepsy, *Epilepsy Behav.* 71 (2017) 39–50, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.025>.
- [11] L. Ridsdale, G. Wojewodka, E. Robinson, S. Landau, A. Noble, S. Taylor, et al., Characteristics associated with quality of life among people with drug resistant epilepsy, *J. Neurol.* 264 (2017) 1174–1184, <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8512-1>.
- [12] I. Cano-López, K.G. Hampel, M. Garcés, V. Villanueva, E. González-Bono, Quality of life in drug-resistant epilepsy: relationships with negative affectivity, memory, somatic symptoms and social support, *J. Psychosom. Res.* 114 (2018) 31–37, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.001>.
- [13] N. Forthoffer, C. Kleitz, M. Bilger, H. Brissart, Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy, *Rev. Neurol. (Paris)* 176 (2020) 456–467, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.015>.
- [14] M.R. Keezer, S.M. Sisodiya, J.W. Sander, Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives, *Lancet Neurol.* 15 (2016) 106–115, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2).
- [15] R. Galioto, G. Tremont, A.S. Blum, W.C. LaFrance, C.L. Crook, J.D. Davis, Depressive symptoms contribute to executive deficits in temporal lobe epilepsy, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 29 (2017) 135–141, <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16040064>.
- [16] S. Paradiso, B.P. Hermann, D. Blumer, K. Davies, R.G. Robinson, Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70 (2001) 180–185, <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.180>.
- [17] E. Monteagudo Gimeno, R. Sánchez González, A. Rodríguez-Urrutia, F. Fonseca Casals, V. Pérez-Sola, A. Bulbena-Villarrasa, et al., Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: a systematic review, *Eur J Psychiatry* (2020) 109–119, <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.03.002>.
- [18] P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg, M.J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, et al., Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies, *Epilepsia* 51 (2009) 1069–1077, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- [19] M.B. First, R.L. Spitzer, M.W.J. Gibbon, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Clinician Version (SCID-IV), American Psychiatry Association Press, Inc (Spanish version, Masson SA, 1999, Washington DC and London, England, 1997).
- [20] M.J. Herrero, J. Blanch, J.M. Peri, J. De Pablo, L. Pintor, A. Bulbena, A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population, *Gen Hosp Psychiatry* 25 (2003) 277–283, [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00043-4).
- [21] A.S. Zigmund, R.P. Snaith, The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatr. Scand.* 67 (1983) 361–370, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
- [22] G.N. De Oliveira, J.M.K. Lessa, A.P. Gonçalves, E.J. Portela, J.W. Sander, A.L. Teixeira, Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI), *Epilepsy Behav.* 34 (2014) 50–54, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.003>.
- [23] J. González de Rivera, C. De las Cuevas, M. Rodríguez, F. Rodríguez, Cuestionario de 90 síntomas SCL-90-R de Derogatis. Adaptación española, TEA Ediciones, 2002.
- [24] D. Wechsler, WAIS-III: Administration and Scoring Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale, Third edit. Springer, Boston, MA, 1997, <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4>.
- [25] D. Wechsler, WMS-III Administration and Scoring Manual, The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1997.
- [26] J.A. Cramer, K. Perrine, O. Devinsky, L. Bryant-Comstock, K. Meador, B. Hermann, Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory, *Epilepsia* 39 (1998) 81–88, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>.
- [27] X. Torres, S. Arroyo, S. Araya, J. De Pablo, The Spanish version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE- 31): translation, validity, and reliability, *Epilepsia* 40 (1999) 1299–1304, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00861.x>.
- [28] A.M. Winkler, G.R. Ridgway, M.A. Webster, S.M. Smith, T.E. Nichols, Permutation inference for the general linear model, *Neuroimage* 92 (2014) 381, <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.01.060>.
- [29] F.G. Gilliam, J. Santos, V. Vahle, J. Carter, K. Brown, H. Hecimovic, Depression in Epilepsy: Ignoring Clinical Expression of Neuronal Network Dysfunction? *Epilepsia*, vol. 45, Blackwell Publishing Inc., 2004, pp. 28–33, <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.452005.x>.
- [30] A. Gavrilovic, G. Tončev, T. Boskovia Matic, K. Vesic, J. Ilic Zivojinovic, J. Gavrilovic, Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug resistant epilepsy patients, *Acta Neurol. Belg.* 119 (2019) 403–410, [https://doi.org/10.1007/s13760\\_019\\_01090\\_x](https://doi.org/10.1007/s13760_019_01090_x).
- [31] R.A. Sarkis, S. McGinnis, S.N. Rushia, S. Park, E.E. Ansari, K.C. Willment, Growing older with drug-resistant epilepsy: cognitive and psychosocial outcomes, *J. Neurol.* 265 (2018) 1059–1064, <https://doi.org/10.1007/s0415-018-8805-z>.
- [32] G. Rayner, G.D. Jackson, S.J. Wilson, Behavioral profiles in frontal lobe epilepsy: autobiographic memory versus mood impairment, *Epilepsia* 56 (2015) 225–233, <https://doi.org/10.1111/epi.12902>.
- [33] A.I. Tröster, K.J. Meador, C.P. Irwin, R.S. Fisher, SANTE Study Group, Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy, *Seizure* 45 (2017) 133–141, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.014>.
- [34] R. Fisher, V. Salanova, T. Witt, R. Worth, T. Henry, R. Gross, et al., Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy, *Epilepsia* 51 (2010) 899–908, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>.
- [35] M.F. Dulay, B.K. Scheftt, J.D. Fargo, M.D. Privitera, H.S. Yeh, Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.* 5 (2004) 522–531, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.007>.
- [36] I. Cano-López, V. Hidalgo, K.G. Hampel, M. Garcés, A. Salvador, E. González-Bono, et al., Cortisol and trait anxiety as relevant factors involved in memory performance in people with drug-resistant epilepsy, *Epilepsy Behav.* 92 (2019) 125–134, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.022>.
- [37] W.C. LaFrance, A.M. Kanner, B. Hermann, Chapter 20 psychiatric comorbidities in epilepsy, *Int. Rev. Neurobiol.* 83 (2008) 347–383, [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00020-2).
- [38] L. Dalic, M.J. Cook, Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions, *Neuropsychiatr Dis Treat* 12 (2016) 2605–2616, <https://doi.org/10.2147/NDT.S84852>.
- [39] R.E. Tenerelli, M.S. Cepeda, D.M. Kern, G.P. Novak, Individuals who develop drug resistant epilepsy within a year after initial diagnosis have higher burden of mental and physical diseases one-year prior to epilepsy diagnosis as compared to those whose seizures were controlled during the same interval, *Epilepsy Behav.* 123 (2021), <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2021.108243>.
- [40] B. Johnstone, C.B. Malpas, D. Velakoulis, P. Kwan, T.J. O'Brien, Psychiatric symptoms are the strongest predictors of quality of life in patients with drug-resistant epilepsy or psychogenic nonepileptic seizures, *Epilepsy Behav.* 117 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107861>.

## Anexo 4: Publicación en *Epilepsy & Behavior*



### Clinical relevance of interictal dysphoric disorder and its impact on quality of life in drug-resistant epilepsy



E. Monteagudo-Gimeno<sup>a,b,\*</sup>, R. Sánchez-González<sup>c,d</sup>, J. Raduà-Castaño<sup>e,f,g,h,i</sup>, L. Fortea-González<sup>e,g,j</sup>, T. Boget-Llucià<sup>e,j,k</sup>, M. Carreño-Martínez<sup>e,j,k</sup>, A. Donaire-Pedraza<sup>e,j,k</sup>, N. Bargalló-Alabart<sup>e,k</sup>, X. Setoain-Perego<sup>e,j,k,l</sup>, J. Rumià-Arboix<sup>j,k</sup>, A. Bulbena-Vilarrasa<sup>a,c</sup>, L. Pintor-Pérez<sup>e,j,m</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Forensic Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanya del Vallès, Spain

<sup>b</sup> Benito Menni Mental HealthCare Complex, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> FIDMAG Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>h</sup> Centre for Psychiatric Research and Education, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>i</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

<sup>j</sup> Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>k</sup> Epilepsy Unit, Neurology Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>l</sup> Biomedical Imaging Group, Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain

<sup>m</sup> Consultation-Liaison Service, Department of Psychiatry, Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 3 March 2023

Revised 28 April 2023

Accepted 28 April 2023

Available online xxxx

##### Keywords:

Drug-Resistant Epilepsy

Psychopathology

Interictal Dysphoric Disorder

#### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to assess the prevalence of Interictal Dysphoric Disorder (IDD) in drug-resistant epilepsy (DRE) and to describe its clinical and psychopathological profile, including personality, as well as its impact on quality of life (QOL).

**Method:** A retrospective cross-sectional study from an Epilepsy Unit from January 2007 to December 2017. All patients were diagnosed with DRE. Patients underwent a battery of tests (HADS, SCL-90R, PDQ-4+, QOLIE-31) and a psychiatrist assessed the presence of Axis-I disorders and IDD. Statistical procedures were carried out using R-4.0.1 software.

**Results:** A total of 282 patients were included. A statistically significant association was found between IDD and mood and anxiety disorders ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$  respectively), and between IDD and higher scores in all HADS and SCL-90-R items compared to subjects without IDD ( $p < 0.001$ ). A statistically significant association was also found between IDD and obsessive-compulsive, borderline and depressive personality disorder ( $p < 0.05$ ). Scores in all QOLIE-31 items except for 'medication effects' were significantly lower in subjects with IDD compared with subjects without IDD ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** In DRE, IDD subjects show differences in the psychopathological profile and QOL scores compared to subjects without a diagnosis of IDD. An early diagnosis of IDD could facilitate prompt interventions which might positively impact QOL.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abbreviations:** DRE, Drug-resistant epilepsy; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IDD, Interictal Dysphoric Disorder; ILAE, International League Against Epilepsy; PD, Psychiatric disorder; PDQ-4+, Personality Diagnostic Questionnaire-4+; QOL, Quality of life; QOLIE-31, Quality of Life in Epilepsy Inventory-31; QOLIET, QOLIE-31 overall score; SCID-IV, Structured Clinical Interview for DSM-IV; SCL-90R, Symptom Checklist-90-R questionnaire.

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry and Legal Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici M 08193 Bellaterra, Cerdanya del Vallès, Spain.

E-mail addresses: emonteagudo.hbmenni@hospitalarias.es (E. Monteagudo-Gimeno), rsanchezgonzalez@psmar.cat (R. Sánchez-González), radua@recreca.clinic.cat (J. Raduà-Castaño), lfortea@recreca.clinic.cat (L. Fortea-González), tboget@clinic.cat (T. Boget-Llucià), mcarreno@clinic.cat (M. Carreño-Martínez), jdonaire@clinic.cat (A. Donaire-Pedraza), bargallo@clinic.cat (N. Bargalló-Alabart), setoain@clinic.cat (X. Setoain-Perego), jrumbia@clinic.cat (J. Rumià-Arboix), antoni.bulbena@ub.cat (A. Bulbena-Vilarrasa), lpintor@clinic.cat (L. Pintor-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109253>

1525-5050/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Epilepsy is a major health problem as studies point to an estimated prevalence rate of 6.38 per 1,000 persons [1]. Drug-resistant epilepsy (DRE) accounts for around 30% of patients with epilepsy [2,3] and implies most of the burden of epilepsy in the population as a result of psychological dysfunction, social stigmatization, cognitive deficits, reduced quality of life, increased risk of mortality and presence of comorbid illnesses [4,5].

Among comorbidities, special focus must be placed on Interictal Dysphoric Disorder (IDD), the concept of which primarily derives from Kraepelin and Bleuler's observations of patients with untreated epilepsy [6,7]. The term IDD was latterly coined by Blumer and described as a pleomorphic affective disorder that appears in epilepsy and is characterized by labile depressive symptoms (depressive mood, anergia, pain, insomnia), labile affective symptoms (fear, anxiety), and the specific symptoms euphoria and paroxysmal irritability [8]. These symptoms occur intermittently, without external triggers, and have a duration that may last from a few hours up to two days, with a rapid beginning and end. The pharmacological treatment for IDD includes antiepileptic drugs, antidepressants, and, sometimes, low doses of neuroleptics.

Despite the high variability in epidemiological data, the actual prevalence of IDD is expected to be high and it is thought to be present to a higher extent in DRE [9] – some authors even consider it the key psychiatric syndrome associated with epilepsy [10].

There is a small body of evidence that describes an existing relationship between IDD, clinical aspects, and quality of life (QOL) in patients with epilepsy [11–13], suggesting that IDD is associated with the presence of psychiatric disorders, depressive episodes, and lower QOL. Moreover, no studies have attempted to define or quantify psychiatric symptoms in DRE, such as depression, anxiety, or personality traits, amongst others, and there are no investigations on QOL in this specific group of patients with DRE and IDD. Also, psychiatric symptoms in epilepsy are often difficult to classify into any of the standardized diagnostic systems, as they might not meet full diagnostic criteria. This can lead to underdiagnosis and undertreatment, and thus lower quality of life, as psychiatric symptoms have been proven to be the strongest predictors of QOL in DRE [14].

The current study aimed to assess the occurrence of IDD in DRE and to describe its clinical and psychopathological profile, including personality, as well as its impact on QOL in DRE.

## 2. Material and methods

We carried out a retrospective cross-sectional study of patients with DRE from an Epilepsy Unit at *University Hospital Clínic de Barcelona* from January 2007 to December 2017.

### 2.1. Patients

Adult subjects with DRE that had been admitted to an Epilepsy Unit between January 2007 and December 2017 were enrolled in the study. All patients were considered to have DRE according to the definition of the International League Against Epilepsy (ILAE), which defines DRE as "failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom" [15]. Patients were excluded according to the following criteria: diagnosis of mental retardation, primary sensory or motor impairment altering test performance, non-Spanish speakers, and those who had undergone prior intracranial surgery.

The study was approved by the Human Research Ethics Committee of *University Hospital Clínic de Barcelona*. All patients were recruited upon written consent.

### 2.2. Assessment

During the subjects' admission to the Epilepsy Unit, they were evaluated by neurologists, psychiatrists, and neuropsychologists. They all underwent video-encephalography monitoring and comprehensive neuropsychological testing. Sociodemographic information (age, gender, education level, employment) and epilepsy characteristics (frequency of seizures, age of onset, frequency, duration, focus, AEDs, neuroimaging) were extracted from clinical records.

#### 2.2.1. Psychiatric assessment

Axis-I disorders were assessed by a psychiatrist following the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) [16]. Disorders were grouped into four clusters: mood disorders, anxiety disorders, psychotic disorders, and other disorders.

Anxiety and depressive symptoms were assessed using the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [17]. This scale was designed to measure anxiety and depressive symptoms in non-psychiatric populations during the week prior to the evaluation, to facilitate the detection and management of mood and anxiety disorders [18] and has been established as an efficient screening instrument in people with epilepsy [19]. It consists of 14 multiple-choice items divided into anxiety and depression subscales. The items are scored from 0 to 3 and the final score ranges from 0 to 21.

Psychological distress was ascertained by the Spanish version of the Symptom Checklist-90-R questionnaire (SCL-90R) [20]. This scale assesses symptoms over the previous week, and it is comprised of 90 items, rated 0 to 4, divided into nine primary symptom scales including somatization, obsessive-compulsiveness, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, and psychotism. It provides three indexes: the Global Severity Index, which measures overall mental distress, the Positive Symptom Total Score, which considers the total number of symptoms independent of their severity, and the Positive Symptom Distress Index, which indicates the measure of the intensity of symptoms perceived by patients. Higher scores indicate higher psychological distress.

Personality was assessed using the Spanish version of the Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+) [21,22]. It is a self-report questionnaire developed for the evaluation of personality disorders based on DSM-IV criteria. It is made up of a total of 99 items distributed throughout 12 subscales where items are answered using a yes/no format. It assesses ten specific personality disorders (Paranoid, Schizoid, Schizotypal, Antisocial, Borderline, Histrionic, Narcissistic, Avoidant, Dependent, and Obsessive-Compulsive) along with two personality disorders proposed in the DSM-IV Appendix B (Negativistic (Passive-Aggressive) and Depressive). It has demonstrated satisfactory psychometric reliability [23–25].

The presence of an Interictal Dysphoric Disorder was evaluated according to the diagnostic criteria established by Blumer [10] following the questions incorporated into the Seizure Questionnaire. These require at least three of eight main symptoms -depressive mood, anergia, pain, insomnia, fear, anxiety, euphoria, or paroxysmal irritability- of moderate or serious severity, leading to moderate or severe limitation. The symptoms must have been present in the previous 12 months.

### 2.2.2. Quality of life assessment

Quality of life was evaluated using the Spanish version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31), which evaluates patients' subjective feelings towards their quality of life in various aspects related to epilepsy [26,27]. It consists of seven multi-item subscales that assess the Overall Quality of Life (QOL), energy/fatigue (EF), emotional well-being (EWB), social functioning (SF), cognition (COG), medication effects (ME) and seizure worry (SW). Each subscale has an item measuring the level of subjective distress of that particular subscale. The overall score ranges from 1 to 100. Higher scores indicate higher quality of life. An overall score (QOLIET) results from a weighted average of the multi-item scale scores.

### 2.3. Data analysis

We compared whether patients with IDD differed from patients without IDD in the following variables: the presence of a psychiatric disorder (PD) diagnosis according to SCID-IV, three HAD variables, sixteen PDQ variables, thirteen SCL-90R variables, and eight QOLIE-31 variables. To conduct these comparisons, we used chi-squared tests for categorical variables (e.g., PD diagnosis) and t-tests for numeric variables (e.g., HADA score). To correct for multiple comparisons, we applied Bonferroni correction within each scale. Corrected *P* values < 0.05 were regarded as statistically significant. All statistical procedures were carried out using R-4.0.1 software.

## 3. Results

### 3.1. Sociodemographic and clinical characteristics

A total number of 282 patients met the inclusion criteria. From the total sample, 98 patients had a diagnosis of IDD (34.8%), while 184 (65.2%) did not. Sociodemographic and clinical characteristics, along with differences between groups are summarized in Table 1. The only statistically significant difference found among both groups is marital status.

### 3.2. Psychopathological profile

#### 3.2.1. SCID-IV

As previously stated, 98 patients had a diagnosis of IDD (34.8%), 70 (71.4%) of which were diagnosed with a psychiatric disorder (PD) according to SCID-IV, in contrast to 44 (23.9%) subjects in the group without IDD being diagnosed with a PD (*p*-value < 0.01), suggesting a higher prevalence of any psychiatric comorbidity in IDD patients with an odds ratio (OR) of 7.88. Patients with IDD were also more likely to have a diagnosis of mood or anxiety disorder. See results in Table 2.

#### 3.2.2. HADS

In the analysis of the association between depressive and anxious symptoms and IDD, statistically significant differences were found in all HADS items. Scores in all HADS items were higher in subjects with IDD compared with subjects without IDD. See results in Table 3.

#### 3.2.3. SCL-90-R

In the analysis of the association between different psychiatric symptoms and the presence of IDD diagnosis, scores in all the items of SCL-90-R were statistically significantly higher in subjects with IDD compared with subjects without IDD. See results in Table 3.

#### 3.2.4. PDQ

In the analysis of the association between different personality traits and the presence of IDD diagnosis, scores in the overall cluster C group, and the subgroups obsessive-compulsive, borderline and depressive personality disorder were statistically significantly higher in IDD patients compared with non-IDD patients. See results in Table 3.

### 3.3. Quality of life

In the analysis of the association between QOL and IDD, scores in all items of QOLIE-31 except for "medication effects" were statistically significantly lower in subjects with IDD compared with subjects without IDD. Results from the total sample of the evaluation of the quality of life using QOLIE-31 are shown in Table 4.

## 4. Discussion

The main finding of our study is that DRE subjects with IDD show differences in the clinical and psychopathological profiles compared to subjects without a diagnosis of IDD, and these differences have a relevant impact on QOL, showing lower QOL scores in IDD in comparison with subjects without IDD.

Firstly, from the scarce previous studies that have estimated the prevalence of IDD in epilepsy (without distinction between DRE and not DRE), most results have ranged from 17% to 21.3% [9,12,13,28]. The fact that we have observed a higher occurrence might be explained by the consideration that our sample was composed only of subjects with DRE. De Araujo *et al.* [9] estimated a prevalence of 18.4% in a sample of DRE. However, it must be noted that they did not perform a diagnosis of IDD if participants met diagnostic criteria for an Axis I disorder according to DSM, which we believe may have contributed to the discrepancy among prevalences. In our sample, one-third of patients with DRE had a diagnosis of IDD, which we consider to be high. Given our results, the presence of IDD should always be considered by physicians when attending patients with DRE, in an attempt to reduce its misdiagnose and possible undertreatment.

Furthermore, it has been suggested that psychiatric symptomatology in epilepsy does not find a place in the current standardized classificatory systems [29]. However, we aimed to evaluate the association between IDD and PD, in order to characterize the disorders that are most frequently associated with IDD in DRE. Previous studies in epilepsy have found high comorbidity of IDD with other psychiatric disorders, especially mood and anxiety disorders [12,28,30], while some have even encouraged future research to validate whether IDD is nosologically independent of other psychiatric conditions. Nonetheless, no investigations are assessing the presence of IDD and other PD in DRE. We report an association between IDD and resistant epilepsy and PD, as more than two-thirds of subjects with IDD from our sample (71.4%) had at least one psychiatric diagnosis, indicating that patients with DRE and IDD are at a higher risk of suffering from comorbid PDs, in particular anxiety or mood disorders. Previous studies have stated that psychiatric comorbidities are underrecognized and go untreated in patients with epilepsy [31]. Given the high comorbidity found in our study, one of the key points when assessing these patients should be recognizing comorbid psychopathology.

Whether existing psychiatric classificatory systems are adequate or not in epilepsy, a greater understanding of the psychopathology in these subjects through psychometric scales could also contribute to improving clinical practice in this specific subgroup of patients. We assessed anxiety and depressive symptoms using HADS and found statistically significant differences between patients with IDD and without IDD, where the group with

**Table 1**  
Sociodemographic and neurological characteristics.

	Whole sample group (N = 282)			IDD group (N = 98)			No IDD group (N = 184)			Difference (p-value)
	%	Mean	sd	%	Mean	sd	%	Mean	sd	
<b>Sociodemographic</b>										
<b>Age</b>		38.15	11.93		39.17	12.26		37.6	11.75	0.3
<b>Gender</b>										0.5322
Women	55.7			59.2			53.8			
Men	44.3			40.8			46.2			
<b>Education</b>							-1			0.753
Primary	42.2			43.9			41.3			
Secondary	42.5			38.8			44			
Tertiary	14.9			16.3			14.3			
No data	0.7			0.5			1			
<b>Occupation</b>										0.3838
Inactive	37.6			41.8			35.3			
Housewife/student	16.7			18.4			15.8			
Active	45.4			38.8			48.9			
No data	0.3			1			0			
<b>Marital status</b>										
Married	53.5			62.2			48.9			0.0239**
Divorced/widowed	10.3			13.3			8.7			
Single	35.1			23.5			41.3			
No data	1			1			1			
<b>Neurological</b>										
<b>Etiology</b>										0.4959
Idiopathic	63.8			66.3			59.2			
Secondary	36.2			33.7			40.8			
<b>Type of seizures</b>										0.587
Focal onset	69.5			73.5			67.4			
Generalized onset	24.8			22.4			26.1			
No data	5.7			4.1			6.5			
<b>Locus</b>										0.3836
Temporal	48.2			50			47.3			
Extratemporal	22			16.3			25			
Unestablished	18.1			19.4			17.4			
No data	11.7			14.3			10.3			
<b>Hemisphere</b>										0.2285
Right	37.9			40.8			36.4			
Left	37.3			29.6			41.3			
Bilateral	7.4			6.1			8.1			
Unknown	4.3			7.1			2.7			
No data	13.1			16.3			11.4			
<b>Number of seizures per month</b>										0.7543
<1	5			6.1			4.3			
1–5	40.4			37.8			41.8			
>5	53.5			55.1			52.7			

\*\*Statistically significant difference in marital status between patients with and without IDD.

**Table 2**  
Association of SCID-IV and IDD diagnoses.

SCID diagnoses	Whole sample (N = 282)	IDD (N = 98)	No IDD (N = 184)	Difference	Odds Ratio	95% Confidence Interval
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value		
Mood Disorder	64 (22.7)	46 (46.9)	18 (9.8)	<0.001	8.40	4.34–16.88
Anxiety Disorder	54 (19.1)	28 (28.6)	26 (14.1)	0.017	2.48	1.30–4.76
Psychosis Disorder	10 (3.5)	6 (6.1)	4 (2.2)	0.285	2.97	0.68–14.58
Other disorders	4 (1.4)	3 (3.1)	1 (0.5)	0.411	5.83	0.46–309.31
Any Disorder	114 (40.4)	70 (71.4)	44 (23.9)	<0.001	7.88	4.42–14.41

Estimates in boldface are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

IDD showed higher scores in the anxiety and depression subscales, as well as in the total scale. Previous literature has shown that DRE is significantly associated with anxious and depressive symptoms, which are in turn associated with impaired QOL [32], but no studies have addressed these symptoms in IDD with resistant epilepsy.

Continuing with this approach, psychological distress was evaluated with SCL-90-R, which has not been used in precedent literature in the assessment of patients with DRE and IDD. We found

that subjects with IDD scored significantly higher in all subscales compared to those without a diagnosis of IDD. As mentioned in the introduction, IDD is characterized by eight main symptoms: depressive mood, anergia, pain, insomnia, fear, anxiety, euphoria, and paroxysmal irritability [8]. However, our results show significant differences in symptoms addressed in SCL-90-R that are not included in the main assessment established for IDD, such as obsessive-compulsiveness, interpersonal sensitivity, paranoid

**Table 3**  
Psychopathological characteristics.

	Whole sample (N = 282)		IDD (N = 98)		No IDD (N = 184)		Difference p-value
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std	
<b>HADS</b>							
Anxiety	7.5	4.27	10.04	4.18	6.15	3.66	<0.001
Depression	5.12	4.07	7.5	4.49	3.87	3.19	<0.001
Total score	12.62	7.42	17.57	7.58	10.01	5.86	<0.001
<b>SCL-90-R</b>							
Anxiety	1.16	0.79	1.59	0.82	0.93	0.67	<0.001
Depression	1.45	0.89	1.96	0.90	1.17	0.76	<0.001
Hostility	0.95	0.76	1.25	0.90	0.79	0.62	<0.001
Interpersonal sensitivity	1.20	0.77	1.52	0.82	1.03	0.68	<0.001
Obsessive-compulsiveness	1.76	0.89	2.18	0.91	1.53	0.79	<0.001
Paranoid ideation	1.12	0.83	1.45	0.97	0.94	0.69	<0.001
Phobic anxiety	0.90	0.91	1.29	1.02	0.69	0.77	<0.001
Psychoticism	0.77	0.63	1.04	0.68	0.63	0.55	<0.001
Somatization	1.23	0.84	1.62	0.94	1.02	0.70	<0.001
Additional items	1.24	0.80	1.60	0.84	1.04	0.71	<0.001
Global severity index	1.21	0.68	1.59	0.74	1.00	0.55	<0.001
Positive symptom distress index	2.02	0.54	2.26	0.56	1.89	0.49	<0.001
Total score	50.74	19.80	60.47	17.73	45.47	18.88	<0.001
<b>PDQ</b>							
Paranoid	38.39	25.93	42.68	28.62	36.07	24.14	1
Schizoid	30.42	21.33	30.62	21.70	30.32	21.21	1
Schizotypal	30.68	21.27	33.40	24.29	29.20	19.37	1
Antisocial	13.69	16.17	16.22	19.47	12.32	13.94	1
Borderline	32.30	21.94	39.46	23.03	28.42	20.38	<0.001
Histrionic	29.40	17.74	32.79	18.99	27.56	16.81	0.693
Narcissistic	23.92	18.63	22.62	18.03	24.63	18.98	1
Avoidant	39.62	25.76	43.42	25.77	37.56	25.61	1
Dependent	26.07	24.15	31.82	24.22	22.96	23.62	0.152
Obsessive-compulsive	44.42	21.70	50.42	22.32	41.17	20.72	0.047
Depressive	50.19	28.04	61.14	26.79	44.26	26.97	<0.001
Negativistic	34.45	21.58	36.58	22.11	33.30	21.27	1
Cluster A	33.73	18.37	36.38	20.75	32.3	16.85	1
Cluster B	25.12	14.02	27.96	15.54	23.58	12.92	0.565
Cluster C	36.42	18.12	41.71	18.01	33.56	17.58	0.023
Total	32.51	14.98	36.41	15.84	30.4	14.1	0.091

Std: standard deviation.

**Table 4**  
Quality of life characteristics.

	Whole sample (N = 282)		IDD (N = 98)		No IDD (N = 184)		Difference p-value
	Mean	Std.	Mean	Std.	Mean	Std.	
<b>QOLIE-31</b>							
Cognition	45.91	10.75	41.20	10.01	48.35	10.33	<0.001
Energy/Fatigue	49.61	9.10	45.48	8.60	51.76	8.62	<0.001
Emotional well-being	44.80	10.29	39.99	9.13	47.30	9.99	<0.001
Medication effects	46.22	9.45	44.23	9.67	47.27	9.18	0.112
Overall quality of life	44.37	9.82	41.16	9.55	46.04	9.56	<0.001
Social functioning	43.11	9.33	39.85	8.62	44.81	9.26	<0.001
Seizure worry	43.63	10.08	39.90	8.97	45.57	10.10	<0.001
Total score	43.13	10.06	37.64	9.08	46.03	9.34	<0.001

Std: standard deviation.

ideation, and psychoticism. To our knowledge, no previous research has investigated these symptoms in IDD. These results possibly support the pleomorphic nature of IDD, which along with the intermittent duration of its symptoms might favor its frequent failure to meet criteria for standardized diagnostic systems. We believe that this broad range of symptoms has an impact on QOL and could be considered a predictor of lower QOL [14]. Therefore, the identification and management of not only anxious and depressive symptoms, but a wider range of psychiatric symptoms, should become a crucial issue when attending to these patients.

Moreover, research on how epilepsy can affect neural circuits mediating personality has shown that seizures may lead to the development of maladaptive personality traits [33,34]. The presence of abnormal personality profiles in patients with epilepsy is high, being more severe in DRE [35]. An interictal personality has been described [36], formerly known as Gastaut-Geschwind Syndrome and frequently found in temporal lobe epilepsy, but there is limited investigation on further personality traits on IDD. Suda *et al* [12] found no association between IDD and antisocial personality disorder assessed with the Mini-International Neuropsychi-

atric Interview [37] but did not assess other personality disorders and the sample was not DRE specific. We evaluated all personality disorders using PDQ-4+ and found an association between IDD and Borderline Personality Disorder, Obsessive-Compulsive Personality Disorder, and Depressive Personality Disorder. As personality disorders could influence the ability to treat underlying epilepsy [34], identifying different personality profiles should be of concern, paying specific attention to Borderline, Obsessive-Compulsive, and Depressive personality disorders when treating patients with IDD in DRE, according to our results. Also, personality has been found to play an important role in adjusting to epilepsy, so its assessment is also relevant in the recognition of patients at risk of poorer QOL [38].

Although an extensive literature has examined the impact of epilepsy in QOL, there are relatively few studies investigating the impact of IDD on QOL, none of them being performed on patients with DRE. On one hand, investigations have aimed to relate DRE to impaired QOL [39], highlighting psychiatric symptoms as predominant determinants of QOL [32,40,41]. On the other hand and as aforementioned, patients with IDD have significantly lower QOL [12,13]. Our findings suggest the presence of a strong negative impact of IDD in resistant epilepsy on QOL, in comparison to DRE without IDD. We found differences among all the subscales examined by QOLIE-31 except for "medication effects". Among these subscales, we find energy/fatigue emotional well-being, cognition, seizure worry, and social functioning, all of which might be accompanied by distress at a psychopathological level. Thus, addressing not only psychiatric comorbidity but specifically IDD is likely to become a beneficial intervention in this group of patients, raising the possibility of novel therapeutic approaches aiming to improve impaired QOL in these subjects.

This study has limitations. Firstly, it is an observational study and lacks a control group. Results should not be generalized as it is a monocentric study. Moreover, the type and duration of AED treatment were not controlled. AEDs have psychotropic effects that might result in psychopathological manifestations, being difficult to differentiate from symptoms secondary to epilepsy itself. Despite using the Seizure Questionnaire to assess IDD, the Interictal Dysphoric Disorder Inventory [42] could have brought greater consistency to the objective assessment of IDD. Finally, subjects diagnosed with different types of epilepsy were included in the study which may lead to certain heterogeneity. However, we controlled for types of epilepsy (idiopathic/secondary), types of seizures, hemispheres, and locus.

## 5. Conclusions

We believe our findings have relevant implications for clinical practice as well as research. Our results indicate that the prevalence of IDD in DRE is particularly high and that psychiatric symptoms are determinant in this subgroup of patients when compared to patients without IDD. These results may guide clinicians to a better understanding of the psychiatric comorbidity in DRE, particularly in those patients presenting with IDD, as it must be noticed that despite depressive and anxious symptoms are the most frequently evaluated in IDD, a broader range of psychiatric symptoms (including personality) should be considered, which all contribute to an impaired QOL. Furthermore, many symptoms of IDD might be easily managed with antidepressants and sometimes neuroleptics.

Therefore, and especially in case of inability to achieve seizure freedom, we encourage clinicians to include interventions focused on assessing the presence of IDD as well as addressing accompanying psychiatric symptoms as they are likely to improve QOL.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## References

- [1] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies (*Neurology* (2017) 88 (296-303) DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509). *Neurology* 2017;89(6):642.
- [2] Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
- [3] Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59(12):2179-93.
- [4] Monteagudo-Gimeno E, Sánchez-González R, Rodríguez-Urrutia A, Fonseca-Casals F, Pérez-Sola V, Bulbena-Vilarrasa A, et al. Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review. *Eur J Psychiatr* 2020;109-19.
- [5] Laxer KD, Trinka E, Hirsch IJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav* 2014;37:59-70.
- [6] Kraepelin E, Diefendorf A. *Clinical psychiatry* (1907). Delmar: N.Y. Sch. Facsimiles Repr; 1981.
- [7] Bleuler E. *Textbook of psychiatry*. South Med J 1924;17(8):pp.
- [8] Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8(1):8-17.
- [9] de Araújo Filho GM, Tarifa B, Santos RE, de Oliveira Dias AL, Ulliano JRL, Marques LHN. Clinical and sociodemographic variables associated with interictal dysphoric disorder and interictal personality in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A controlled study. *Epilepsy Behav* 2017;69:100-3.
- [10] Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(6):826-40.
- [11] do Nascimento PPG, Oliva CH, Ribeiro Franco CM, Mazetto L, Yamashiro AS, de Araújo Filho GM, et al. Transtorno disfórico interictal: Uma comorbidade psiquiátrica frequente entre pacientes com epilepsia acompanhados em dois serviços terciários. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(11):852-5.
- [12] Suda T, Tatsuzawa Y, Mogi T, Yoshino A. Interictal dysphoric disorder in patients with localization-related epilepsy: Diagnostic relationships with DSM-IV psychiatric disorders and the impact of psychosocial burden. *EpilepsyBehav* 2016;54:142-7.
- [13] Tedrus G, de Lima Silva R. Cognitive and clinical variables associated with interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;82:175-8.
- [14] Johnstone B, Malpas CB, Velakoulis D, Kwan P, O'Brien TJ. Psychiatric symptoms are the strongest predictors of quality of life in patients with drug-resistant epilepsy or psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2021;117.
- [15] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009;51 (6):1069-77.
- [16] First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - clinician version (SCID-IV). Washington DC and London, England: American Psychiatry Association Press, Inc; 1997 (Spanish version, Masson SA, 1999).
- [17] 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(4):277-83.
- [18] Zigmond AS, Snith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
- [19] De Oliveira GN, Lessa JMK, Gonçalves AP, Portela Ej, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: Comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). *EpilepsyBehav* 2014;34:50-4.
- [20] González de Rivera J, De las Cuevas C, Rodríguez M, Rodríguez F. Cuestionario de 90 síntomas SCL-90-R de Derogatis Adaptación española. TEA Ediciones, Madrid; TEA Ediciones; 2002.
- [21] Hyler SE, Rieder RO, Williams JBW, Spitzer RL, Hender J, Lyons M. The Personality Diagnostic Questionnaire: Development and preliminary results. *J Pers Disord* 1988;2(3):229-37.
- [22] Calvo Piñero N, Caseras Vives X, Gutiérrez Ponda de León F, Torrubia Beltri R. Adaptación española del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+). *Actas Españolas Psiquiatr* 2002;30(1):7-13.
- [23] Calvo N, Gutiérrez F, Casas M. Concordancia diagnóstica entre el Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+) y su Escala de Signifi cacaoán Clínica. *Psicothema* 2013;25(4):427-32.

- [24] Davison S, Leese M, Taylor PJ. Examination of the screening properties of the personality diagnostic questionnaire 4+ (PDQ-4+) in a prison population. *J Pers Disord* 2001;15(2):180–94.
- [25] Fonseca-Pedrero E, Paine M, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Maladaptive personality traits in adolescence: Psychometric properties of the Personality Diagnostic Questionnaire-4+. *Int J Clin Heal Psychol* 2013;13(3):207–15.
- [26] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39(1):81–8.
- [27] Torres X, Arroyo S, Araya S, De Pablo J. The Spanish version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE- 31): Translation, validity, and reliability. *Epilepsia* 1999;40(9):1299–304.
- [28] Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):650–6.
- [29] Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):349–53.
- [30] Wiglusz MS, Landowski J, Cubala WJ. Interictal dysphoric disorder of epilepsy: A continuing diagnostic challenge. *EpilepsyBehav* 2019;95:34–8.
- [31] Kanner AM. Obstacles in the treatment of common psychiatric comorbidities in patients with epilepsy: What is wrong with this picture? *Epilepsy Behav* 2019;98:291–2.
- [32] Ridsdale L, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol* 2017;264(6):1174–84.
- [33] Swinkels WAM, Duijnsen J, Spinthoven P. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure* 2003;12(8):587–94.
- [34] Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:41–5.
- [35] Novais F, Franco A, Loureiro S, Andrea M, Luisa Figueira M, Pimentel J, et al. Personality patterns of people with medically refractory epilepsy – Does the epileptogenic zone matter? *EpilepsyBehav* 2019;97:130–4.
- [36] Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(12):1580–6.
- [37] Sheehan D, Lerubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 – PubMed. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2).
- [38] Rassart J, Luyckx K, Verdyck L, Mijster T, Mark RE. Personality functioning in adults with refractory epilepsy and community adults: Implications for health-related quality of life. *Epilepsy Res* 2020;159.
- [39] Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg* 2016;116(4):513–8.
- [40] Monteagudo Gimeno E, Sánchez-González R, Raduà-Castaño J, Fortea González L, Boger LLucià T, Carreño Martínez M, et al. Association between Depressive and Anxious Symptoms with Cognitive Function and Quality of Life in Drug-Resistant Epilepsy. *SSRN Electron J* 2022.
- [41] Luoni C, Bisulli F, Paola Canevini M, De Sarro G, Fattore C, Andrea Galimberti C, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011;52(12):2181–91.
- [42] Mula M, Trimble MR. What Do We Know About Mood Disorders in Epilepsy? *Psychiatr Controversies Epilepsy* 2008;49–66.



