

El efecto antiepiléptico de la música

Trabajo Final de Máster de Neuropsicología

Autora: Arantza Almoguera Martón

Tutor: Marc Turón Viñas

Junio, 2022

Lo primero que me incitó a pensar y escribir sobre música ocurrió en 1966, cuando vi el intenso efecto que la música producía en pacientes con Parkinson profundo, hecho que posteriormente relaté en Despertares. Y desde entonces, de muchas más maneras de las que podía concebir, me he encontrado con que la música llamaba continuamente mi atención, demostrándome sus efectos en casi todos los aspectos de la función cerebral... y de la vida.

Oliver Sacks (2009, p. 14)



Agradecimientos

En primer lugar, quiero dar las gracias al Dr. Sergio Aguilera Albesa, por haberme facilitado la realización de las prácticas del Máster de Neuropsicología en su proyecto de investigación sobre la epilepsia, ya que, sin su aceptación y acogida, este trabajo no habría tenido como núcleo central la epilepsia.

En segundo lugar, muestro mi agradecimiento a mi Director del Trabajo Final de Máster, Dr. Marc Turón Viñas, por haberme animado a entrelazar en este trabajo mi doble perfil académico, el musical y el psicológico; además de haberme orientado y guiado en todo el proceso de redacción.

Por último, gracias a la Música por ser mi musa y mi fuente de inspiración y que tantos momentos placenteros y terapéuticos me proporciona.

Resumen

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes. Su abordaje terapéutico central es el tratamiento farmacológico. Sin embargo, algunos pacientes muestran efectos secundarios graves que afectan a su calidad de vida y otros presentan farmacorresistencia. De ahí la necesidad del desarrollo de terapias complementarias, no farmacológicas y no invasivas para su control. La música, concretamente, la audición musical se perfila como candidata con un efecto antiepiléptico.

En esta revisión sistemática se recogen las evidencias existentes y se analiza el papel de la música en la reducción de las crisis epilépticas. De los 188 documentos encontrados, se seleccionaron y analizaron 13 estudios experimentales. De cada estudio se extrajo información acerca de las características de los pacientes, el estímulo auditivo utilizado, el tratamiento y los resultados obtenidos. La pieza musical principalmente elegida fue la Sonata K.448 de W.A. Mozart, debido al denominado "efecto Mozart". Si bien, en varios de los trabajos se emplean otros estímulos musicales de manera comparativa. Los resultados muestran cómo la audición musical, principalmente de Mozart, reduce significativamente la recurrencia de crisis epilépticas; aunque su efecto desaparece si la exposición no ha sido prolongada. Las limitaciones de esta revisión sistemática se relacionan con la heterogeneidad de tratamientos utilizados, así como con la variabilidad y el número limitado de sujetos y la etiología de la epilepsia. No obstante, la existencia de estudios que muestran la significativa mejoría clínica de los pacientes invita a seguir investigando en este prometedor tratamiento como es la música.

Palabras clave

Audición musical; Crisis epilépticas; Efecto Mozart; Efecto antiepiléptico; Epilepsia; Música

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders. Its central therapeutic approach is pharmacological treatment. However, some patients show serious side effects that affect their quality of life and others have drug resistance. Hence the need for the development of complementary, non-pharmacological and non-invasive therapies for their control. Music, specifically, musical hearing is emerging as a candidate with an antiepileptic effect.

This systematic review collects the existing evidence and analyzes the role of music in reducing epileptic seizures. Of the 188 documents found, 13 experimental studies were selected and analyzed. From each study, information was extracted about the characteristics of the patients, the auditory stimulus used, the treatment and the results

obtained. The main piece of music chosen was Sonata K.448 by W.A. Mozart, due to the so-called "Mozart effect". Although, in several of the works other musical stimuli are used in a comparative way. The results show how musical hearing, mainly of Mozart, significantly reduces the recurrence of epileptic seizures; although its effect disappears if the exposure has not been prolonged. The limitations of this systematic review relate to the heterogeneity of treatments used, as well as to the variability and limited number of subjects and the etiology of epilepsy. However, the existence of studies that show the significant clinical improvement of patients invites us to continue researching this promising treatment such as music.

Keywords

Antiepileptic effect; Epilepsy; Epileptic seizure; Mozart Effect; Music; Musical audition

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	4
Índice.....	6
1. Introducción	7
2. Métodos	10
2.1. <i>Criterios para la elección de los estudios.....</i>	<i>10</i>
2.2. <i>Bases de datos consultadas.....</i>	<i>11</i>
2.3. <i>Estrategia de búsqueda utilizada</i>	<i>11</i>
2.4. <i>Proceso de selección de los estudios</i>	<i>12</i>
2.5. <i>Proceso de extracción de datos</i>	<i>12</i>
2.6. <i>Evaluación del riesgo de sesgo</i>	<i>12</i>
3. Resultados	13
4. Discusión	19
5. Conclusiones.....	23
6. Referencias bibliográficas	24

1. Introducción

La epilepsia es el trastorno neurológico más común en el mundo (Rafiee *et al.*, 2021) que afecta aproximadamente al 1% de la población (Quon *et al.*, 2021b).

Para Howieson *et al.* (2004), la epilepsia no es una sola enfermedad o trastorno, sino que refleja una alteración episódica del comportamiento o la percepción que surge de la hiperexcitabilidad y la descarga hipersíncrona de las células nerviosas en el cerebro que puede asociarse con una gran variedad de etiologías (Howieson *et al.*, 2004).

En 2005 la ILAE (International League Against Epilepsy) definió la epilepsia como “un trastorno del cerebro caracterizado por la predisposición crónica para generar crisis epilépticas, así como por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica”. A su vez, se definía la crisis epiléptica como la ocurrencia transitoria de una serie de signos y/o síntomas debidos a una anomalía en la actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro. Sin embargo, estas definiciones se consideraron demasiado teóricas y no permitían especificar en determinados casos si la persona padecía o no epilepsia. Fisher *et al.* (2014) con la finalidad de proporcionar una definición más práctica y operativa establece que la epilepsia es una enfermedad del cerebro que se puede definir por las siguientes condiciones:

- 1) Al menos debe haber dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que se producen en un periodo superior a 24 horas.
- 2) Una crisis no provocada (o refleja) y la probabilidad de crisis futuras similares al riesgo de recurrencia general (al menos el 60%) después de la aparición de dos crisis no provocadas, que se producen a lo largo de los diez años siguientes.
- 3) El diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Son muchas las causas neuropatológicas que pueden provocar la epilepsia (Villa Rodríguez, 2017).

Actualmente se distinguen tres tipos de crisis epilépticas: las crisis generalizadas, las crisis focales que se localizan en un lóbulo y las crisis de origen desconocido. Aquellas crisis que no puedan incluirse en alguna de estas categorías no se clasificarán hasta tener datos que nos permitan un diagnóstico y clasificación adecuados (Sala Padró y López, 2021).

El abordaje terapéutico de la epilepsia incluye el tratamiento farmacológico o la cirugía. El objetivo del tratamiento farmacológico es la supresión de las crisis epilépticas. Para ello se recetan los fármacos antiepilépticos (FAES, en español) y es el neurólogo quien determina la idoneidad de la monoterapia o politerapia (Sala Padró y López, 2021). Sin embargo, en aquellos casos en los que no se consigue controlar las crisis epilépticas mediante el tratamiento farmacológico, se recurre a la cirugía del lóbulo temporal. Según Villa Rodríguez (2017) el tratamiento quirúrgico puede ser una opción exitosa en las epilepsias focales sintomáticas.

No obstante, a pesar de los tratamientos médicos y quirúrgicos, algunos de los individuos continúan teniendo crisis que no se pueden controlar (Işler *et al.*, 2014; Rafiee *et al.*, 2021). Parece, por tanto, necesario, desarrollar terapias complementarias (Rafiee *et al.*, 2021), así como tratamientos alternativos, suplementarios y no farmacológicos para la epilepsia (Paprad *et al.*, 2021).

En la actualidad se sabe que la música integra experiencias fisiológicas, afectivas y cognitivas en las personas. La actividad musical, en todas sus modalidades (audición, interpretación y creación), “es un potente estimulador cerebral” (Oriola Requena *et al.*, 2021, p.22) que afecta a una extensa red neuronal, comprometiendo áreas corticales y subcorticales relacionadas con diferentes procesos cognitivos (Jauset, 2013). Gracias a los avances de las neurociencias, las técnicas de neuroimagen nos permiten identificar las regiones del cerebro que se activan con la música. De ahí que Zatorre (2005) considere la música: alimento de la neurociencia. De hecho, en los últimos años se está reafirmando el estudio neurocientífico de la música (Jauset-Berrocal *et al.*, 2017).

La música, como arte, nos provoca placer y despierta emociones, pero también puede utilizarse como herramienta rehabilitadora con fines terapéuticos, aplicándose en diferentes ámbitos (Soria-Urios *et al.*, 2011). Además, la música es capaz de modular nuestro estado de ánimo y, tal y como señala Jauset (2013) es “un recurso excelente y de gran ayuda para mejorar nuestra calidad de vida” (p.209). De hecho, puede mejorar nuestra salud física y mental (Soria-Urios *et al.*, 2011). Uno de los motivos que justifican este beneficio terapéutico de la música, y que hemos comentado anteriormente, se debe a que se procesa mediante redes neuronales que implican áreas auditivas y motoras, y “su percepción y ejecución involucran diversas funciones cognitivas” (Soria-Urios *et al.*, 2011, p.745).

Grylls *et al.* (2018) comentan los efectos beneficiosos de la música en los trastornos neurológicos. Precisamente este uso terapéutico recibió el nombre de “efecto Mozart” (Campbell, 1998), a partir del estudio realizado por Rauscher *et al.* (1993).

Tal y como señalan Bigand y Tillman (2021), debido a la extensión y naturaleza de las regiones neuronales que abarca la música, esta puede contribuir potencialmente como ayuda para diferentes carencias y afecciones psicológicas directamente relacionadas con lesiones neurofisiológicas. No obstante, el papel terapéutico de la música variará en función del trastorno neurológico (Sacks, 2009). En el caso de los trastornos motores, como el Parkinson, hay que abordar principalmente la rehabilitación motriz. Romero Naranjo (2012) presenta, a partir del método BAPNE, una serie de recursos para la estimulación cognitiva de los enfermos de Parkinson a través del movimiento. En la enfermedad de Alzheimer, existen estudios que muestran cómo la musicoterapia puede retrasar el avance de la enfermedad y mejorar el estado de apatía de los pacientes (Jauset, 2013). En este caso, el objetivo involucra “las emociones, las capacidades cognitivas, los pensamientos y los recuerdos” (Sacks, 2009, p.403).

También se ha comprobado el efecto analgésico de la música en pacientes oncológicos, así como en el tratamiento del dolor crónico (Jauset, 2013).

Kim y Stegemann (2016) avalan la eficacia de la audición musical como intervención en situaciones clínicas. Concretamente, el estudio de Särkämö *et al.* (2008) muestra los efectos positivos de la audición pasiva de música en los afectados por un ictus.

En las últimas décadas, existen estudios que avalan científicamente esta utilidad de la música en el campo de la epilepsia (Almendral Doncel, 2018; Hernando-Requejo, 2018). Así el estudio de Paprad *et al.* (2021) revela el potencial de la música en el tratamiento de la epilepsia pediátrica.

Štillova *et al.* (2021) confirmaron que durante la audición de música clásica se producía una disminución de las descargas epileptiformes. A partir del análisis de los parámetros musicales, comprobaron que son estos los responsables de la supresión de la actividad epiléptica. Tal y como recogen Lin *et al.* (2011), una de las posibles explicaciones incluye la modificación de las vías dopaminérgicas durante la audición de la música, pudiendo observar su beneficio en el tratamiento de la epilepsia.

Hace algunos años se popularizó la idea de que la audición de algunas piezas de Mozart podía mejorar determinadas funciones cognitivas (Almendral Doncel, 2018) y ha habido un interés especial en el control de la epilepsia a partir de la audición de sonatas de Mozart. De hecho, son varios los estudios que muestran una reducción de la actividad epiléptica a partir de la audición concreta de la sonata K. 448 de Mozart (Grylls *et al.*, 2018): Hughes *et al.* (1998) observaron una disminución de descargas epileptiformes en 23 de 29 pacientes. Lin *et al.* (2011) evaluaron los efectos positivos de la audición de esta sonata en niños con epilepsia refractaria. No obstante, concluyeron que eran necesarios más estudios. Brackney y Brooks (2018) también comprobaron la relación entre la música de Mozart y la disminución de las crisis en niños con epilepsia. Aunque Lin *et al.* (2012) sugirieron que no sólo esta pieza de música podría tener efectos beneficiosos en las crisis epilépticas. De hecho, como se ha comentado anteriormente, podemos afirmar que este efecto depende de las características de la música

Por tanto, existen evidencias de la eficacia de la música en la reducción de la actividad epileptiforme (Quon *et al.*, 2021b) y de su uso como una forma de neuromodulación no invasiva y no farmacológica (Maguire, 2012), aunque por el momento los estudios sobre el tema son escasos y poco concluyentes.

Todos estos hallazgos resultan muy prometedores, puesto que justifican el uso de la música como terapia complementaria en las epilepsias, pero desprovista de los efectos secundarios y contraindicaciones que conlleva en muchos casos un tratamiento farmacológico.

Por tanto, nuestro trabajo tiene como objetivo la realización de una revisión sistemática sobre los efectos de la música en la reducción de las crisis epileptogénicas que nos permitirá conocer en qué momento están las investigaciones actuales, con la finalidad de poder explorar si la música es un instrumento eficaz para el tratamiento de la epilepsia y valorar su inclusión como tratamiento complementario en la asistencia habitual de estos pacientes.

2. Métodos

Tal y como expusimos en el apartado anterior, nuestro trabajo tiene como objetivo la realización de una revisión sistemática sobre los efectos de la música en la reducción de las crisis epileptogénicas.

Para Manterola *et al.* (2013), “una revisión sistemática es un artículo de *síntesis de la evidencia disponible*” (p.149), que nos permite estar actualizados en aquellos temas que son de interés. Se trata de una revisión de un tema o fenómeno que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente investigaciones relevantes, y recopilar y analizar datos e informaciones de los estudios incluidos en la revisión, para los que pueden utilizarse métodos estadísticos de análisis (como el meta-análisis) (Moher *et al.*, 2009).

La búsqueda y la obtención de la información del tema que es de nuestro interés se ha realizado siguiendo los criterios de la declaración PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). La declaración PRISMA 2009 se desarrolló para estandarizar los informes de las revisiones sistemáticas (Moher *et al.*, 2009); pero a partir de diversas revisiones y modificaciones se aprobó la declaración PRISMA 2020, “diseñada principalmente para revisiones sistemáticas de estudios que evalúan los efectos de las intervenciones sanitarias” (Page *et al.*, 2021, p. 792). Tal y como señala Moher (2018), el hecho de utilizar esta guía actualizada permite a los autores garantizar una revisión sistemática de calidad y valiosa para los usuarios.

2.1. Criterios para la elección de los estudios

Para la elección de los estudios nos hemos basado en el paradigma PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcomes*¹), desarrollada para responder a cuestiones clínicas como la efectividad de una intervención (Richardson, citado en Atkinson y Cipriani, 2018). No obstante, según Atkinson y Cipriani (2018), aunque PICO se utiliza ampliamente, no es una teoría deseable para identificar elementos claves de todas las cuestiones en el campo médico y son necesarias algunas adaptaciones para poder estructurar estas cuestiones. Existen otros paradigmas más apropiados según el tipo de preguntas como ECLIPSE o SPICE.

En este caso, y siguiendo el paradigma PICO, la población se corresponde con personas que han sufrido crisis epileptogénicas, la intervención debía basarse en el uso de la música para la reducción de estas crisis, la comparación debía realizarse con un grupo “control”, es decir, pacientes que no hubieran recibido el “tratamiento” y el resultado a evaluar fue la reducción de crisis epilépticas a partir de la intervención musical.

Además, otros de los criterios de la elección fueron:

- Estudios publicados entre mayo de 2012 y mayo de 2022
- Estudios escritos en español, en inglés o en francés
- La música y las crisis epilépticas son los temas principales.

¹ Población, intervención, comparación y resultados.

- Inclusión de estudios tanto cuantitativos como cualitativos con el fin de obtener una mayor información.

2.2. Bases de datos consultadas

Para la realización de la búsqueda de la literatura se han utilizado las siguientes bases de datos:

- Medline y PubMed como bases de datos específicas de artículos relacionados con salud.
- SCOPUS y Web of Science para no restringir la anterior búsqueda y porque se trata de bases multidisciplinares con una gran cantidad de artículos.
- DIALNET dado que incluimos la búsqueda también de artículos en español.

Además, valoramos la incorporación de la “Literatura gris” (Atkinson y Cipriani, 2018).

La fecha de la última búsqueda se realizó el 16 de mayo de 2022.

2.3. Estrategia de búsqueda utilizada

Los términos o palabras clave que se han utilizado para la búsqueda podemos agruparlos en torno a dos términos centrales:

- Uno que hace referencia al tipo de intervención: la música
- El otro en función de la patología/trastorno: la epilepsia

Dado que los idiomas de los estudios elegidos han sido el español, inglés y francés, los términos se aplicaron en ambos idiomas:

- Música, *music* y *musique*. Además, utilizamos el truncamiento *music** que nos permitía recuperar documentos que incluían todas las variantes semánticas del vocablo como podían ser *musical*, *musical*, *musicale*, ...
- En el caso de epilepsia incluimos los siguientes términos: *epilepsia*, *epilepsy* y *épilepsie*. Además, incluimos la expresión “crisis epiléptica”, “*epileptic seizure*” y “*crise d’épilepsie*” y empleamos también el truncamiento *epilep** y *épilep**.

Para la conjugación de ambos grupos de términos utilizamos los operadores lógicos booleanos y así podíamos combinar estos términos de búsqueda según nuestras necesidades. Por tanto, la sintaxis completa quedó de la siguiente forma en cada uno de los idiomas:

- Español: (música OR *music**) AND (epilepsia OR “crisis epilépticas” OR *epilep**)
- Inglés: (*music* OR *music**) AND (*epilepsy* OR “*epileptic seizure*” OR *epilep**)
- Francés: (*musique* OR *music**) AND (*épilepsie* OR “*crise d’épilepsie*” OR *épilep**)

Además, como hemos comentado con anterioridad, establecimos el límite de la fecha de publicación entre mayo de 2012 y mayo de 2022 para restringir la búsqueda a los últimos diez años.

2.4. Proceso de selección de los estudios

Posteriormente, y siguiendo la estrategia PRISMA, de los artículos encontrados a partir de los términos de búsqueda ya mencionados, se realizó un cribado del total de documentos aplicando los criterios de exclusión y de inclusión, para la selección de los artículos relevantes para nuestra revisión sistemática. Con ayuda del gestor bibliográfico Mendeley se procedió a la eliminación de duplicados. Como criterio general de inclusión nos basamos en estudios experimentales. En cuanto al proceso de exclusión nos basamos en los siguientes criterios: (1) estudios escritos en idiomas diferentes a los seleccionados, (2) estudios no experimentales, (3) trabajos con modelos animales, (4) artículos en los que la música no se empleaba como reductor de crisis epilépticas o era la causa de la epilepsia y (5) textos en los que la epilepsia formara parte de algún tipo de trastorno.

2.5. Proceso de extracción de datos

Una vez realizada la selección de los artículos primarios que formaban parte de nuestra revisión sistemática (13), se elaboró una tabla estructurada en una hoja Excel en la que se consignó la información relevante de cada uno de los trabajos para su posterior análisis y evaluación de los resultados. En esta tabla se incluyeron datos destacados como los autores, el año de publicación, el objetivo principal del estudio, la muestra, las posibles variables del estudio, el estímulo musical utilizado, el tratamiento implementado, así como los resultados de la investigación.

2.6. Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante el método descrito en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (Higgins y Green, 2011).

Concretamente se evaluaron:

- Los sesgos de selección: se evaluó la asignación aleatoria de los participantes en el estudio y la ocultación de dicha asignación.
- El sesgo de realización: Se evaluó el cegamiento de los participantes y el personal del estudio.
- El sesgo de detección, que se refiere a las diferentes foras en que se obtienen los resultados en cada estudio, evaluando el cegamiento de los evaluadores en variables subjetivas.
- El sesgo de desgaste que hace referencia a la omisión de algún resultado que hacen que no se tengan datos de resultados completos.

Todos ellos se evaluaron de manera independiente siguiendo los siguientes criterios de evaluación: “bajo riesgo”, “alto riesgo” y “riesgo poco claro”, tal y como establecen Higgins y Green (2011).

3. Resultados

El total de estudios que se obtuvieron a partir de la realización de la búsqueda bibliográfica en las cinco bases de datos fue de 188. Dado que la búsqueda se realizó en varios idiomas presentamos a continuación una tabla con los resultados de la búsqueda en cada base de datos y en los tres idiomas para facilitar la información; de manera que en el diagrama de flujo unificaremos los resultados de cada base de datos incluyendo los tres idiomas:

Tabla 1: Resultados búsqueda por idiomas en las cinco bases de datos

	Bases de datos					TOTAL
	Medline	SCOPUS	Web of Science	Pubmed	Dialnet	
Inglés	3	150	11	10	1	175
Español	0	3	0	0	9	12
Francés	0	1	0	0	0	1
TOTAL	3	154	11	10	10	188

Tal y como comprobamos en la Tabla 1, la práctica totalidad de la bibliografía está escrita en inglés, siendo mínima la presencia de referencias en español y prácticamente inexistente en francés.

Una vez obtenidos la totalidad de los artículos, según la búsqueda establecida (y que presentamos en el apartado anterior), procedimos a la eliminación de los artículos duplicados. De manera que el número de referencias fue de 164. Realizados los diferentes cribados, el total de artículos seleccionados para la revisión sistemática fue de 13.

A continuación, en la Figura 1, correspondiente al diagrama de flujo, mostramos el proceso de selección de los estudios siguiendo la plantilla de la declaración de PRISMA.

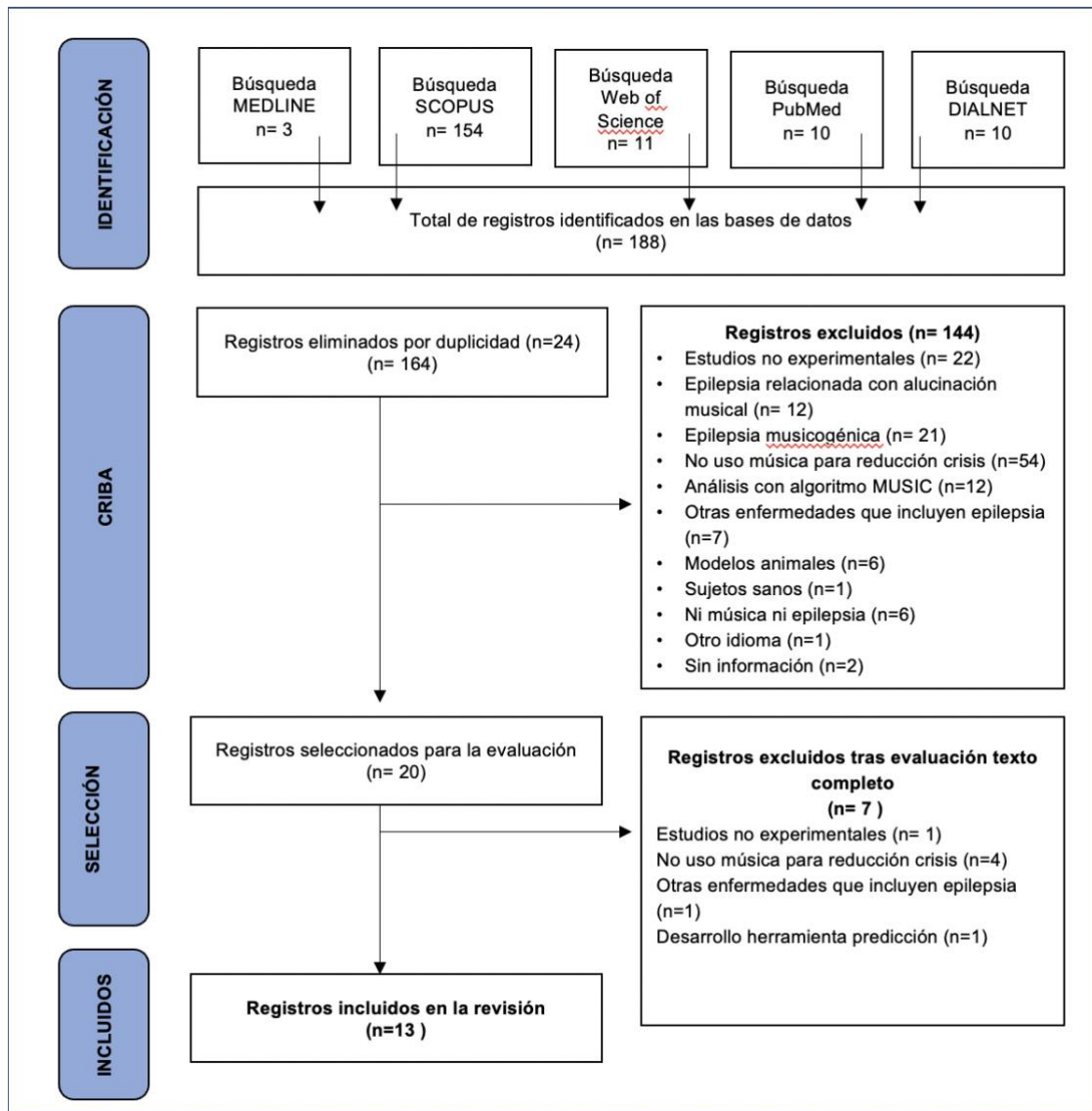


Figura 1- Diagrama de flujo de la selección de estudios

En la Tabla 2 recogemos la síntesis de la información extraída de los artículos seleccionados (autores y publicación, tamaño de la muestra, características de la muestra, música utilizada, tratamiento y resultados). Todos los estudios seleccionados utilizan la Sonata para dos pianos K.448 de W. A. Mozart (1756-1791), salvo en uno de ellos que trabajan con otras piezas musicales, pero del mismo compositor (Mozart). Concretamente, en un caso se utiliza música infantil apropiada para la edad de los sujetos y en otro se emplean sonidos de determinada frecuencia, pero siempre combinado con la pieza citada de Mozart. Seis estudios utilizan además otras piezas de música clásica, del mismo Mozart o de J. Haydn.

Tabla 2. Resumen resultados artículos seleccionados

Autor (es), año y publicación	Objetivo	Muestra	Características muestra	Estímulo musical	Intervención/ Tratamiento	Resultados
Bodner <i>et al.</i> (2012) PLOS ONE	Evaluar eficacia reducción convulsiones a partir exposición prolongada pasiva a estimulación auditiva específica	36 sujetos: 25 (grupo tratamiento) y 11 (grupo control)	Sujetos de 12 a 78 años con deficiencias neurológicas heterogéneas muchas con epilepsia o convulsiones relacionadas con trastorno subyacente	Sonata K.448 (Mozart)	Exposición prolongada durante sueño (10 horas nocturnas) en intervalos periódicos durante 1 año de tratamiento	El efecto terapéutico es general. Reducción de convulsiones en mayoría de sujetos en todos tipos crisis. Mayor en sujetos con epilepsia idiopática que sintomática.
Coppola <i>et al.</i> (2018) Epilepsy & Behavior	Comparar efecto Sonata Mozart K.448 y conjunto composiciones Mozart sobre recurrencia crisis y parámetros calidad de vida (sueño y cambios de humor) en niños y adolescentes.	19 pacientes (13 niños y 6 niñas)	Niños y adolescentes (1 y 24 años) con encefalopatías epilépticas refractarias. Epilepsia resistente a fármacos y al menos 4 convulsiones /semana durante 6 últimos meses. 18 pacientes grado severo/ profundo de discapacidad intelectual asociado a parálisis cerebral (11), hemiplejía doble (1), hemiplejía dcha (1). Un paciente discapacidad intelectual leve.	Sonata K.448 (Mozart), Conjunto composiciones Mozart: Sinfonía 41 K.551; Concierto para piano nº 22 K.482; Concierto para violín nº 1 K.207; Concierto para violín nº 4 K.218 (<i>Allegro aperto</i>); Sinfonía nº 46 KV. 96 (<i>Allegro</i>); Concierto para flauta K.314 (<i>Allegro</i>)	Grupo 1: 9 Pacientes escuchan Sonata K.448; Grupo 2: 10 pacientes escuchan composiciones Mozart. En ambos grupos, 2h/día durante 2 semanas	Grupo 1: 2 niños disminución convulsiones 75%; 3 inferior al 50% y 5 sin cambios. Pero también 2 niños disminución irritabilidad y llanto y 1 mejor funcionamiento gastrointestinal. Grupo 2: 7 pacientes reducción significativa (50% en 1, 75% en 4 y 100% en 2. 8 pacientes disminución irritabilidad y llanto; 8 aumento actividad diurna; mejora hábitos sueño en 6; 2 disminución estreñimiento y 1 babeo. También 3 desarrollaron balbuceo o comportamiento comunicativo al inicio musicoterapia.
Coppola <i>et al.</i> (2015) Epilepsy & Behavior	Evaluar efecto de audición de conjunto composiciones Mozart, sobre recurrencia crisis, calidad sueño y trastornos comportamiento.	11 pacientes (7 varones y 4 mujeres)	Niños y adolescentes (1,5 y 21 años) con encefalopatías epilépticas refractarias. Epilepsia resistente a fármacos y al menos 4 convulsiones /semana durante 6 meses anteriores a aplicación musicoterapia. Sin enfermedades neurológicas sistémicas o progresivas. Todos con discapacidad intelectual severa profunda asociada a parálisis cerebral.	Conjunto composiciones Mozart: Sinfonía 41 K.551; Concierto piano nº 22 K.482; Concierto violín nº 1 K.207; Concierto violín nº 4 K.218 (<i>Allegro aperto</i>); Sinfonía nº 46 KV.96 (<i>Allegro</i>); Concierto violín K.314 (<i>Allegro</i>)	Musicoterapia: 2 h/día durante fin de semana, un total de 30 horas.	2 pacientes: reducción 50-75% de crisis; 3 pacientes reducción 75-89%. Porcentaje disminución nº total crisis: 51 % durante tratamiento y 20% dos semanas posteriores. También mejora en sueño nocturno y comportamiento diurno.
D'Alessandro <i>et al.</i> (2017) Psychiatria Danubina	Investigar la influencia de Mozart K.448 en frecuencia de convulsiones en sujetos epilépticos con discapacidad intelectual profunda/grave	12 sujetos (10 hombres y 2 mujeres)	Pacientes (5 y 39 años) con epilepsia resistente a fármacos con discapacidad intelectual profunda/grave	Sonata K.448 (Mozart)	Escuchar Mozart una vez al día durante seis meses	Reducción media de convulsiones del 20,5% durante tratamiento. 50% sujetos muestra muy buena respuesta. Ninguno empeora en frecuencia de crisis.
Grylls <i>et al.</i> (2018) Seizure European Journal of Epilepsy	Establecer si música de Mozart produce reducción crisis epilépticas en EEG en niños en comparación con música control	45 niños (23 mujeres y 22 hombres)	Niños de 2 a 18 años. 24 con epilepsia de etiología estructural/desconocida y 21 de etiología genética. Rango frecuencia convulsiones 0 > 10 al día. Tomaban de 0 a 4 antiepilépticos.	Sonata K.448 (Mozart). Música control: Teletubbies "Say Eh-Oh" (<8 años), The singing kettle "Eelly-Ally-O!" (8-10 años) y Busted "Year 3000" (>10 años)	Reproducción de la Sonata K.448 y música control durante realización EEG. 5 estados cada uno de cinco minutos: antes(referencia), durante y después Mozart/ antes, durante y después música control.	Disminución significativa de actividad epiléptica en EEG durante escucha de Mozart en comparación con la referencia.

Tabla 2 (cont.). Resumen resultados artículos seleccionados

Autor (es), año y publicación	Objetivo	Muestra	Características muestra	Estímulo musical	Intervención/ Tratamiento	Resultados
Lin <i>et al.</i> (2014) Complementary & Alternative Medicine	Investigar efecto audición Mozart K.448 en reducción tasa recurrencia crisis de niños con primeras crisis no provocadas	46 pacientes (niños)	Pacientes con primera crisis no provocada (sin tratamiento) y con EEG epileptiformes. 41 con etiología idiopática y 5 sintomáticos. 43 pacientes CI normal; 2 CI reducido y 1 indeterminado	Sonata K.448 (Mozart)	Grupo tratamiento (22) =Audición primer movimiento Sonara durante 8 minutos/ una vez al día al menos seis meses. Grupo control (24) = ninguna música	Tasa recurrencia crisis significativamente menor en grupo tratamiento. Disminuciones significativas en descargas epileptiformes después de 1, 2 y 6 meses de audición de Mozart en comparación con EEG antes de escuchar música.
Lin <i>et al.</i> (2013) Clinical Neurophysiology	Investigar el efecto de la música de Mozart sobre descargas epileptiformes y actividad parasimpática	64 niños (31 niños y 33 niñas)	Niños (2- 15 años) diagnosticados de epilepsia: 51 etiología idiopática, uno probablemente sintomático y 12 sintomáticos. 54 con inteligencia normal, 9 con CI reducido y uno indeterminado.	Sonata K.448 y Sonata K.545 de Mozart	41 pacientes K.448 Y 23 K.545. Examen de EEG y ECG antes, durante y después de la audición de piezas de Mozart	Descargas epileptiformes significativamente menores durante y justo después de audición de la música de Mozart. No diferencias significativas entre las dos piezas. La mayoría de los pacientes mostraron aumento de activación parasimpática.
Lin <i>et al.</i> (2012) Evidence-based Complementary and Alternative Medicine	Evaluar efecto de audición de Sonata de Mozart K.545 y comparar con audición Mozart K.448 en descargas epileptiformes en niños con epilepsia para estudiar el papel de los armónicos.	39 niños taiwaneses (19 niño y 20 niñas)	Niños (2- 17 años). Diagnosticados de epilepsia, la mayoría de etiología idiopática, 2 probablemente sintomáticos y 8 sintomáticos. 32 pacientes con CI normal, 5 con CI reducido y 2 con CI indeterminado.	Sonata K.448 y Sonata K.545 de Mozart	EEG antes, durante y después audición Mozart K.448 y K.545 en orden aleatorio con una semana de diferencia. Comparación frecuencia descargas epileptiformes.	Disminución significativa frecuencia descargas epileptiformes durante y justo después audición Mozart K.448 y K.545. Efecto más pronunciado en descargas originadas en corteza central o generalizadas. Ambas comparten características espectrogramáticas similares.
Paprad <i>et al.</i> (2021). Epilepsy & Behavior	Estudiar efecto de Mozart K.448 sobre trastornos epileptiformes interictales, EEG cuantitativo y frecuencia cardíaca en pacientes con epilepsia.	26 pacientes	Pacientes entre 0 y 18 años. 53 % epilepsia causa idiopática y 47% causa sintomática. 96% epilepsia farmacorresistente	Sonata K.448 (Mozart)	Grupo tratamiento: Audición primeros 8 minutos de Mozart durante EEG. Grupo control: registro EEG lugar tranquilo. Conteo descargas antes, durante y después audición, análisis EEG cuantitativo y variabilidad frecuencia cardíaca.	67% de Grupo música (tratamiento) disminución significativa descargas. Tras audición, aumento descargas = no efecto a largo plazo. Durante exposición música frecuencia cardíaca muestra disminución; relación entre frecuencia alta y baja que representa actividad parasimpática.

Tabla 2 (cont.). Resumen resultados artículos seleccionados

Autor (es), año y publicación	Objetivo	Muestra	Características muestra	Estímulo musical	Intervención/ Tratamiento	Resultados
Quon <i>et al.</i> (2021a) Scientific Reports	Medir influencia Sonata K. 448 de Mozart en la reducción de la actividad epileptiforme interictal	16 sujetos	Sujetos en seguimiento clínico por epilepsia refractaria con poca o ninguna formación musical	Sonata K.448 (Mozart) y versión filtrada de sonata	Presentación estímulos durante 15 seg (Grupo 15) y 90 seg (Grupo 90). Registro EEG intracraneal	Asociación entre estimulación musical no invasiva y reducción actividad interictal intracraneal. Reducción descargas epileptiformes interictales durante versión original después de, al menos, 30 seg exposición. Reducción significativa en corteza frontal bilateral. Todos los demás estímulos no alteraciones significativas.
Quon <i>et al.</i> (2021b) Neurologica	Estudiar efectos de estímulos auditivos en descargas epileptiformes	8 sujetos (4 hombres y 4 mujeres)	Sujetos (24- 68 años) con epilepsia refractaria	Estímulos auditivos: tono de 40 Hz, tono de 440 Hz por senoide de 40 Hz, Sonata K.448 de Mozart y K.448 modulada por senoide de 40 Hz.	Presentación bloques de 15 segundos al azar con 4 estímulos sonoros. Estímulos seguidos de periodo control de 15 seg (ruido ambiental, silencio). Sesión experimental de 20 minutos con 40 estímulos auditivos y 40 de control, repetidas dos veces /sujeto. Experimento al menos cuatro horas después de la última convulsión.	Reducción descarga epileptiforme interictal del 32,5 % en tono de 40 Hz localizadas en región temporal mesial y lateral. Exposición Mozart, respuestas significativas, pero menos homogéneas.
Rafiee <i>et al.</i> (2020) Epilepsia Open	Comparar efecto sobre frecuencia convulsión de audición diaria de Mozart K.448 y pieza control espectralmente similar, pero no rítmica.	13 personas (8 mujeres y 5 hombres)	Adultos entre 26 y 75 años y media de 2,3 FAE por individuo	Sonata K. 448 (Mozart) y estímulo control con mismo espectro que Mozart no rítmico.	Diseño cruzado. Exposición 3 meses. Audición diarias 6 minutos de Sonata K.448 (tratamiento) y 3 meses a audición diaria versión codificada (control).	Reducción de recuento de convulsiones durante tratamiento, no observado en control.
Štillova <i>et al.</i> (2020) Journal of Neurology	Confirmar efecto Mozart en pacientes epilépticos utilizando registro de EEG intracranebral	18 personas (9 hombres y 9 mujeres)	Pacientes con epilepsia farmacorresistente. 6 con epilepsia temporal y 2 con epilepsia extratemporal	Sonata K.448 (Mozart) y Sinfonía nº 94 de Haydn	Registro de EEG intracranebral. 10 minutos relajados (preaudición y postaudición). Audición en dos días consecutivos del primer movimiento de la K.448 y primer movimiento de la sinfonía de Haydn.	La audición de Mozart redujo las descargas en EEG (32%). La audición de Haydn aumento crisis (48%). Diferencias en sexo: Haydn redujo descargas epileptiformes sólo en mujeres; en hombres se incrementó, por características musicales.

En la Tabla 3, y siguiendo el método descrito en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (Higgins y Green, 2011), presentamos el análisis de riesgo de sesgo: “bajo riesgo” (+), “alto riesgo” (-) y “riesgo poco claro” (?). Tan solo en dos de los estudios se detalla el cegamiento de los evaluadores. La aleatorización de los participantes seleccionados se lleva cabo en 6 estudios; sin embargo, son pocas las investigaciones que muestran un sesgo de desgaste de alto riesgo. El hecho de que la mayoría de los trabajos se ha realizado con niños, hace difícil conocer el riesgo de detección.

Autor (es), año	Sesgo Selección	Sesgo realización	Sesgo detección	Sesgo desgaste
Bodner <i>et al.</i> (2012)	+	+	?	+
Coppola <i>et al.</i> (2018)	+	?	?	+
Coppola <i>et al.</i> (2015)	-	?	?	+
D'Alessandro <i>et al.</i> (2017)	+	?	?	+
Grylls <i>et al.</i> (2018)	-	?	?	-
Lin <i>et al.</i> (2014)	+	?	+	-
Lin <i>et al.</i> (2013)	-	?	?	+
Lin <i>et al.</i> (2012)	-	?	?	+
Paprad <i>et al.</i> (2021)	+	?	+	-
Quon <i>et al.</i> (2021a)	-	?	?	+
Quon <i>et al.</i> (2021b)	-	?	?	+
Rafiee <i>et al.</i> (2020)	+	-	?	+
Štillova <i>et al.</i> (2020)	-	?	?	+

Tabla 3. Resumen del riesgo de sesgo
(+) “bajo riesgo”, (-) “alto riesgo” y “(?)” “riesgo poco claro”.

4. Discusión

Nuestro propósito con esta revisión sistemática era conocer los posibles efectos de la música en la reducción de las crisis epileptiformes. Para la consecución de dicho objetivo, se ha realizado una revisión en profundidad de trece artículos, a partir de los cuales se ha extraído información acerca de la muestra, el tipo de música utilizada, así como el tratamiento/ intervención que se ha realizado y los efectos conseguidos.

Como comentamos con anterioridad, la epilepsia es uno de los trastornos neurológicos graves más comunes, que afecta al 1% de la población. El abordaje con fármacos antiepilépticos es un pilar fundamental para su tratamiento. Sin embargo, estos pueden producir efectos secundarios graves que interfieren en la calidad de vida del paciente y, además, algunos de ellos presentan farmacoresistencia; por lo que, se hace necesario la propuesta de intervenciones no farmacológicas y complementarias para la gestión y el control de la epilepsia. Dentro de estos enfoques no farmacológicos están la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago e incluso la cirugía. Pero cada vez existen más pruebas del uso de la música como terapia no farmacológica y no invasiva para la reducción de las descargas epilépticas.

Precisamente el objetivo o finalidad común de los trece artículos analizados es evaluar la eficacia de la audición musical en la reducción de las crisis epilépticas. Prácticamente la mayoría de los estudios han utilizado como “modelo de tratamiento” para la audición musical la Sonata en Re Mayor para dos pianos K.448 de Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791) (Bodner *et al.*, 2012; Coppola *et al.*, 2018; D'Alessandro *et al.*, 2017; Grylls *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2012; Paprad *et al.*, 2021; Quon *et al.*, 2021a; Quon *et al.*, 2021b; Rafiee *et al.*, 2020; Štillova *et al.*, 2020), salvo en un estudio que no eligen esta pieza concreta, sino otras piezas musicales, pero del mismo compositor (Coppola *et al.*, 2015).

Por tanto, nuestra revisión acerca del uso de la música como terapia queda reducida prácticamente a una pieza musical concreta de Mozart. La omnipresencia de esta obra y este autor, se enraza en el denominado *efecto Mozart* que fue establecido por primera vez por Rauscher *et al.* (1993), cuando comprobaron que 36 estudiantes mejoraron en el razonamiento espacial después de escuchar los diez primeros minutos de la Sonata K.448. Este efecto se probó en la epilepsia por primera vez por Hughes *et al.* (1998), quienes comprobaron que en 23 de los 29 pacientes adultos se produjo una reducción de la actividad epiléptica en los EEG durante la audición de la misma sonata.

En los artículos que hemos evaluado, no sólo se quería evaluar el efecto concreto de esta pieza, sino que además se pretendía comparar el uso de tratamientos con situaciones de control, con la finalidad de reforzar la obtención de resultados. Paprad *et al.* (2021) establecieron como situación de control un ambiente tranquilo sin música. Grylls *et al.* (2018) utilizaron como música de control, piezas musicales adecuadas a las edades de los pacientes (niños, en su totalidad). En esta misma línea de contraste, Štillova *et al.* (2020) hicieron la comparación con la Sinfonía número 94 de J. Haydn (1732-1809) por su similitud estilística con Mozart; mientras que Rafiee *et al.* (2021)

utilizaron una pieza con el mismo espectro que Mozart. En el caso de Quon *et al.* (2021) se trataba de un tono de 40 Hz o música modulada en amplitud sinusoidal de 40 Hz. Otro grupo de investigaciones se centraron en la música del propio Mozart. Concretamente, Lin *et al.* (2012) y Lin *et al.* (2013) recurrieron a la Sonata K.545 de Mozart. Coppola *et al.* (2015), realizaron primeramente un estudio con diferentes composiciones de Mozart con el objetivo de reducir la audición monótona y posteriormente analizaron la diferencia de este grupo de piezas de Mozart con la Sonata K.448 (Coppola *et al.*, 2018).

También hemos encontrado diferencias significativas en los protocolos de tratamiento y de intervención. Nos referimos al tiempo de exposición al estímulo, así como el registro utilizado para la contabilización de las crisis, entre otros aspectos. En la mayoría de los estudios, los registros se han realizado a partir de EEG de cuero cabelludo y la toma de notas en los diarios. Tan sólo los ensayos de Quon *et al.* (2021a), Quon *et al.* (2021b) y Štillova *et al.* (2021) utilizaron el EEG estereoscópico intracraneal, debido a la inexactitud en el registro de las descargas (Štillova *et al.*, 2021) y la sensibilidad limitada (Quon *et al.*, 2021b) de los EEG de cuero cabelludo.

Además, el tiempo de exposición a los estímulos auditivos fue muy variable, así como el tiempo de tratamiento, tal y como se recogen en las tablas de resultados. Salvo en el caso de Bodner *et al.* (2012), cuyo protocolo se realizó durante un periodo prolongado, puesto que la exposición fue durante el sueño (es decir, pasiva); en el resto de los trabajos, la exposición se realizó en estado de vigilia y los tiempos variaron entre los 15 segundos (Quon *et al.*, 2021a y 2021b) y las dos horas al día (Coppola *et al.*, 2015). Además, hemos observado diferencias en la duración del tratamiento e intervención, que podían oscilar entre los quince días y el año, en función también de la existencia de un periodo de control. No obstante, todos los ensayos incluyeron un periodo de referencia (anterior a la exposición al estímulo y, por tanto, al tratamiento) que permite comparar y evaluar los cambios que se producen en las crisis de los pacientes.

En cuanto a las muestras de pacientes y sus características, en ocho de los estudios (Coppola *et al.*, 2015; Coppola *et al.*, 2018; D'Alessandro *et al.*, 2017; Grylls *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2012, Lin *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2014 y Paprad *et al.*, 2021) los sujetos eran niños y adolescentes, y concretamente en los ensayos de Coppola *et al.* (2015, 2018) y D'Alessandro *et al.* (2017), se trataba de niños con discapacidad intelectual severa/profunda. En el resto de los estudios, los pacientes fueron adultos, salvo en el caso de Bodner *et al.* (2012) que incluyeron a personas a partir de los 12 años. Por supuesto, todos estaban diagnosticados de epilepsia y la mayoría eran de etiología idiopática, además de refractaria o farmacorresistente, y que no hubieran interrumpido su tratamiento farmacológico, puesto que se trataba de comprobar la eficacia de la terapia musical como tratamiento complementario. No obstante, tan sólo seis de los estudios realizaron una selección de los participantes aleatorizada (Bodner *et al.*, 2012; D'Alessandro *et al.*, 2017; Coppola *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2014; Paprad *et al.*, 2021; Rafiee *et al.*, 2020). Tal y como señalan Paprad *et al.* (2021), en general, la literatura presenta pocos estudios aleatorizados con niños.

Otra de las diferencias que hemos encontrado tiene que ver con el diseño del estudio, ya que, en algunos casos, no se realizó una comparación, sino que se estudió exclusivamente el efecto de una pieza musical (concretamente la Sonata K.448 de Mozart), como en el caso de Bodner *et al.* (2012) y D'Alessandro *et al.* (2017). Aunque como señalan Lin *et al.* (2014), el hecho de no tener música de control hace imposible afirmar que el efecto sea debido a la música concreta o a un efecto placebo. Sin embargo, en otros casos se trató de estudios comparativos, en los que se compararon los efectos de diferentes estímulos auditivos y además se establecieron grupos de control, sin música (Lin *et al.*, 2014; Paprad *et al.*, 2021) o con otros tipos de música, como sucedió en los demás ejemplos. Además, dos de los estudios utilizaron un diseño cruzado (D'Alessandro *et al.*, 2017; Rafiee *et al.*, 2020).

En cuanto a los resultados y a los efectos del tratamiento con la audición musical, los trece estudios mostraron una reducción significativa de las descargas epileptiformes. Como apuntábamos al principio, en todos los ensayos se ha utilizado la Sonata K.448 de Mozart y todos mostraron esta disminución a la que hacemos referencia. Pero como no queda claro que esta sonata tenga la "exclusividad" de este efecto, son varios los estudios que compararon sus efectos con otras piezas.

Sin embargo, a pesar de la existencia de estudios comparativos con otros estímulos musicales, todos los estudios mostraron que la Sonata K.448 reduce significativamente la actividad epiléptica. Este efecto no se produjo con los tratamientos de control y de referencia, salvo en el caso de aquellos trabajos que utilizaron otras composiciones de Mozart, como en el estudio de Coppola *et al.* (2015), o en Lin *et al.* (2012) en el que compararon los efectos con la Sonata K.545 (similares a la K.448) o el estudio de Quon *et al.* (2021b) que demostró que el tono de 40 Hz también produjo una reducción significativa de las crisis. De hecho, en el estudio de Rafiee *et al.*, (2021), que compararon las composiciones estilísticamente similares de Mozart y Haydn, la audición de Haydn produjo un aumento significativo de las crisis. Consideramos que, aunque ambas piezas pertenecen al estilo clásico, los parámetros musicales son muy diferentes, ya que la Sinfonía de Haydn se interpreta con una orquesta, mientras que la instrumentación de la Sonata de Mozart es para dos pianos.

Los resultados fueron más efectivos en los pacientes con epilepsias generalizadas que en aquellos que presentaban epilepsias focales (Lin *et al.*, 2013). No obstante, a pesar de la disminución generalizada de las crisis epileptiformes, varios estudios (Lin *et al.*, 2012; Lin *et al.*, 2013; Paprad *et al.*, 2014) encontraron que algunos sujetos experimentaron un incremento en las crisis. Concretamente, Lin *et al.* (2012) descubrieron que la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento de las descargas durante la estimulación musical tenían focos epilépticos de origen occipital. El motivo de estos resultados sigue sin estar claro, pero los resultados del estudio sugieren que la corteza occipital no está implicada en la red auditiva (Lin *et al.*, 2012).

Además, Paprad *et al.* (2021) consideraron que, el hecho de no responder a la música, podía deberse a la presencia de un estado epiléptico eléctrico, cuyo mecanismo subyacente implica alteraciones en el circuito talámico; lo que podría indicar que la

música no influye en estas regiones tan profundamente. No obstante, Blood y Zatorre (2001), en su estudio, comprobaron la activación del tálamo durante la audición musical, que desencadenaba una activación del tono parasimpático.

Los efectos de la audición musical no sólo se reflejaron en la disminución de crisis epilépticas, sino en la mejora diaria del comportamiento y del estado de ánimo, así como en la calidad del sueño (Coppola *et al.*, 2015) y en una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento de la activación parasimpática (Lin *et al.*, 2013).

No obstante, varios estudios señalaron que este efecto beneficioso se pierde a largo plazo una vez que finaliza el tratamiento (Paprad *et al.*, 2021). D'Alessandro *et al.* (2017) recogieron esta pérdida a los seis meses y Rafiee *et al.* (2020) comentaron que en el periodo de seguimiento aumentan las crisis. Sin embargo, Lin *et al.*, (2014) comprobaron la mejora de los EEG después de un mes de escuchar música de Mozart, ya que los efectos se mantuvieron durante al menos seis meses. Para Lin *et al.* (2014), estos resultados son un indicador de que la audición musical diaria durante seis meses (duración del tratamiento) influye positivamente en la disminución de la recurrencia de las crisis en niños. Así Bodner *et al.* (2012) también plantearon un tratamiento durante un periodo prolongado (un año), al comprobar que varios estudios mostraron que el efecto terapéutico se mantenía con una exposición a largo plazo. Por tanto, parece que para que los efectos terapéuticos se mantengan en el tiempo, los tratamientos (y la exposición a los estímulos musicales) deben ser a largo plazo.

En términos generales, y a partir de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, podemos destacar varios factores que resultan más eficaces en la reducción de las crisis epilépticas. Tanto la audición activa (en estado de vigilia) como en la pasiva (durmiendo) tienen efecto en la reducción de las crisis. Concretamente, la audición de música de Mozart, así como de sonidos de frecuencia de 40 Hz han mostrado resultados significativamente superiores. Estos efectos positivos en la reducción de la recurrencia de crisis se han comprobado tanto en población infantil y adolescente como en adulta. La práctica totalidad de los pacientes que han recibido tratamiento están diagnosticados de epilepsia idiopática y farmacorresistente. Además, parecía existir una mayor influencia en aquellas epilepsias generalizadas. Respeto a la duración del tratamiento, en la mayoría de los casos, una vez finalizado este, desaparece el efecto; por lo que es necesario una exposición lo más prolongada posible.

No obstante, a pesar de la eficacia de la audición musical en la reducción de las crisis epilépticas, son varias las limitaciones que hemos podido encontrar. Por un lado, se trata de estudios con un número limitado de sujetos, por lo que es difícil poder generalizar los resultados. Además, hay que tener en cuenta la variabilidad de los sujetos: niños y adolescentes o adultos, la mayoría con epilepsias de etiología idiopática y que han recibido diferentes "dosis" y tipos de tratamientos, lo que se refleja en la variedad de respuestas. De hecho, en algún caso se recogen resultados contrarios y además no debemos olvidar que la epilepsia es un fenómeno dinámico que presenta fluctuaciones espontáneas (D'Alessandro *et al.*, 2017), de manera que son numerosas las variables que pueden influir en los resultados.

5. Conclusiones

La audición musical es probablemente uno de los estímulos más complejos que modulan la actividad cerebral y se asocia con cambios neurofisiológicos y neuropsicológicos tanto en la población con epilepsia como en otras condiciones (Lin *et al.*, 2014; Sesso y Sicca, 2020).

El análisis de los trece artículos de esta revisión sistemática muestra el efecto antiepiléptico de la música y, por tanto, corrobora la eficacia de la audición musical en la reducción de las crisis epilépticas. No obstante, una vez finalizada la fase de tratamiento, los efectos no se han podido mantener a lo largo del tiempo.

La Sonata K.448 de Mozart tiene un papel protagonista en los estudios, influenciada e impulsada por los resultados de las investigaciones de los equipos de Rauscher *et al.* (1993) y Hughes *et al.* (1998) que inician el denominado *efecto Mozart*. Pero también otras composiciones musicales de Mozart, así como los sonidos de 40 Hz (Quon *et al.*, 2021b). Por lo que todo apunta a pensar en la influencia de las características musicales, tal y como sugieren Štillova *et al.* (2021). De ahí que consideremos necesaria la investigación con otras composiciones musicales y con parámetros musicales concretos, que puedan influir en la reducción de crisis epilépticas.

Son numerosas las teorías que intentan explicar los efectos beneficiosos de la música en la disminución de las descargas epileptiformes (neuronas espejo, neurotransmisores como la dopamina, la activación del sistema parasimpático, etc.), pero, tal y como señala Maguire (2012), la comprensión de los mecanismos cerebrales subyacentes implicados es muy limitada. Probablemente estas cuestiones, junto al número limitado de sujetos, así como la variabilidad de las metodologías y tratamientos utilizados, empañan los resultados positivos de las investigaciones.

No obstante, el hecho de encontrar numerosos estudios que muestran la significativa mejora clínica de los pacientes invita a seguir investigando en este prometedor tratamiento no invasivo y complementario de la epilepsia como es la música, desprovisto de los efectos secundarios y contraindicaciones que conlleva en muchos casos un tratamiento farmacológico.

Al igual que se administran fármacos antiepilépticos para el abordaje de la epilepsia, ¿por qué no seguir un tratamiento que incluya diariamente también la administración /receta de una “cápsula” o “jarabe” musical?

6. Referencias bibliográficas

- Almendral Doncel, R. (2018). Mitos y realidades del efecto Mozart. *Revista Pediatría Atención Primaria*, 20, e83-e88
- Atkinson, L. Z. y Cipriani, A. (2018). How to carry out a literature search for a systematic review: a practical guide. *BJPsych Advances*, 24, 74-82, doi:10.1192/bja.2017.3
- Bigand, E. y Tillmann, B. (2021) (4ª impr.) *La Symphonie neuronale. Pourquoi la musique est indispensable au cerveau*. Éditions humenSciences
- Blood, A.J. y Zatorre, R.J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 11818-23
- *Bodner, M., Turner, R. P., Schwacke, J., Bowers, C. y Norment, C. (2012). Reduction of Seizure Occurrence from Exposure to Auditory Stimulation in Individuals with Neurological Handicaps: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045303>
- Brackney, D. E. y Brooks, J. L. (2018). Complementary and alternative medicine: The Mozart effect on childhood epilepsy. A systematic review. *The Journal of the School Nursing*, 34(1), 28-37
- Campbell, D. (1998). *El efecto Mozart. Experimenta el poder transformador de la música*. [The Mozart Effect]. (Trad. Amelia Brito). Urano
- *Coppola, G., Operto, F. F., Caprio, F., Ferraioli, G., Pisano, S., Viggiano, A., y Verrotti, A. (2018). Mozart's music in children with drug-refractory epileptic encephalopathies: Comparison of two protocols. *Epilepsy & Behavior*, 78, 100-103. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.09.028>
- *Coppola, G., Toro, A., Operto Francesca Felicia and Ferrarioli, G., Pisano, S., Viggiano, A., y Verrotti, A. (2015). Mozart's music in children with drug-refractory epileptic encephalopathies. *Epilepsy & Behavior*, 50, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.038>
- *D'Alessandro, P., Giuglietti, M., Baglioni, A., Verdolini, N., Murgia, N., Piccirilli, M. y Elisei, S. (2017). Effects of music on seizure frequency in institutionalized subjects with severe/profound intellectual disability and drug-resistant epilepsy. *Psichiatria Danubina*, 29, S399-S404.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A. y J. Helen Cross, J. H. *et al.* (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482 doi: 10.1111/epi.12550
- *Grylls, E., Kinsky, M., Baggott, A., Wabnitz, C. y McLellan, A. (2018). Study of the Mozart effect in children with epileptic electroencephalograms. *Seizure European Journal of Epilepsy*, 59, 77-81 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.006>

- Hernando-Requejo, V. (2018). Epilepsia, Mozart y su sonata K.448: ¿es terapéutico el “efecto Mozart”? *Revista de Neurología*, 66 (9), 308-314
- Higgins, J. P. T. y Green, S. (2011). *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. Cochrane-Handbook
- Howieson, D. B., Loring D. W. y Hannay, H. J. (2004). (4ª Ed.). Neurobehavioral variables and diagnostic issues. En M. D. Lezak, D. B. Howieson y D. W. Loring, *Neuropsychological Assessment* (pp. 286-336). Oxford University Press
- Hughes, J. R., Daaboul, Y., Fino, J.J. y Shaw, G.L. (1998). The "Mozart effect" on epileptiform activity. *Clinical EEG (Electroencephalography)*, 29(3) 109–19. <https://doi.org/10.1177/155005949802900301>
- Işler, A., Turan, F. D., Gözüm, S. y Öncel, S. (2014). Complementary and alternative approaches used by parents of children with epilepsy on epilepsy management. *Epilepsy & Behavior*, 32, 156-161 <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.010>
- Jauset-Berrocal, J.A., Martínez, I. y Añaños, E. (2017). Aprendizaje musical y educación: Aportaciones desde la neurociencia. *Cultura y Educación*, 29 (4), 833-837
- Jauset, J. A. (2013). *Cerebro y música, una pareja saludable. Las claves de la neurociencia musical*. Editorial Círculo Rojo
- Kim, J. y Stegemann, T. (2016). Music listening for children and adolescents in health care contexts: A systematic review. *The Arts in Psychotherapy*, 51, 72-85 <http://dx.doi.org/10.1016/j.aip.2016.08.007>
- *Lin, L.-C., Chiang, C.-T., Lee, M.-W., Mok, H.-K., Yang, Y.-H. *et al.* (2013). Parasympathetic activation is involved in reducing epileptiform discharges when listening to Mozart music. *Clinical Neurophysiology*, 124(8), 1528-1535. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.021>
- Lin, L-C., Lee, W-T., Wang, C-H., Chen, H-L., Wu, H-C. *et al.* (2011). Mozart K.448 acts as potential add-on therapy in children with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 20, 490-493 doi:10.1016/j.yebeh.2010.12.044
- *Lin, L-C., Lee, M-W., Wei, R-C., Mok, H.K., Wu, H-C. *et al.* (2012). Mozart K.545 Mimics Mozart K. 448 in reducing epileptiform discharges in epileptic children. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, Article ID 607517 doi:10.1155/2012/607517
- *Lin, L.-C., Lee, M.-W., Wei, R.-C., Mok, H.-K., y Yang, R.-C. (2014). Mozart K.448 listening decreased seizure recurrence and epileptiform discharges in children with first unprovoked seizures: A randomized controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 17. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-17>
- Maguire, M. J. (2012). Music and epilepsy. A critical review. *Epilepsia*, 53, 947-961
- Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E. y Claros, N. (2013). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía española*, 91(3), 149-155

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman D. G. y The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), 1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- Moher, D. (2018). Reporting guidelines: doing better for readers. *BMC Med*, 16, 233
- Oriola Requena, S., Gustems Carnicer, J. y Navarro Calafell, M. (2021). La educación musical: fundamentos y aportaciones a la neuroeducación. *JONED. Journal of Neuroeducation*, 2 (1), 22-29 doi:10.1344/joned.v2i1.31576
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C. *et al.* (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799 doi:10.016/j.recesp.2021.06.016
- *Paprad, T., Veeravigrom, M. y Desudchit, T. (2021). Effect of Mozart K.448 on interictal epileptiform discharges in children with epilepsy: A randomized controlled pilot study. *Epilepsy & Behavior*, 114 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107177>
- *Quon, R. J., Casey, M. A., Camp, E. J., Meisenhelter, S., Steimel, S. A. *et al.* (2021a). Musical components important for the Mozart K448 effect in epilepsy. *Scientific Reports*, 11, 16490 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95922-7>
- *Quon, R. J., Leslie, G. A., Camp, E. J., Meisenhelter, S., Steimel, S. A. *et al.* (2021b). 40-Hz auditory stimulation for intracranial interictal activity: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 144(2), 192-201. <https://doi.org/10.1111/ane.13437>
- Rafiee, M., Istasy, M. y Valiante, T. A. (2021). Music in epilepsy: Predicting the effects of the unpredictable. *Epilepsy & Behavior*, 122, 108164. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108164>
- *Rafiee, M., Patel, K., Groppe, D. M., Andrade, D. M., Bercovici, E. *et al.* (2020). Daily listening to Mozart reduces seizures in individuals with epilepsy: A randomized control study. *Epilepsia Open*, 5(2), 285-294. <https://doi.org/10.1002/epi4.12400>
- Rauscher, F.H., Shaw G.L. y Ky, C.N. (1993). Music and spatial task performance. *Nature*, 365, 611
- Romero Naranjo, F. J. (2012). Estimulación cognitiva para enfermos de parkinson según el método BAPNE. En J.D. Álvarez Teruel, M.T. Tortosa Ybáñez y N. Pellín Buades, *X Jornades de Xarxes d'investigació en Docència Universitària: la participació i el compromís de la comunitat universitària* (pp. 2326-2337). Universidad de Alicante
- Sala Padró, J. y López, B. (2021). *Neuropsicología de la epilepsia*. [Recurso de aprendizaje]. Recuperado de UOC. www.uoc.edu
- Särkämö, T., Tervaniemi, M., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., *et al.* (2008). Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain*, 131, 866-876. doi:10.1093/brain/awn013

- Sacks, O. (2009). *Musicofilia. Relatos de la música y el cerebro*. [Musicophilia. Tales of Music and the Brain] (Trad. Damián Alou). Editorial Anagrama
- Sesso, G. y Sicca, F. (2020). Safe and sound: meta-analyzing the Mozart effect on epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 131 (7), 1610-1620. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.039>
- Soria-Urios, G., Duque, P. y García-Moreno, J. M. (2011). Música y cerebro (II). evidencias cerebrales del entrenamiento musical. *Revista de Neurología*, 53 (12), 739-746
- *Štillova, K., Kiska, T., Koriftáková, E., Stryček, O., Mekyska, J., Charstina, J. y Rektor, I. (2021). Mozart effect in epilepsy: Why is Mozart better than Haydn? Acoustic qualities-based analysis of stereoelectroencephalography. *European Journal of Neurology*, 28, 1463-1469 Doi: 10.1111/ene.14758
- Villa Rodríguez, M. A. (2017). Neuropsicología de la epilepsia. En T. D. J. Villaseñor Cabrera, M. E. Navarro Calvillo y M. A. Villa Rodríguez, *Neuropsicología clínica hospitalaria* (pp.155-174). Editorial El Manual Moderno.
- Zatorre, R. (2005). Music, the food of neuroscience? *Nature*, 434 (7031), 312-315